

PERFIL FARMACOLÓGICO Y USO CLÍNICO DEL FLUBENDAZOL

EN ANIMALES PRODUCTORES DE ALIMENTOS.

*Artículo escrito por Dra. M. Arboix,
Facultad de Veterinaria. UAB*



Introducción

Los parásitos siguen siendo una gran amenaza para la salud y el bienestar de los animales en todo el mundo. Las parasitosis más frecuentes son las infecciones por helmintos gastrointestinales y estas tienen un efecto perjudicial sobre la salud animal. La homeostasis intestinal juega un papel fundamental en la salud y bienestar de los animales productores de alimentos (cerdos, rumiantes y aves). Estos patógenos afectan el equilibrio intestinal provocando enfermedades entéricas con aparición de diarreas, pérdida de apetito, crecimiento reducido, así como desequilibrios de nutrientes, comprometiendo así la salud y reduciendo la rentabilidad de las granjas a nivel mundial. Es necesaria una combinación de tratamiento y manejo para controlar el parasitismo de modo que no cause mayores pérdidas económicas al ganadero. Para realizar un tratamiento eficaz y ecológicamente sostenible, los esquemas de control de parásitos deben basarse en un manejo integrado de parásitos (Maqbool et al. 2017).

Los benzoimidazoles se empezaron a utilizar en ganadería en la década de los 60. Se observó que el anillo benzimidazol 5,6-dimetil-1-(D-ribofuranosil)-benzimidazol que formaba parte de la estructura de la vitamina B12, podía ser la base para la síntesis de compuestos con actividad antihelmíntica. A partir del descubrimiento del 2-(4-tiazolil)-benzimidazol (tiabendazol), los fármacos derivados del benzimidazol se incluyeron en el tratamiento de la mayoría de helmintosis, especialmente por nematodos, suponiendo un cambio drástico en el control del parasitismo gastrointestinal por su menor toxicidad para el hospedador, y mayor espectro de acción en comparación con la terapia convencional del momento.

Posteriormente, a finales de los años 70 del siglo pasado, se introdujeron para uso veterinario, benzimidazoles de más amplio espectro más modernos como los carbamatos benzimidazólicos (albendazol, mebendazol y triclabendazol y metabolitos como el albendazol sulfóxido), comprobándose después su eficacia en medicina humana.

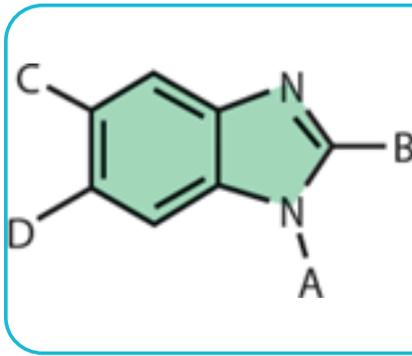
Más tarde, como alternativa terapéutica al albendazol, surge el Flubendazol (FLBZ), análogo fluorado del Mebendazol, al que la halogenación le proporciona una mayor potencia relativa frente al ABZ, el cual presenta una molécula de azufre en el carbono. El FLBZ es un antihelmíntico benzimidazol metilcarbamato de amplio espectro ampliamente utilizado en aves y cerdos.

Los BZN son insolubles o tienen poca solubilidad en agua. Su solubilidad acuosa es notablemente más alta en presencia de valores de pH bajos/ácidos, siendo el estómago/abomaso el lugar apropiado para la disolución de las partículas de estos BZD tras el tratamiento oral.

Estas moléculas se fijan a los microtúbulos del parásito y bloquean el ensamblaje de las tubulinas, inhibiendo la elongación del microtúbulo y su despolimerización, hasta su deterioro completo y provocando una pérdida de la homeostasis celular del parásito.

La estructura BZD es un sistema de anillo bicíclico en el que el benceno se ha fusionado con las posiciones 4 y 5 del heterociclo (imidazol). A este anillo imidazol se le han añadido diferentes radicales en los carbonos 2 (benzimidazol carbamatos) o 5 (cambendazol), lo cual ha dado lugar a diferencias en la farmacocinética y espectro de estos fármacos.

