

- 4.—Eckert, J.; Barandung, G.; Pohlenz, J.: The chemotherapy of larval Echinococcosis in Laboratory animals. *Med. Woche.*, 108, 1978, 1104-1112.
- 5.—Euzéby, J.: La thérapeutique antihelminthique. *Cah. Méd. Vét.*, 47, 1978, 165-184.
- 6.—Gemmell, M. A.; Parmeter, S. N.; Rosemary, J. S.; Ngaire Khan: Effect of Mebendazole against *E. granulosus* and *T. hydatigena* cysts in naturally infected sheep and relevance to larval tapeworm infection in man. *Z. Parasitenk.*, 64, 1981, 135-147.
- 7.—Heath, D. D.; Chevis, R. A. F.; Mebendazole and Hydatid cysts. *Lancet* 2, July 27, 1974.
- 8.—Heath, D. D.; Christie, M. J.; Chevis, R. A. F.: The lethal effect of Mebendazole on secondary *E. granulosus* cysts, cysticerci of *T. pisiformis* and tetrathiridia of *Mesocystoides corti*. *Parasitology*, 70, 1975, 273-285.
- 9.—Kammerer, W. S.; Judge, D. M.: Chemotherapy of Hydatid Disease (*E. granulosus*) in mice with Mebendazole and Bithionol. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 25, 1976, 714-717.
- 10.—Sorice, F.; Pauluzzi, S.; Castagnari, L.; Serra, P.: L'idatidosi sperimentale. III. Terapia immunitaria dell'infestazione endoperitoneale del topo con scolici di *E. granulosus*. *Boll. Ist. Sieroter. Milano*, 56, 1966, 152-156.
- 11.—Torres Rodríguez, J. M.; Guisantes, J. A.; Yarzabal, L. A.: Hidatidosis nuevos conceptos sobre la enfermedad (2.ª parte). *Med. Clin.*, 74, 1980, 287.
- 12.—Varela-Díaz, V. M.; Coltorti, E. A.: Técnicas para el diagnóstico inmunológico de la hidatidosis humana. *Centro Panamericano de Zoonosis. Sección de Monografías*, 7, Buenos Aires, 1974.
- 13.—Wikerhauser, T.: A study of effect of Mebendazole and Praziquantel on secondary *E. granulosus* in mice. *Acta Parasit. Iugosl.*, 9, 1978, 57-63.

# MEBENDAZOL: ESTUDIO EXPERIMENTAL COMPARATIVO DE SU ACTIVIDAD OXIURICIDA EN DOS FORMAS DISTINTAS DE ADMINISTRACION

ALONSO MÉNDEZ, M. T.; BERENGUER PUVIA, F. J.; GALLEGU  
BERENGUER, J.

Departamento de Parasitología  
Facultad de Farmacia  
Universidad de Barcelona

(Recibido el 2 de Noviembre de 1983)

## SUMMARY

The oxiuricide activity of Mebendazole has been studied on white mice naturally infected by both *Aspiculuris tetraptera* and *Syphacia obvelata*. A single dose of the drug was given per os in two different forms: in suspension (in 50 % w/w sugar syrup) and in solution in propyleneglycol-water 60:40 v/v). The results show that the correlation lines between dose and anthelmintic activity are significantly different, with a different slope for both dosage forms. The drug, at a dose as low as 1,25 µg/g, shows to be more active when administered in suspension than in solution; but at a dose as high as 20 µg/g, the drug shows to be as active in suspension as in solution. This different action is considered to be a result of the lower absorption of the drug when it is administered in suspension than in solution. The therapeutic index of this drug shows to be safe enough.

Key Words: Oxiuricide activity, Acute toxicity, Mebendazole, *Aspiculuris tetraptera*, *Syphacia obvelata*.

## RESUMEN

Se investiga la actividad oxiuricida de Mebendazol en ratones albinos parasitados por *Aspiculuris tetraptera* y *Syphacia obvelata* en infestación mixta natural. Se administra el fármaco a dosis única, por vía oral y bajo

dos formas distintas: en suspensión (en jarabe de azúcar al 50 % p/p) y en solución (en propilenglicol-agua 60:40 v/v). Los resultados obtenidos demuestran que las rectas de correlación dosis-actividad para el producto administrado en suspensión y en solución son significativamente no paralelas y distintas, de modo que el producto, a dosis bajas (1,25 µg/g) es más activo en suspensión que en solución, mientras que estas actividades son equiparables para el fármaco administrado a dosis más elevadas (20 µg/g). Se interpreta esta diferencia de acción en virtud de la menor capacidad de absorción del producto en forma de suspensión que la que presenta en forma solubilizada. El índice terapéutico de este fármaco, presenta asimismo un amplio margen de seguridad.

