

ACCION ANTIHELMINTICA DEL OXFENDAZOL FRENTE A  
*TRICHURIS MURIS*. (NEMATODA, TRICHURIDAE)

ARIAS FERNANDEZ, M. C.\*; MARTINEZ FERNANDEZ, A. R.\*\*;  
SELA PEREZ, M. C.\*; ARES MAZAS, M. E.\*

\* Facultad de Farmacia. Universidad de Santiago de Compostela.

\*\* Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.

(Recibido el 23-6-1982)

SUMMARY

To see the percentage of reduction in the different phases of the endogenous cycle of *T. muris*, the following essay/test was carried out:

Mice CD-1, previously treated with Droncit and Mebendazole to eliminate the natural infestations by *Hymenolepis nana fraterna* and oxiuroidea respectively, were immunosuppressed with hidrocortisone acetate in a quantity of 2 mg/mouse, the day before the infestation. This is made with 100 embryoned eggs/mouse, applied by means of esophageal catheter.

The drug employed in these experiments was Oxfendazole in a quantity of 2, 5 and 15 mg/kg against larvae, 8 days after the infestation (p.l.) and in adults 35 days p.i.

The results were in every instance highly satisfactory.

Key Words: Oxfendazole; experimental trichurosis.

RESUMEN

Con el fin de ver el porcentaje de reducción en las diferentes fases del ciclo endógeno de *Trichuris muris*, se realizó el siguiente ensayo:

A ratones CD-1 previamente tratados con Droncit y Mebendazol para eliminar las infestaciones naturales por *Hymenolepis nana fraterna* y

oxiuroideos respectivamente, se les inmunosuprime con acetato de hidrocortisona a nivel de 2 mg/ratón el día antes de la infestación. Esta se realizó con 100 huevos embrionados/ratón, aplicados mediante sonda esofágica.

El fármaco empleado en estas experiencias fue el OXFENDAZOL (metil 5 (6)-fenilsufinil-2 bencimidazol carbamato) a las dosis de 2, 5 y 15 mg/kg, contra larvas a los 8 días p.i., preadultos a los 15 días p.i. y adultos a los 35 días p.i.

Los resultados fueron en todos los casos altamente satisfactorios  
Palabras Clave: Oxfendazol; Trichurosis experimental.

## INTRODUCCION

### *Oxfendazol*

Siguiendo nuestra línea de investigación sobre la terapia antihelmíntica, hemos tratado de probar en este trabajo la posible eficacia de un nuevo bencimidazolcarbamato descrita en un principio por BROWN y col. (1961).

Este antihelmíntico se presenta como eficaz en el tratamiento de las formas intestinales de varios nematodos.

El Oxfendazol fue sintetizado en los Laboratorios de la Syntex Research (Palo Alto, California). De denominación química: metil 5 (6)-fenil sufínil-2-bencimidazolcarbamato.

Es un producto sólido, polvo blanco inodoro, prácticamente insoluble en agua y otros solventes.

Es importante destacar su baja toxicidad, siendo la DL-50 para las distintas especies la siguiente:

	DL-50 en mg/kg orales
Ratón ... ..	6.400
Rata ... ..	6.400
Perro ... ..	1.600

Asimismo se ha comprobado que la tolerancia adquirida durante 40 días de tratamiento fue la siguiente:

Rata ... ..	40 mg/kg día
Perro ... ..	30 mg/kg día

Durante 90 días de tratamiento:

Rata... ..	Nivel no efectivo = 50 p.p.m. en la dieta
Perro ... ..	6 mg/kg día

Administrando Oxfendazol marcado se puede detectar sus metabolitos así como la vía de excreción más importante.

BELL y NASSIF (1976), administraron 50 mg/kg por vía oral de Oxfendazol marcado radiactivamente con C<sup>14</sup>.

Los metabolitos radiactivos detectados en orina a las 12-24 horas, los separamos por cromatografía de intercambio iónico, en una fracción neutra básica conteniendo un 0,25% de fármaco inalterado, un 6% de carbamatos de hidrólisis y una fracción ácida que se resolvió en nuevas fracciones por un gradiente de densidad. Cada una de estas fracciones fue sometida a diversas técnicas de análisis. El metabolito que apareció en mayor proporción fue el O-sulfato de metil-5-(6)-(4' hidroxifeniltio)-bencimidazol -2- carbamato.

COURWIN (1977) llegó a la conclusión de que el Oxfendazol a la dosis de 3 mg/kg administrados una vez en el alimento, redujo o eliminó la producción de huevos por *A. suum*, *Oesophagostomun dentatum* y *Metastrongylus pudendotectus*.