Los BZD metilcarbamatos son los más usados en terapéutica humana y animal. En estos productos se ha sustituido el anillo tiazol en la posición 2 por un grupo carbamato y se ha observado que estos compuestos tienen una mejor actividad antihelmíntica, provocando una toxicidad selectiva en el parásito al unirse con gran afinidad y de manera bastante irreversible a la subunidad b de la tubulina de este, alterando su estructura y función (Lacey 1990).



Anillo Bencimidazólico de los BZD

El flubendazol (5-((p-Fluorobenzoyl)-2-benzimidazolecarbamic acid methyl ester) forma parte de este grupo. Es un análogo fluorado del mebendazol. Es un éster carbamato, el 1H-benzimidazol-2-ilcarbamato de metilo sustituido por un grupo p-fluorobenzoilo en posición -5. FLBZ no contiene un átomo de azufre en posición -5 como otros BZD (Lanusse et al, 2018). Las estructuras químicas de FLBZ y sus metabolitos se muestran en la Figura 1.

FLBZ: C₁₆H₁₂FN₃O₃

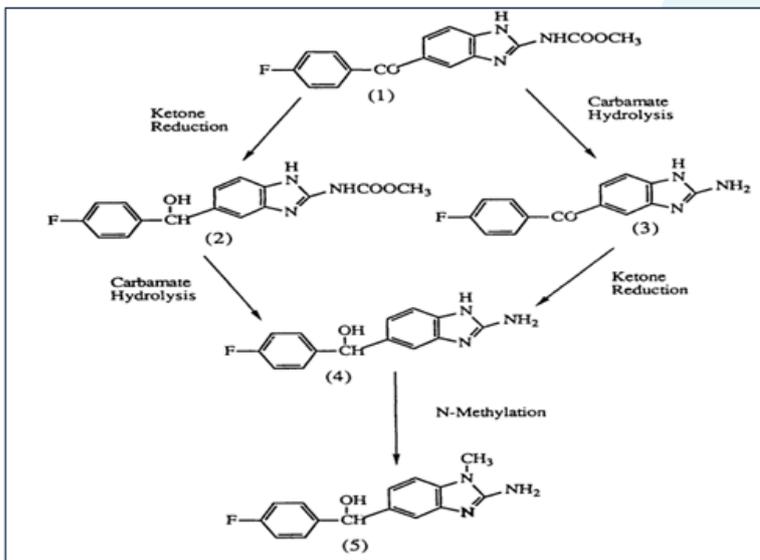


Fig. 1. Estructuras químicas del FLBZ y metabolitos. Monografías publicadas por FAO. (Scientific advice. Chemical risks and JECFA)

- (1) flubendazole
- (2) methyl-5-[[α-hydroxy-α-(4-fluorophenyl) methyl]-1H-benzimidazol-2-yl] carbamate (R 38 758)
- (3) (2-amino-1H-benzimidazol-5-yl)-4-fluorophenyl-methanone
- (4) 2-amino-α-(4-fluorophenyl)-1H-benzimidazole-5-methanol
- (5) 2-amino-α-(4-fluorophenyl)-1-methyl-1H-benzimidazole-5-methanol

Formulaciones farmacéuticas de los benzimidazoles

La mayoría de los compuestos BZD son polvos cristalinos blancos, insolubles o poco solubles en agua, por lo cual la mayoría de las formulaciones comerciales para la ganadería son líquidas en forma de suspensiones o premezclas para administración oral.

Para porcino y aves se utilizan básicamente las premezclas para piensos (pellets, granulados, polvos, bloques minerales). Sobre todo, de aplicación en las helmintiasis del sistema gastrointestinal. En bovino y ovino se utilizan también las formas intra-ruminales, mediante aplicadores especiales como capsulas o bolos intra-ruminales. También hay benzimidazoles inyectables (ejem. el ricobendazol), si bien estos últimos tienen actualmente un uso reducido.

Mecanismo de acción.