Palabras Clave: Actividad oxiuricida, Toxicidad aguda, Mebendazol, *Aspiculuris tetraptera*, *Syphacia obvelata*.

## INTRODUCCION

Entre los fármacos con reconocida actividad oxiuricida destaca el Mebendazol, sintetizado en 1971 por Janssen Pharmaceutica, al que Goodman y Gilman (9) consideran como una alternativa altamente recomendable al pamoato de pirantel, que es, actualmente, el fármaco de elección en el tratamiento de la oxiuriasis.

Sin embargo, y al igual que este último, el Mebendazol presenta la característica de ser muy poco soluble en agua, lo que obliga a que deba ser administrado en forma de suspensión o de comprimidos. Esta circunstancia nos ha inducido a estudiar comparativamente la actividad oxiuricida y la toxicidad aguda del Mebendazol administrado en suspensión y en una forma solubilizada, tal como hicimos en un trabajo anterior con el pamoato de pirantel, Alonso y col. (1).

## MATERIAL Y METODOS

1. *Hospedador*. Ratones albinos machos de la raza Charles River, cepa CD<sub>1</sub>, parasitados en infestación mixta y natural por sus oxiuros *Aspiculuris tetraptera* y *Syphacia obvelata*.

### 2. *Actividad oxiuricida*:

2.1. *Método experimental*: Descrito por Berenguer y Gállego (2, 3, 4). Consiste esencialmente en la administración del fármaco a los ratones (agrupados en lotes de 10 animales cada uno) a dis-

tintas dosis, por vía oral (mediante sonda gástrica), utilizando paralelamente en cada experiencia un lote de 10 ratones a los que se administra únicamente placebo y que actúan como lote testigo. Los animales, una vez intubados, se mantienen a dieta de azúcar y agua durante 48 horas, al cabo de las cuales se sacrifican, a fin de llevar a cabo la separación, concentración y recuento de los oxiuros hallados en su contenido intestinal.

Los resultados son evaluados, también de acuerdo con los autores anteriormente citados, según el criterio del índice de eliminación, entendiéndose por tal el porcentaje de oxiuros eliminados en cada uno de los lotes tratados en relación con los oxiuros albergados por el correspondiente lote control no tratado.

2.2. *Criterio y cálculos estadísticos*: Debido a la variabilidad de resultados obtenida, hemos llevado a cabo un mínimo de cinco experiencias repetitivas para cada una de las dosis ensayadas, a fin de poder aplicar un criterio de eliminación de resultados aberrantes; el criterio elegido es el propuesto por Chauvenet. Asimismo hemos aplicado los criterios estadísticos propugnados por Fraile (7, 8). Los cálculos estadísticos realizados se basan en el capítulo de Estadística Aplicada a la Biología que figura en las tablas científicas de Documenta Geigy, 6.º Ed.

3. *Toxicidad aguda*. Para la determinación de la toxicidad aguda del Mebendazol en suspensión y en solución en los vehículos utilizados se aplica el conocido método de Reed Münch.

## RESULTADOS

### 1. *Actividad oxiuricida*.

1.1. *En suspensión*: El fármaco se administra a diferentes dosis, en suspensión en jarabe de azúcar al 50 % p/p. Las dosis intubadas, el número de determinaciones repetitivas realizadas para cada una de ellas, el valor medio de los índices de eliminación hallados, así como el valor real de estos índices de eliminación con sus límites fiduciarios de error para una probabilidad del 95 % ( $P = 0,05$ ), una vez aplicado el criterio de eliminación de resultados aberrantes, se detallan en el Cuadro n.º 1.

CUADRO 1

Actividad oxiuricida del Mebendazol en suspensión  
Cuadro-Resumen de resultados

| DOSIS<br>intubada<br>µg/g | Número<br>de<br>determinaciones | I. E. %<br>VALOR<br>MEDIO | I. E. %<br>VALOR REAL<br>(Prob. P = 95 %) |
|---------------------------|---------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------|
| 0,15                      | 6                               | 23,0                      | 23,0 ± 15,8                               |
| 0,30                      | 18                              | 37,5                      | 37,5 ± 10,6                               |
| 0,60                      | 13                              | 50,7                      | 50,7 ± 14,2                               |
| 1,25                      | 6                               | 50,7                      | 50,7 ± 18,8                               |
| 2,5                       | 5                               | 70,6                      | 70,6 ± 14,9                               |
| 5                         | 5                               | 80,3                      | 80,3 ± 14,4                               |
| 10                        | 5                               | 91,8                      | 91,8 ± 5,1                                |