La producción de huevos por *Trichuris suis* pareció estar menos influenciada, no obstante el número de vermes grávidos fue considerablemente menor que en los controles.

Los resultados obtenidos por BOLAS y col. (1977) con Oxfendazol contra *Trichinella spiralis* demuestran que contra a preadultos, dosis de 2, 3, 5, 7, 15, 25 y 50 mg/kg peso vivo, producen reducciones del 39, 55, 85, 91, 100, 100 y 100% respectivamente.

En este mismo trabajo, frente a adultos intestinales, una sola dosis a nivel de 5, 7 y 15 mg/kg peso vivo, no producen reducciones superiores al 50% estadísticamente significativas. Las dosis de 25, 50, 100 y 200 mg/kg peso vivo, producen reducciones del 51, 55, 58 y 84% respectivamente.

THOMAS (1978), realiza un estudio antihelmíntico del Oxfendazol con 10 ovejas infestadas naturalmente con *Ostertagia circumcincta* y *Haemonchus contortus*. A la dosis ensayada de 5 mg/kg, se produjo una total eliminación de los nematodos, siendo por lo tanto la eficacia del 100%.

CONNAN (1978), ensaya la eficacia antihelmíntica del Oxfendazol en cerdos experimentalmente infestados con *Oesophagostom spp.* e *Hyostromgylus rubidus*. A los 5, 10 y 16 días post-tratamiento, el Oxfendazol a la dosis de 3 mg/kg, elimina el

85,4, 81,7 y 97,3% de *H. rubidus* y el 95,8, 94,8 y 99,5% de *Oesophagostum spp.*

A la dosis de 6 mg/kg, la eficacia aumenta a 97,1, 90,0 y 98,3% contra *H. rubidus* y 97,2, 96,7 y 99,5% contra *Oesophagostum spp.*

De todos estos trabajos se deduce que el Oxfendazol es un antihelmintico eficaz contra diversas nematodosis.

## MATERIAL Y METODOS

El material utilizado fue el de uso normal en un laboratorio.

Como método coprológico cualitativo empleamos la técnica de Bailenger (BAILENGER, 1965) y como método cuantitativo una adaptación de la técnica de Caldwell al método McMaster, realizada por nosotros y que denominamos McMaster-Caldwell.

Debido a que todos los animales empleados en nuestras experiencias (ratones CD-1), presentan infestaciones naturales de *Syphacia obvelata* e *Hymenolepis nana fraterna*, fue necesario realizar un pretratamiento para eliminar dichas infestaciones y evitar así el antagonismo competitivo de oxiuridos con *T. muris* según confirma KEELIN (1961).

Los fármacos ensayados para elegir el más idóneo en este pretratamiento han sido los siguientes:

— El Citrato de Piperacina (Lombrical Piperacina) de los Laboratorios ALMIRALL S. A., se ha utilizado a la dosis de 12,5 mg/ratón, aunque algunos autores como TRANE y DE CARNERI (1972) recomiendan la dosis de 150 mg/kg y BERENGUER y GALLEGRO (1973) obtienen a la dosis de 318 mcg/g, índices de eliminación de *Aspicularis tetraptera* del 95%.

-- El Mebendazol, a las dosis de 130, 200, 260 y 330 mg/kg peso, que se corresponden con 0,2, 0,3, 0,4 y 0,5 c.c. respectivamente del preparado comercial LOMPER (suspensión). Se han seleccionado estas pautas de dosificación, en función de los resultados obtenidos por otros autores a dosis semejantes.

--- Fosforados orgánicos: Dentro de este grupo de fármacos se han ensayado los siguientes:

— Haloxón: A las dosis de 10, 20, 30 y 40 mg/kg suspendidos en Carboximetilcelulosa sódica al 1% y administrado por vía oral con ayuda de una sonda con el fin de depositarlo directamente en el estómago y evitar errores de dosificación.

— De igual forma se han probado: Neguvon, a las dosis de 10, 20, 30 y 50 mg/kg y Maretín a las dosis de 20, 40, 60 y 80 mg/kg.

Después de estas experiencias, se ha elegido para realizar este pretratamiento el Mebendazol, por ser el medicamento que proporcionó mejores resultados a la dosis mínima empleada.

El Droncit se empleó para combatir las infestaciones por *Hymenolepis nana fraterna* a la dosis de 50 mg/kg de peso, durante tres días consecutivos.

Para evitar la posible reinfestación, debida a la eliminación de heces con huevos de ambas especies, se limpiaban todos los días las jaulas colocando una nueva cama de serrín después del tratamiento.

En todas estas experiencias, así como en el ensayo posterior de fármacos contra *Trichuris muris*, hemos tenido muy en cuenta el empleo de un agua destilada en buenas condiciones, sobre todo, libre de pirógenos.