Para explicar el mecanismo de acción de estos fármacos hay que tener en cuenta la estructura de las células eucariotas. Estas poseen un "sistema esquelético", denominado "**citoesqueleto**", que se compone de tres estructuras filamentosas bien definidas: microtúbulos, microfilamentos y filamentos intermedios, que en conjunto constituyen una red interactiva. Cada uno de los tres tipos de filamentos citoesqueléticos es un polímero de subunidades proteínicas unidas mediante enlaces débiles no covalentes. Este citoesqueleto desarrolla una serie de funciones en las células eucariotas. Entre las que se encuentran: la motilidad celular, los procesos de endocitosis y exocitosis y la división celular (meiosis y/o mitosis).

Los microtúbulos son orgánulos tubulares que se encuentran en equilibrio dinámico con la tubulina. La tubulina es una proteína dimérica compuesta por subunidades α y β . **La actividad farmacológica de las BZD y los pro-BZD se basa en la unión de estos fármacos a la -tubulina del parásito, provocando la consiguiente alteración del equilibrio dinámico tubulina-microtúbulos. Así, todas las funciones atribuidas a los microtúbulos a nivel celular se ven alteradas (división celular, mantenimiento de la forma celular, motilidad celular, secreción celular, absorción de nutrientes y transporte intracelular).**

Los microtúbulos se encuentran en células de animales, plantas y hongos. Sin embargo, la constante de velocidad de disociación del BZD de la tubulina en los parásitos es mucho menor que la constante de velocidad de disociación en los mamíferos. Estas diferencias en las velocidades de disociación entre BZD y tubulina en el huésped y los parásitos pueden explicar la toxicidad selectiva de los BZD para los parásitos y su amplio margen de seguridad para el hospedador mamífero.

La pérdida de microtúbulos observada a nivel tegumental e intestinal en cestodos y nematodos tras el tratamiento con BZD va seguida de una pérdida de transporte de vesículas secretoras y una disminución de la captación de glucosa por parte del parásito. El almacenamiento del material secretado en el interior de las células va seguido de la desintegración celular. La autólisis celular adviene tras un periodo de 15-24 horas después del tratamiento. Además, la inhibición de la secreción de acetilcolinesterasa de los nematodos y la inhibición de la fumarato reductasa o la malato deshidrogenasa, que bloquean la función mitocondrial, priva al parásito de energía, provocando su muerte (Lacey 1990).

En resumen, las acciones principales de estos compuestos son: 1) inhibición del sistema enzimático de la fumarato reductasa, la cual es vital para la producción de energía en la mayoría de los parásitos y, 2) fijación a la tubulina de los parásitos, lo que impide la unión de las subunidades de proteína α y β de la tubulina y altera la función y estructura de los microtúbulos en las células intestinales de los parásitos, así, Inhiben la polimerización de la tubulina del helminto (Marquez-Lara, 2003).

También se ha observado otro modo de acción que consiste en bloquear la glucosa, nutriente fundamental para los helmintos, tanto en su fase larvaria, como adulta, agotando sus reservas de glucógeno y disminuyendo la formación de ATP (Benet y Bryant, 1984).

Espectro antihelmíntico

Es bien conocido que las infecciones, sobre todo, por nematodos gastrointestinales, son crónicas y subclínicas, y esto implica una reducción de la eficiencia productiva. Los mecanismos subyacentes del impacto de los helmintos sobre la producción implican: una reducción del consumo de alimento; daño tisular directo con disminución de la actividad de los órganos afectados; y utilización de recursos energéticos y proteicos en el hospedador que este deberá dedicar a los mecanismos de defensa e inmunitarios (Charlier et al., 2018).

Además, la mayoría de los estudios diseñados para desarrollar nuevos enfoques de control se han centrado casi siempre en infecciones por una sola especie de nematodos. En la realidad, a menudo concurren juntos varios taxones de parásitos (incluidos nematodos gastrointestinales, pulmonares, trematodos y protozoos), así como infecciones bacterianas y virales. El multiparasitismo puede ser el resultado de “factores de riesgo” comunes de la infección o de interacciones o sinergias directas e indirectas entre diferentes patógenos (Musella et al., 2014).