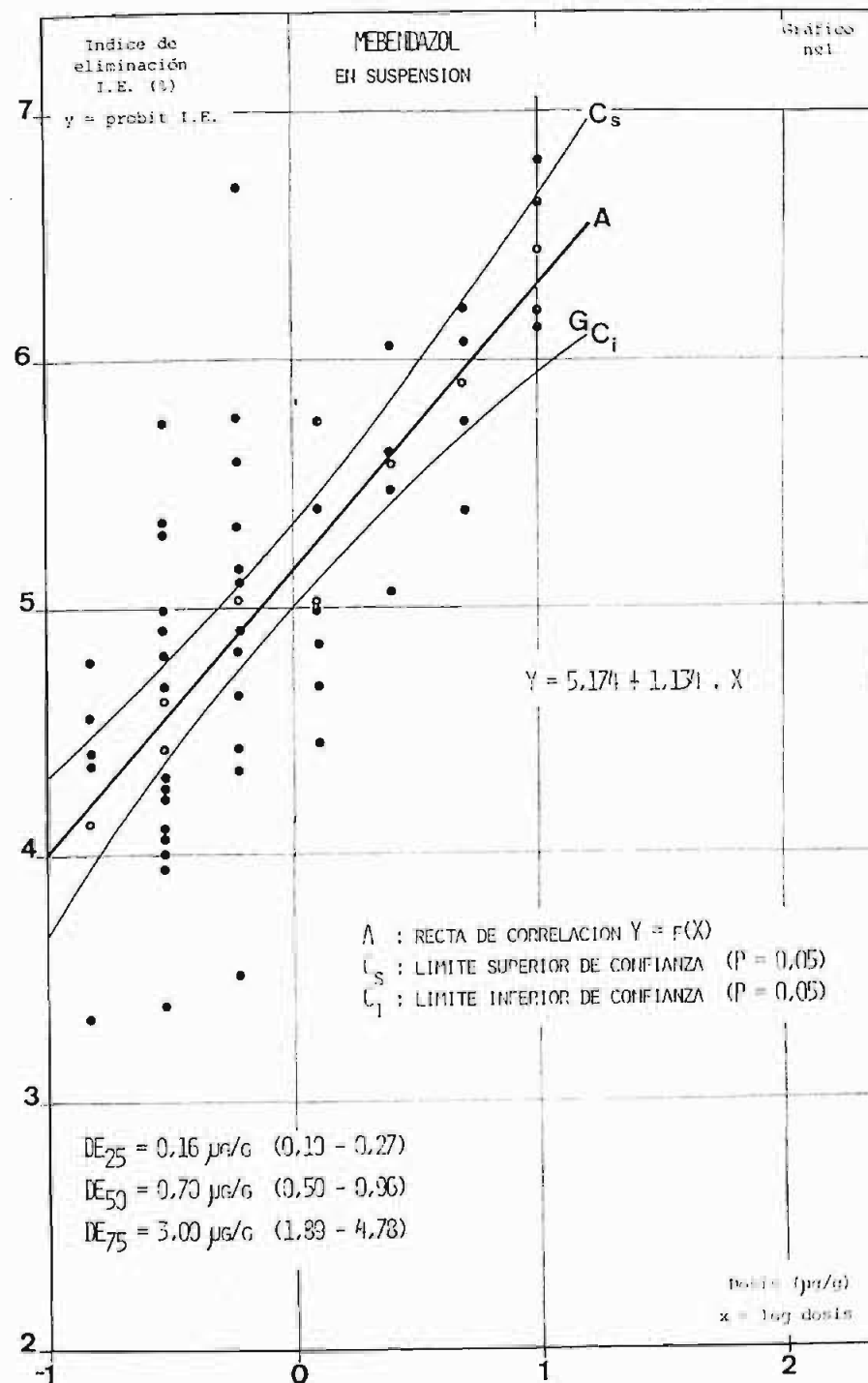
En la Gráfica n.º 1 se presenta la recta de correlación hallada a partir de los resultados experimentales obtenidos, y se especifican los valores de las dosis que corresponden al 25, 50 y 75 % de eliminación de oxiuros.

1.2. En solución: Como en el caso anterior se emplea el fármaco a distintas dosis, si bien se administra solubilizado en una mezcla de propilenglicol-agua en la proporción 60:40 v/v. En el Cuadro n.º 2 se aportan los mismos resultados que hemos señala-

CUADRO 2

Actividad oxiuricida del Mebendazol en solución  
Cuadro-Resumen de resultados

| DOSIS<br>intubada<br>µg/g | Número<br>de<br>determinaciones | I. E. %<br>VALOR<br>MEDIO | I. E. %<br>VALOR REAL<br>(Prob. P = 95 %) |
|---------------------------|---------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------|
| 1,25                      | 7                               | 35,1                      | 35,1 ± 21,7                               |
| 2,5                       | 5                               | 45,2                      | 45,2 ± 22,2                               |
| 5                         | 5                               | 57,2                      | 57,2 ± 17,4                               |
| 10                        | 6                               | 76,5                      | 76,5 ± 11,8                               |
| 20                        | 6                               | 89,8                      | 89,8 ± 9,3                                |



do para la determinación de la actividad oxiuricida del producto en suspensión. Asimismo en la Gráfica n.º 2 se presenta la recta de correlación dosis-actividad hallada para el Mebendazol administrado en solución, y se especifican los valores correspondientes al 25, 50 y 75 % de eliminación de la población oxiuriásica.