El Oxfendazol fue suministrado por el Laboratorio SYNTEX RESEARCH y administrado a las dosis de 2, 5 y 15 mg/kg peso, suspendido en carboximetilcelulosa sódica al 1%, en las fases de larva, a los 8 días p.i., preadultos a los 15 días p.i. y adultos a los 35 días p.i. en dosis únicas.

Varios autores, entre los que destaca WAKELIN (1970), afirman que el acetato de hidrocortisona produce una disminución en la inmunidad del ratón al ser infestado artificialmente con *T. muris*. El mismo autor en sus trabajos de 1975, utiliza acetato de hidrocortisona a la dosis de 2 mg/ratón, los días 7, 9, 11 y 13 del ciclo endógeno de *T. muris*. Posteriormente KAGEI y KIHATA (1972-1976), emplean igualmente acetato de hidrocortisona a la dosis de 2,5 mg/ratón los días 0, 1, 7 y 8 pero alcanzando elevada mortalidad.

Nosotros, después de algunos ensayos y basándonos en estos autores, hemos utilizado acetato de hidrocortisona (Cortisona Ovejero 250 mg/10 c.c.) a la dosis de 2 mg/ratón solamente el

día 0, antes de la inoculación de 100 huevos embrionados/ratón de *T. muris*.

Realizando la correspondiente dilución, hemos administrado por vía subcutánea, los 2 mg disueltos en 0,1 ml. de agua destilada y apirógena.

Con este tratamiento, se ha conseguido una mejor implantación de la infestación así como una distribución más homogénea de los lotes infestados al eliminar los factores inmunitarios individuales de cada animal.

Posteriormente a la inmunosupresión, fueron administrados los huevos embrionados con jeringa automática tipo CORNWALL.

El recuento de huevos se realizó al microscopio con ayuda de la cámara McMaster. Se hicieron las diluciones correspondientes hasta conseguir que el número de huevos fuese de 100 en 0,4 c.c.

Completado el ciclo en nuestro Laboratorio, se sacrificaron los animales infestados a los 45 días p.i., procediéndose posteriormente a la extracción de los ejemplares adultos de *T. muris*. Se separan las hembras de los machos y se trituran éstas en un mortero con un poco de agua destilada, homogeneizándose. El contenido del mortero se deposita sobre una malla tipo DIN 1171 de 0,06 mm., y el filtrado obtenido se pasa a una placa de Petri que se incuba a 27°C para conseguir que embrionen los huevos.

Entre los 30 y 35 días, los huevos se encontraban perfectamente embrionados, pudiendo así ser utilizados en posteriores inoculaciones.

## RESULTADOS

Los resultados obtenidos en cada experiencia, fueron sometidos a pruebas de significación según métodos de la T de student y análisis de la varianza.

Contra las fases de larvas y preadultos, el porcentaje de reducción es del 100% a todas las dosis empleadas, siendo el valor medio del número de vermes/lote testigo de 44,5 y 44 respectivamente. Contra la fase de adultos y en el caso de adultos totales (Cuadro I), los porcentajes de reducción obtenidos son

los siguientes: a la dosis de 2 mg/kg un 92,38%, para la dosis de 5 mg/kg un 95,48% y para la dosis de 15 mg/kg un 100%.

CUADRO I

Resultados obtenidos en número de adultos/ratón, contra *T. muris* en fase de adultos, con OXFENDAZOL, a las dosis de 2, 5 y 15 mg/kg, administrados a los 35 días p.i.

N.º	TESTIGOS	TRATADOS			
		2 mg/kg	5 mg/kg	15 mg/kg	
1	46	3	2	0	
2	42	4	0	0	
3	37	5	3	0	
4	43	2	3	0	
5	38	5	2	0	
6	48	3	4	0	
7	42	2	2	0	
8	49	4	0	0	
9	46	—	—	—	
10	51	—	—	—	
MEDIA		44,2	3,37	2	0
% DE REDUCCION		92,38%	95,48%	100%	
T-STUDENT		24,17	24,82	—	
SIGNIFICACION		p < 0,01	p < 0,01	—	

Los análisis coprológicos realizados en las experiencias contra larvas y preadultos se hacen positivos únicamente en el lote testigo y a partir del día 35 p.i. con unos valores medios que oscilan entre 1.100 y 83.600 huevos/g. de heces.