A pesar de los avances en el desarrollo de alguna vacuna contra parásitos, los antihelmínticos siguen siendo vitales para el control de los helmintos en el futuro inmediato. La creciente propagación de las resistencias se considera la mayor amenaza para el control sostenible de estos parásitos. A este respecto, algunos autores sugieren que puede ser necesario incorporar en la terapia dos o más componentes activos para ampliar la eficacia contra parásitos helmintos que pertenecen a especies diferentes o a poblaciones resistentes (Geary et al., 2012). No obstante, actualmente, si se hace terapia contra una infección por nematodos, cestodos o trematodos, los fármacos de amplio espectro como los BZD son los de primera elección en ganadería, en particular en rumiantes, porcino y aves, aunque en rumiantes ya se han observado bastantes resistencias.

Los BZD se clasifican como antihelmínticos de amplio espectro. En general, los BZD-metilcarbamato, son con los que se obtiene una mejor respuesta clínica. Estos son activos contra una gran variedad de helmintos gastrointestinales y pulmonares (nematodos, cestodos y trematodos). Incluso son eficaces frente estadios inmaduros larvarios y alguno de ellos también tiene actividad ovidica.

Los metilcarbamatos como el FLBZ tienen un espectro de actividad más amplio que los BZD tiazolilos (tiabendazol). Se ha demostrado que su mayor potencia y espectro de actividad depende en gran medida de su comportamiento farmacocinético. En el caso de FLBZ también se ha observado que además de ser adulticida y vermífida en larvas maduras e inmaduras, también tiene un marcado efecto sobre la eclosión de huevos, así como cierta actividad contra los trematodos adultos (Lanusse et al., 2018).

La gastroenteritis parasitaria en el ganado porcino se debe principalmente a infecciones por *Ascaris suum*. Esta es la especie más prevalente a nivel intestinal en todo el mundo y reviste especial importancia económica en los cerdos de engorde. Otras especies importantes son *Trichuris suis* en cerdos de engorde y *Oesophagostomum dentatum* en cerdos adultos. En el ganado bovino europeo las infecciones más frecuentes son por *Ostertagia ostertagi* en el abomaso y *Cooperia oncophora* en el intestino delgado. Aunque el género *Cooperia* es menos patógeno que *Ostertagia*, estas especies de parásitos suelen coexistir en el mismo hospedador, por lo que una potencia el efecto patógeno de la otra. En el ganado ovino y caprino europeo, *Teladorsagia circumcincta*, *Haemonchus contortus*, *Trichostrongylus spp* y *Nematodirus spp*. son las especies de helmintos gastrointestinales más patógenas. En aves, *Ascaridia galli*, *Heterakis gallinarum* y *Capillaria spp*. son las especies patógenas más frecuentes.

Los datos de prevalencia de estas parasitosis en la ganadería ponen de relieve la necesidad de efectuar un control de estas infecciones utilizando, cuando proceda, tratamientos curativos y diseñar estrategias preventivas de desparasitación periódica que contribuirán a una mejor productividad y rentabilidad de las explotaciones ganaderas. La elección del compuesto activo, la formulación del producto y el establecimiento de una pauta posológica adecuada son las claves para este cometido.

Endoparásitos más frecuentes:

Porcino:

- **Gastrointestinales:** *Ascaris suum*, *Hyostromylus rubidus*, *Oesphagostomum dentatum*, *Trichuris suis*, *Strongyloides ransomi*.
- **Hepáticas:** *Ascaris suum* (**larvas migratorias**); *Echinococcus* (**quistes**) *Taenia* (**quistes**).
- **Pulmonares:** *Metastrongylus apri*, *Ascaris suum* (**larvas migratorias**). *Echinococcus* (**quistes**)
- **Musculoqueléticas:** *Trichinella*, *Taenia* (**quistes**)
- **Renales:** *Stephanurus*
- **Las más frecuentes son producidas por:** *A. suum*, *H. rubidus*, *O. dentatum*, *T. suis*, *S. ransomi*, *M. apri*

Las más frecuentes son producidas por: *A. suum*, *H. rubidus*, *O. dentatum*, *T. suis*, *S. ransomi*, *M. apri*.

Ascaris suum es el nematodo de más amplia distribución, considerado en general como el más común y con mayor repercusión económica entre los parásitos gastrointestinales en el cerdo. La prevalencia e intensidad de parasitación pueden ser muy diferentes en función del clima de cada área geográfica, los sistemas de manejo de cada explotación, la edad y el momento del ciclo reproductivo de los animales, y de otra serie de factores relacionados con el propio parásito.