## 2. Toxicidad aguda.

2.1. En suspensión: Al igual que en el caso de la determinación de la actividad oxiuricida del producto en suspensión, el vehículo utilizado es el jarabe de azúcar al 50 % p/p. Las dosis administradas y los resultados hallados por aplicación del método de Reed-Münch, se expresan en el Cuadro n.º 3.

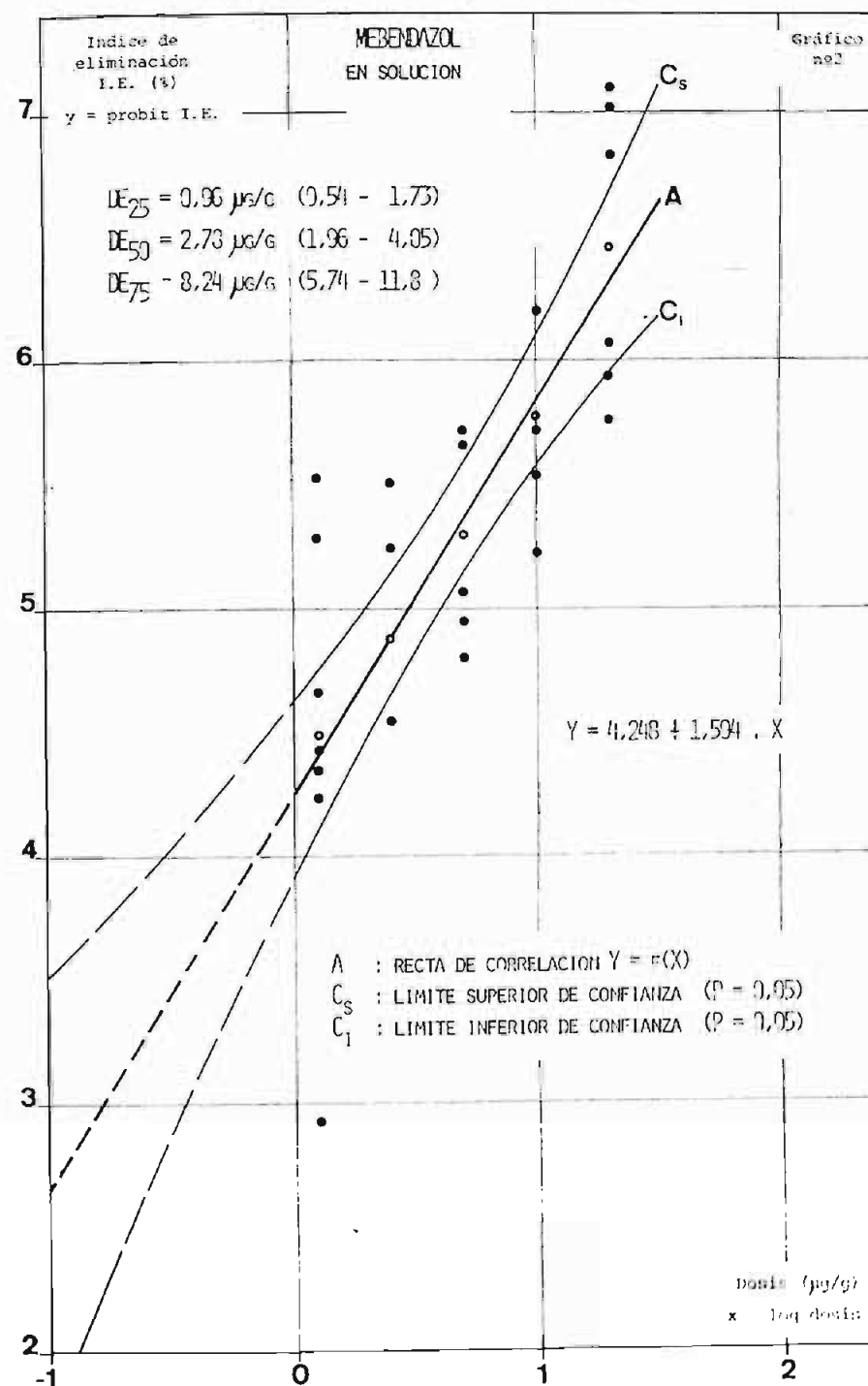
CUADRO 3

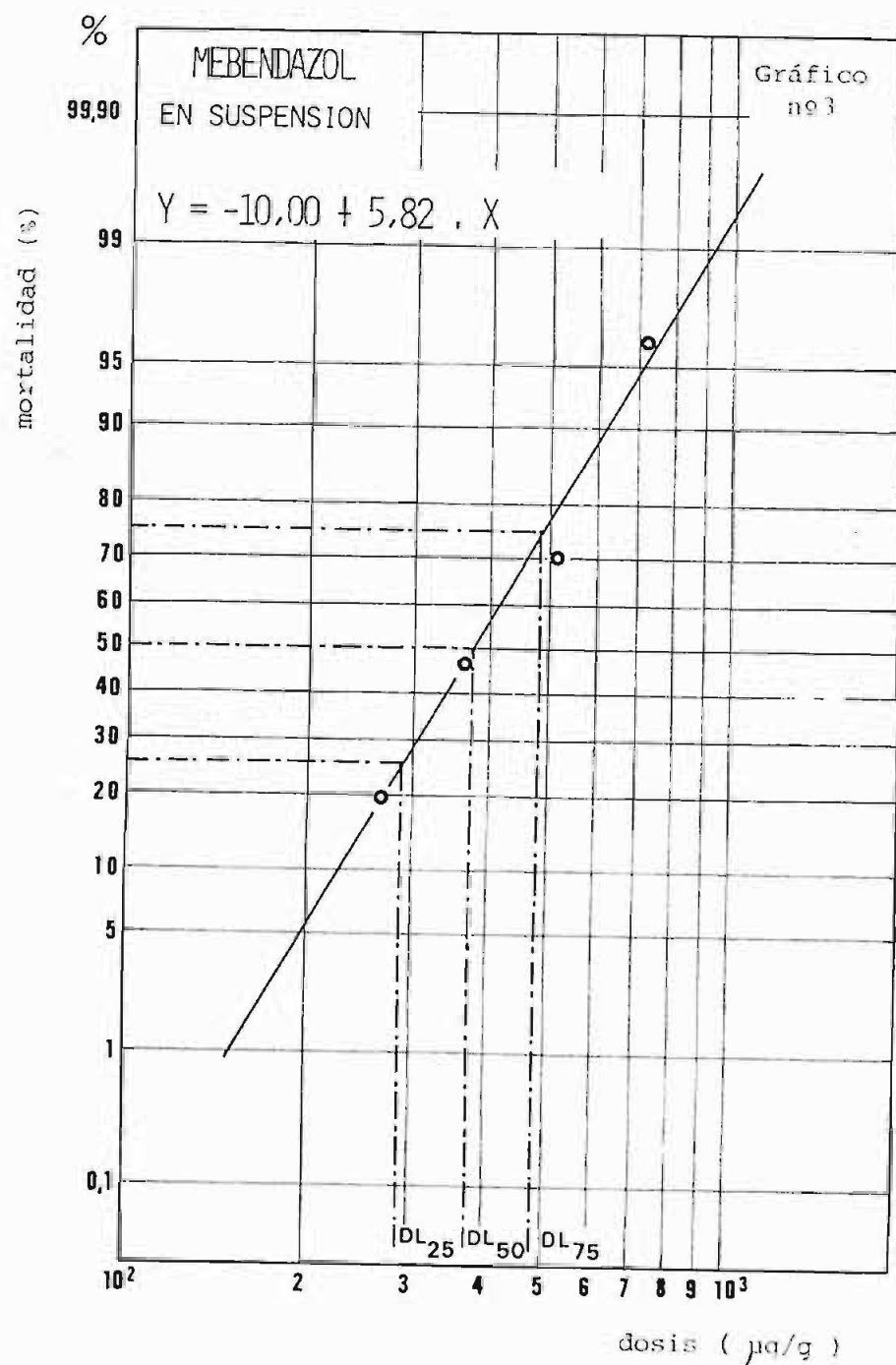
Mebendazol en suspensión  
Resultados obtenidos en el ensayo de la toxicidad aguda

| Concentración de la suspensión<br>mg/ml | DOSIS<br>intubada<br>µg/g | VALORES REALES       |       |         | Mortalidad<br>% |
|-----------------------------------------|---------------------------|----------------------|-------|---------|-----------------|
|                                         |                           | Ratones<br>intubados | Vivos | Muertos |                 |
| 21                                      | 262,5                     | 20                   | 12    | 8       | 19,5            |
| 29,4                                    | 367,5                     | 20                   | 9     | 11      | 47,5            |
| 41,2                                    | 515,0                     | 20                   | 10    | 10      | 70,7            |
| 57,6                                    | 720,0                     | 24                   | 2     | 22      | 96,2            |

En el Gráfico n.º 3 se presenta la recta de correlación dosis-mortalidad hallada para el fármaco administrado en suspensión, y se especifica el valor de la  $DL_{50}$  para el ratón por vía oral ( $375 \mu\text{g/g}$ ).