Los análisis coprológicos realizados en la experiencia contra adultos (Cuadro II), se hacen positivos en el lote testigo y en los lotes tratados con las dosis de 2 y 5 mg/kg, siendo ne-

CUADRO II

Recuento del número de huevos/gr. de heces en las experiencias del OXFENDAZOL sobre adultos de *T. muris*

Días	1 *	2	3	4	5	6	7	8
Testigos	1.105	2.210	3.000	9.000	11.050	36.000	52.000	83.000
Dosis 2 mg/kg	0	0	0	168	229	840	4.000	6.400
Dosis 5 mg/kg	0	0	0	0	136	407	2.260	3.800
Dosis 15 mg/kg	0	0	0	0	0	0	0	0

\* Día 35 post-infestación.

gativos en el lote tratado con la dosis de 15 mg/kg. En el lote testigo la positividad de estos análisis comienza el día 35 p.i. con valores entre 1.105 y 83.000 huevos/g. de heces. En el lote tratado con la dosis de 2 mg/kg, la positividad comienza el día 38 p.i. y los valores correspondientes al número de huevos/g. de heces oscilaron entre 168 y 6.400. En el lote tratado con la dosis de 5 mg/kg, los análisis de heces se hacen positivos el día 39 p.i. con valores que oscilan entre 136 y 3.800 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.

DISCUSION

En el tratamiento de la Trichurosis experimental con Oxfendazol, observamos que incluso a la dosis más baja, 2 mg/kg, se produce un 100% de reducción en las fases de larva y pre-adulto, resultados que no podemos comparar con los de otros autotres, puesto que todos ellos estudian la efectividad antihelmíntica de dicho fármaco contra la fase de adultos. En esta fase

Downey (1976-1977), en terneros y conejos, observa un 92 y 93% de eficacia respectivamente a la dosis de 5 mg/kg mientras que nosotros en ratón, a la misma dosis, obtenemos unos porcentajes de reducción que oscilan entre el 95,27 y 95,62%.

REFERENCIAS

- BAILLENGER (1965).—*Coprologie Parasitaire et Fonctionnelle*. Imprimerie E. Brouillarb, Bordeaux, France.
- BELL, W. J. and NASSIF, S. (1971).—Comparison of Pyrantel pamoate and piperazine phcsphate in the treatment of ascariasis *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 20: 584-588.
- BERENGUER, F. J. P. y GALLEGO, J. B. (1973).—Estudio sobre antihelmínticos. VI Estudio experimental de la actividad oxiuricida de Fenotiacina y Piperacina a distintos niveles de dosificación, correlación lineal dosis-actividad. *Revista Ibérica de Parasitología*, 33: 573-598.
- BOLAS, F.; SANMARTIN, M. L.; ALMORIN, E. y FABREGAS, J. (1977).—Efecto antihelmíntico del Oxfendazol sobre la trichurosis experimental. *1.ª Reunión Anual de la Asociación de Parasitólogos Españoles*, 3 Octubre. Madrid.
- BROWN, N.; MARZUK, A.; ILVES, I.; PETERSON, L.; HARRIS, S.; SARET, L.; EGERTON, D.; YAKSTIS, J.; CAMPBELL, W. and CULKER, A. (1961).—Anti-parasitic drugs. IV 2(4' thiazolyl) benzimidazole, a new antihelmintic. *Journal of American Society*, 83: 1704-1706.
- CONNAN, R. M. (1978).—Oxfendazole: Efficacy in pigs against *Hyostromylylus rubidus* and *Oesophagostomun spp.* *ICOPA IV D*, p. 31, 19-26 August. Warszawa, Poland.
- COURWIN, R. H. (1977).—Critical evaluation of Oxfendazol as a swine antihelmintic. *American Journal of Veterinary Research*, 38: 465-467.
- DOWNEY, N. E. (1976).—Evaluation of Oxfendazole against natural infections of gastrointestinal Nematodes and lung-worms in calves *Veterinary Record*, 99: 267-270.
- DOWNEY, N. E. (1977).—Controlled trials of the antihelmintic Oxfendazole in ewes and lambs naturally infected with gastrointestinal Nematodes. *Veterinary Record*, 101: 260-263.
- KAGEI, N. and KIHATA, M. (1972).—Collection method and in vitro cultivation of a large number of whipworm eggs *Bulletin of the Institut of Public Health of Tokio*, 21: 208-211.
- KAGEI, N. and KIHATA, M. (1976).—Effects of cortisoneacetate against the development of the mouse-whipworm *Trichuris muris*. *Bulletin of the Institut of Public Health of Tokio*, 25: 73-81.

- THOMAS, R. J. (1978).—Oxfendazole efficacy against sheep Nematodes Particularly inhibited larvae. *ICOPA IV D*, pp. 27-28. 19-16 August. Warszawa. Poland.
- TRANE, F. y DE CARNERI, I. (1972).—*T. muris* quale modello per studi di chemioterapia della tricocefalosi. *Rivista di Parassitologia*, 33: 137-140.
- 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.