Kochanowski et al (2017) en un estudio en 70 granjas de cerdos en Polonia, estimaron la prevalencia y la intensidad de las infecciones por parásitos intestinales y evaluaron la influencia de factores relacionados con el sistema de producción en la intensidad de la infección. Se detectaron huevos u ooquistes de parásitos en 57 de las 70 explotaciones porcinas examinadas. Los huevos de *Oesphagostomum spp.* se encontraron en la mayor parte de explotaciones (68,6%). Además, se detectaron coccidios (42,9%), *A. suum* (28,6%), *T. suis* (21,4%) y *Strongyloides spp.* (11,4%). La mayor prevalencia de *Strongyloides spp.* se encontró en lechones lactantes, *A. suum* y *T. suis* en cerdos de cebo, y *Oesphagostomum spp.* en cerdas. Este estudio mostró que la infección por parásitos intestinales es bastante frecuente, y afecta a más del 80 % de las explotaciones porcinas. Sin embargo, la baja prevalencia de *Strongyloides spp.* y *T. suis* en cebo sugería que estos parásitos no tendrían un impacto significativo en la producción. Además, la presencia de *Strongyloides spp.* y *T. suis* ha sido más característica de granjas de cría en la manera tradicional, muchas veces con deficientes condiciones zoonóticas.

Tassis et al. (2022) en un estudio en 24 granjas de Grecia, de cerdos de ciclo completo observaron que un 34,4% de muestras eran seropositivas para *A. suum*. El análisis de los factores de riesgo predisponentes sugirió que la frecuencia de aplicación del tratamiento a las cerdas, más de dos veces al año, se asoció de forma significativa con menor probabilidad de infección por *A. suum*. Similares resultados se observaron en explotaciones de Alemania/Países Bajos/Japón/China (Gewert et al., 2004, Thamsborg, et al., 2013).

Aves:

Helmintiasis producidas por: *Capillaria spp*, *Ascaridia galli*, *Syngamus trachea*, *Heterakis gallinarum*, *Trichostrongylus tenuis*, *Amidostomum anseris*, *Syngamus* y *Taenia*.

Los nematodos son el grupo que presenta mayor prevalencia en pollos, gallinas ponedoras, pavos, patos y faisanes e incluyen *A. galli*, *H. gallinarum* y *Capillaria spp*.

Una revisión reciente/metaanálisis y sistemática de la prevalencia a lo largo del tiempo en diferentes países sobre las helmintiasis gastrointestinales en pollos ha permitido obtener datos significativos de cómo está la prevalencia de estas enfermedades parasitarias (Shifaw et al 2021). Estos autores identificaron más de 30 especies de helmintos en poblaciones de pollos. *A. galli* (35,9%), *H. gallinarum* (28,5%), *Capillaria spp*. (5,90%) y *Raillietina spp*. (19,0%) eran las más prevalentes (Figura 2). La prevalencia de la infección por helmintos disminuyó con el tiempo en los países en vías de desarrollo, mientras que aumentó en el mundo desarrollado. Los pollos criados en sistemas de suelo y camperos presentaban una prevalencia conjunta de infección por helmintos notablemente superior (82,6% y 84,8%, respectivamente) a la de los criados en sistemas de producción en jaulas (63,6%) (Figura 2).