2.2. En solución: El vehículo utilizado ha sido asimismo la mezcla de propilenglicol-agua, en la proporción 60:40 v/v. Hemos intentado solubilizar el fármaco a las mismas concentraciones que para la determinación de la toxicidad aguda en suspensión, pero la gran insolubilidad del Mebendazol y las elevadas concentraciones requeridas para la determinación de la toxicidad aguda, imposibilitan su solubilización y, consecuentemente, la determinación de la  $DL_{50}$ .





## DISCUSION

1. La extensa bibliografía consultada acerca de la actividad oxiuricida del Mebendazol, nos ha conducido casi siempre a la determinación de dicha actividad en clínica humana y en veterinaria. Son, sin embargo, escasos los trabajos que hacen referencia a la valoración oxiuricida «in vivo», sobre animal de experimentación. Sharp y Westcott (10) operando sobre el mismo sistema hospedador-parásito que nosotros, y siguiendo una pauta similar (dosis única), ensayan dosis crecientes de fármaco desde 10 µg/g hasta 500 µg/g; para la primera dosis no hallan apenas efectividad, resultado que no concuerda con nuestras experiencias, que arrojan para esta dosis unos resultados del 91,8 % de eliminación para el fármaco en suspensión y un 76,5 % para el mismo en solución.

Wohlfender y Rossi (13), ensayan dosis únicas de 15, 30, 100 y 200 µg/g, en forma de suspensión, y hallan un 84 % de animales totalmente desparasitados con las dos primeras dosis, mientras que el porcentaje de desparasitación total para las dos últimas es del 100 %. Estos resultados concuerdan con los que hemos hallado, si bien hay que hacer notar que la evaluación de los mismos llevada a cabo por estos autores (índice de desparasitación) es distinta de la que hemos empleado nosotros (índice de eliminación).

El equipo investigador de Laboratorios Janssen Pharmaceutica (Bélgica) ensaya la actividad oxiuricida del Mebendazol sobre el sistema rata blanca Wistar y *Syphacia muris*; la evaluación de resultados según la determinación simultánea y paralela del índice de eliminación y del índice de desparasitación es la siguiente:

| Dosis (µg/g) | I. E. | I. D. |
|--------------|-------|-------|
| 0,16         | 15 %  | 8 %   |
| 0,31         | 31 %  | 56 %  |
| 0,63         | 66 %  | 50 %  |
| 1,25         | 79 %  | 63 %  |
| 2,50         | —     | 79 %  |
| 10           | —     | 100 % |
| 40           | —     | 100 % |

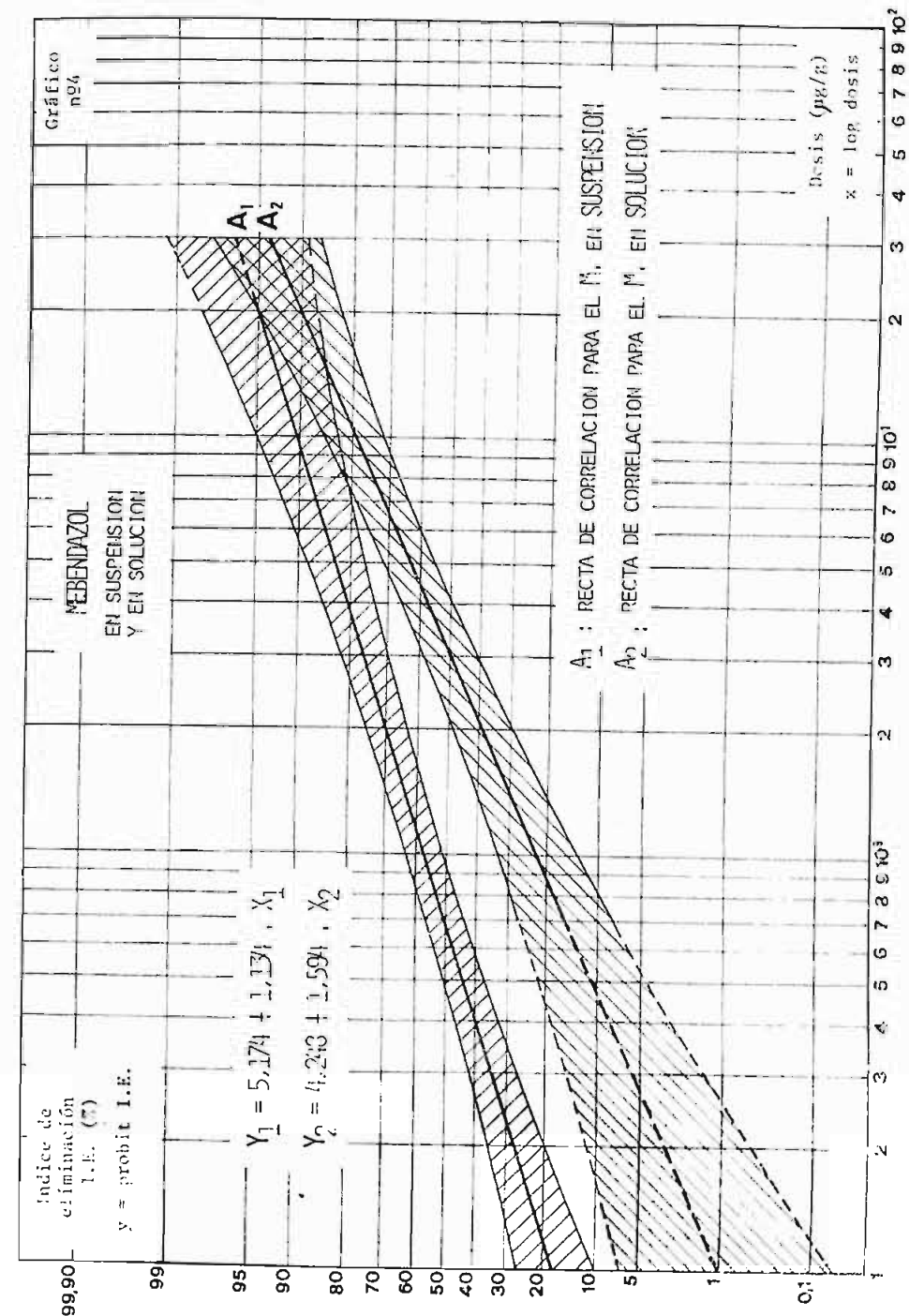
El análisis comparativo de estos resultados frente a los que hemos hallado nosotros, haciendo la salvedad de la diferencia entre el sistema hospedador-parásito de unos y otros, nos permiten afirmar que la concordancia es destacable, en lo que hace referencia a las dosis administradas y a los porcentajes de eliminación obtenidos.