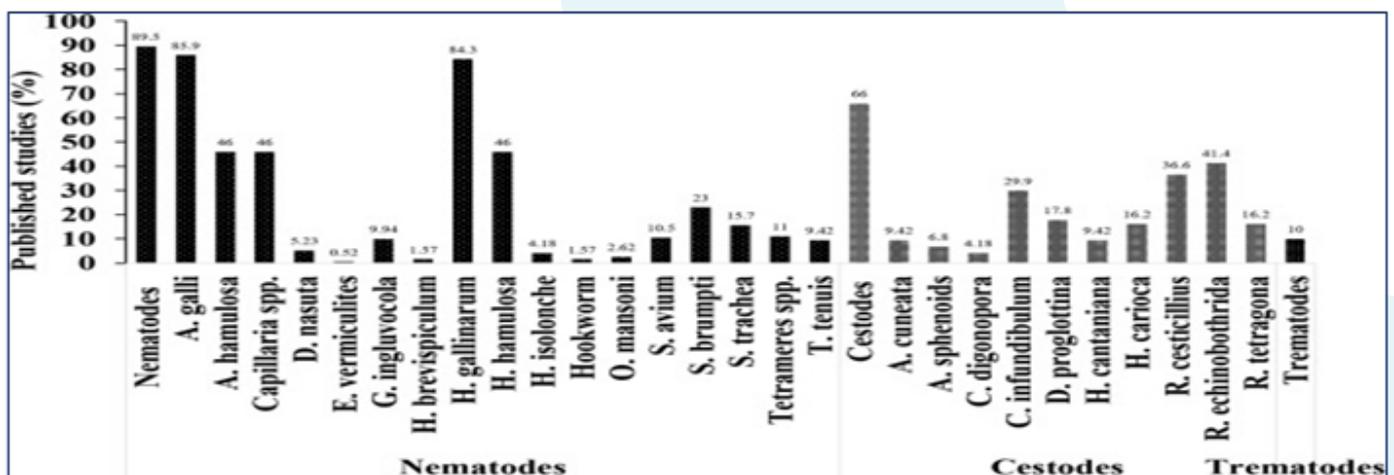


Fig. 2: Distribución de los estudios publicados: especies de nematodos, cestodos, trematodos. Shifaw et al. 2021.

Wuthijaree et al. (2017) realizaron un estudio transversal en el norte de Italia, para examinar la prevalencia de helmintos gastrointestinales en gallinas ponedoras camperas en condiciones de producción agrícola de montaña. En las heces predominaron *A. galli* y *H. gallinarum*. En el tracto gastrointestinal se encontró al menos una especie de nematodo en el 99,3% de las gallinas examinadas. *H. gallinarum* fue el nematodo más prevalente (95,7%), seguido de *Capillaria* spp. (66,8%) y *A. galli* (63,6%). El treinta por ciento de los pollos estaban infectados con cestodos (tenias). La prevalencia de helmintos no difirió entre las granjas convencionales y orgánicas, mientras que la carga total de nematodos fue mayor en las granjas orgánicas en comparación con las convencionales.

Shifaw et al. (2023), observaron en 4 granjas de gallinas ponedoras en Australia que el 92,1% de las gallinas albergaban uno o más parásitos helmintos, con una prevalencia del 73 al 100% en todas las granjas. Las infecciones mixtas fueron comunes, y el 79% de las gallinas albergaban dos o más especies de helmintos. La prevalencia de las especies de nematodos *H. gallinarum*, *A. galli* y *Capillaria* spp. fue del 87%, 82% y 35% respectivamente y se encontraron cinco especies de cestodos con una baja prevalencia individual en las gallinas. Los cestodos se detectaron principalmente al final de la producción y principalmente en manadas con acceso al exterior.

Rumiantes

Nematodos pulmonares y gastrointestinales, cestodos intestinales, trematodos hepáticos, son los helmintos endoparásitos que afectan más frecuentemente a bovino, ovino y caprino, sobre todo en pastoreo. En bovino y ovino los parásitos gastrointestinales más comunes en Europa, son los nematodos y las infecciones en los animales generalmente tienen la presencia de varios géneros y especies al mismo tiempo.

- **Abomaso:** *Ostertagia* spp., *Haemonchus* spp., *Trichostrongylus* spp., *Teladorsagia circumcincta* y *Trichuris*
- **Intestino delgado:** *Cooperia* spp., *Trichostrongylus* spp., *Nematodirus* spp.
- **Intestino grueso:** *Oesophagostomum* spp., *Trichuris* spp, *Strongylus* spp
- **Pulmón:** *Protostrongylus* spp. *Dictyocaulus viviparus*
- **Trematodos:** *Dicrocoelium dendriticum*, *Fasciola hepática*. *Coexisten a nivel hepático*
- **Cestodos:** *Moniezia* spp (*localización intestinal*) y *Tenias*