2. A tenor de los resultados experimentales que hemos obtenido (Cuadros 1 y 2) el Mebendazol resulta ser un producto altamente activo contra los oxiuros del ratón; sin embargo, y para las dosis comunes ensayadas en ambas formas de administración empleadas, parece presentar mayor actividad cuando se utiliza en forma de suspensión que en forma de solución, sobre todo a dosis bajas, haciéndose equiparable esta actividad a dosis elevadas.

Por aplicación del cálculo estadístico, mediante el análisis de la varianza de las dos rectas de correlación obtenidas, hallamos que estas rectas de regresión no son paralelas y pueden ser consideradas como estadísticamente diferentes (la diferencia hallada entre ellas es estadísticamente significativa): son pues, dos rectas distintas.

En el Gráfico n.º 4 se representan comparativamente ambas rectas de correlación dosis-actividad con los correspondientes límites fiduciaros de error para una probabilidad del 95 %,  $P = 0,05$ .

El hecho de que la diferencia de los índices de eliminación para el Mebendazol administrado en suspensión y en solución, disminuya a medida que aumentan las dosis aplicadas, puede atribuirse en principio, a una variación de la capacidad del fármaco para ser absorbido; es decir, el producto administrado en suspensión, dada su gran insolubilidad, es muy escasamente absorbido a través de la pared intestinal, lo que significa que actúa a nivel del lumen intestinal prácticamente en su totalidad. Si se administra en solución se favorece su capacidad de ser absorbido, y en consecuencia, el fármaco remanente en el intestino, no absorbido, debe ser menor, provocando por tanto una desparasitación también menor. Esta diferencia de acción, que disminuye para dosis elevadas de fármaco administradas en una u otra forma, podría interpretarse teniendo en cuenta que a estas dosis, la cantidad de fármaco absorbido es menos importante en comparación con la totalidad de producto administrado, lo que significaría, en principio, que el remanente que permanece todavía en el intestino sería



suficiente para provocar una desparasitación similar en ambas formas de administración.

3. Por otra parte, el Mebendazol es utilizado en clínica humana como oxiuricida, siguiendo básicamente dos pautas terapéuticas: administración de 100 mg de Mebendazol a dosis única, o administración de 100 mg, dos veces al día durante tres días consecutivos (600 mg total), en ambos casos con independencia de la edad, sexo y peso del individuo.

La dosis única de Mebendazol (100 mg) supondría, para un peso corporal hipotético del individuo hospedador de 25-75 Kg, la administración por toma de 1-3 mg/Kg (1-3 µg/g) de peso corporal, lo que extrapolado a nuestros resultados experimentales, corresponde a una dosis ligeramente superior a la que hemos hallado como DE<sub>50</sub> (0,70 µg/g) para el fármaco en suspensión y 2,78 µg/g para Mebendazol en solución).

Esto significa, ateniéndonos siempre a nuestros resultados, que la dosis única de 100 mg de Mebendazol sería insuficiente, por cuanto provocaría una eliminación del 50-70 % aproximadamente de los oxiuros albergados. En cambio, la administración de 100 mg de Mebendazol, dos veces al día durante tres días consecutivos, sería suficiente, ya que provocaría una desparasitación del 100 % y, muy probablemente, la eliminación de las larvas procedentes de huevos de oxiuros que eclosionaron con posterioridad a la iniciación del tratamiento.

4. Como hemos citado anteriormente, no ha podido ser determinada la DL<sub>50</sub> del Mebendazol administrado en solución, dada su gran insolubilidad y las elevadas concentraciones del mismo que se requieren.

Sin embargo, sí hemos podido establecer la recta de correlación dosis-mortalidad más aproximada para el producto en suspensión. A partir de los datos obtenidos, calculamos el Índice Terapéutico, que, siguiendo a Brock y Geks (5), Erhardt (6), Thompson y Reinertson (11) y Witlock y Bliss (12), entre otros, lo expresamos como la relación entre la DL<sub>5</sub> y la DE<sub>95</sub>. Calculada la DE<sub>95</sub> a partir de la recta de correlación dosis-actividad (24,5 µg/g) y la DL<sub>5</sub> a partir de la recta dosis-mortalidad (198 µg/g), el Índice Terapéutico, para el producto administrado en suspensión, por vía

oral, en el ratón, es de 8,1, lo que confiere al Mebendazol un amplio margen de seguridad en su aplicación, ya que la dosis terapéutica útil (DE<sub>95</sub>), queda muy alejada de la dosis umbral tóxica (DL<sub>5</sub>).

#### REFERENCIAS

- 1.—Alonso Méndez, M. T.; Berenguer Puvia, F. J.; Gallego Berenguer, J.: Pirantel pamoato: Estudio experimental comparativo de su actividad oxiuricida en dos formas distintas de administración. *Rev. Ibér. Parasitol.* 43, 1983, 365-377.
- 2.—Berenguer, F. J.; Gallego, J.: Estudios sobre antihelmínticos. Estudio y desarrollo de un procedimiento práctico para la determinación experimental de la actividad oxiuricida. *Rev. Ibér. Parasitol.*, 31, 1971, 61-80.
- 3.—Berenguer, F. J.; Gallego J.: Estudios sobre antihelmínticos. V. Estudio experimental de la actividad oxiuricida y estrongilicida de Piperacina, Fenotiacina y algunos derivados Fenotiacín-Piperacínicos. *Rev. Ibér. Parasitol.*, 33, 1973, 81-106.
- 4.—Berenguer, F. J.; Gallego J.: Estudios sobre antihelmínticos. VI. Estudio experimental de la actividad oxiuricida de Fenotiacina y Piperacina a distintos niveles de dosificación; correlación lineal dosis-actividad. *Rev. Ibér. Parasitol.*, 33, 1973, 573-598.
- 5.—Brock, N.; Geks, F. J.: Zur Pharmakotherapie der Oxyuriasis, II. Die Bestimmung der Therapeutischen Breite von Arzneimitteln. *Arzneim.-Forsch.*, 1, 1951, 63-72.
- 6.—Erhardt, A.: Zur Pharmakotherapie der Oxyuriasis, VI. Chemotherapeutische Untersuchungen an der Kaninchen-Oxyuriasis mit Piperazynhydrat. *Arzneim.-Forsch.*, 5, 1955, 350-351.
- 7.—Fraile, A.: Ensayos biológicos: Análisis de resultados. *Galénica Acta*, 10, 1957, 199.
- 8.—Fraile, A.: *Ensayos y valoraciones biológicas*. Enciclopedia Farmacéutica, tomo III, 1963, págs. 765-784.
- 9.—Goodman, L. S.; Gilman, A.: *Bases farmacológicas de la Terapéutica*. Ed. Interamericana, 5.ª ed., 1979.
- 10.—Sharp, J. W.; Westcott, R. B.: Anthelmintic efficacy of mebendazole for pinworm infection of mice. *Lab. Anim. Sci.*, 26, 1976, 222-223.
- 11.—Thompson, P. E.; Reinertson, J. W.: Chemotherapeutic studies of natural pinworm infections in mice. *Exp. Parasitol.*, 1, 1952, 384-391.
- 12.—Whitlock, J. H.; Bliss, C. I.: A bioassay technique for anthelmintics. *J. Parasitol.*, 29, 1943, 48-58.
- 13.—Wohlfender, B.; Rossi, G. L.: Zum oxyurenbefall der Maus. *Schweiz. Arch. Tierheilk.*, 122, 1980, 459-467.