La gastroenteritis parasitaria en el ganado bovino europeo se debe principalmente a infecciones por *Ostertagia* spp en el abomaso y *Cooperia* spp en el intestino delgado. Aunque el género *Cooperia* es menos patógeno que *Ostertagia*, estas especies de parásitos suelen coexistir en el mismo hospedador, por lo que una potencia el efecto patógeno de la otra. La inmunidad también se desarrolla más rápidamente contra *Cooperia* y, por lo tanto, en el ganado adulto, *Ostertagia* se considera normalmente la especie más importante. En el ganado ovino y caprino europeo, *T. circumcincta*, *Haemonchus* spp, *Trichostrongylus* spp. y *Nematodirus* spp. son las especies de nematodos gastrointestinales más patógenas y contribuyen significativamente a las gastroenteritis (Charlier et al, 2018).

En España, Maeso (2022), observó en granjas de pequeños rumiantes, que las infecciones con un único género/especie de nematodo broncopulmonar alcanzaban un 74% de prevalencia, y en un porcentaje amplio de muestras se identificaron infecciones mixtas (26%), de hasta 5 géneros/especies diferentes. Siendo los protostrongílidos los más frecuentes (45,8%). (Lopez et al., 2011) en un estudio, también en España, en muestras fecales de 74 rebaños de ovinos de carne comercial se encontraron dos especies, *Muellerius capillaris* (97,9%) y *Neostrogylus linearis* (5,4%). Se observó una prevalencia que podía alcanzar el 80% en algunas zonas En España, en bovino, *D. viviparus* tiene una baja prevalencia (10%).

Mecanismos de transferencia de fármacos a los parásitos diana

Los estudios in vivo e in vitro han demostrado que la difusión trans-cuticular es la vía predominante de entrada de los fármacos antihelmínticos en los vermes (Cross et al., 1998; Álvarez et al., 2001). Aunque existen diferencias estructurales relevantes entre la superficie externa de los nematodos (cutícula) y la de los cestodos/trematodos (tegumento), el mecanismo de entrada del fármaco en los helmintos depende básicamente de sus características lipofílicas, y es el principal determinante fisicoquímico de la capacidad del fármaco para alcanzar concentraciones terapéuticas en el parásito diana. Comprender el papel de la estructura cuticular/tegumental del parásito, en el proceso de absorción y posterior acumulación del antihelmíntico en el organismo del parásito, es un elemento básico para evaluar la capacidad del fármaco para provocar la muerte o inactividad del parásito. Se conoce bien que los antihelmínticos acceden por difusión pasiva a través de la cutícula o de los tegumentos, y también se ha podido observar que el fármaco accede al interior del parásito gracias a la ingesta por vía oral. Lanusse et al. (2018) describen estos mecanismos en la siguiente Figura 3.

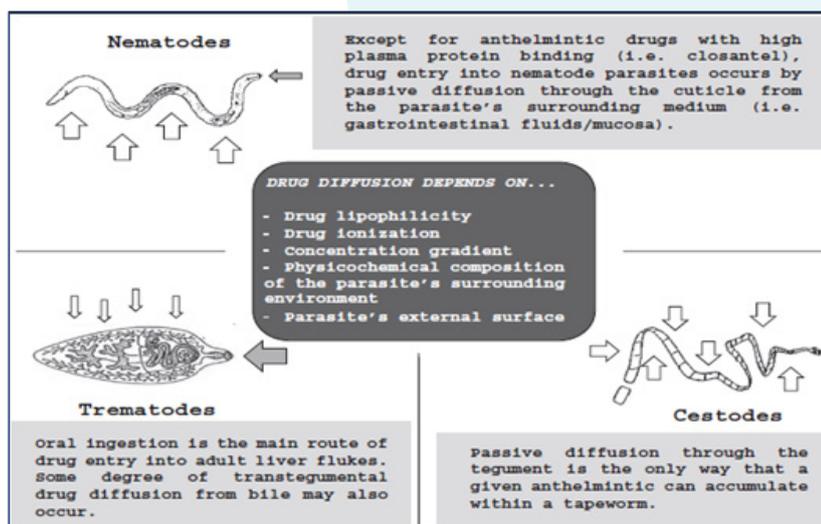


Fig 3. Principales vías de entrada in vivo de fármacos en diferentes helmintos parásitos-diana. (Lanusse et al. 2018)

Moreno et al (2004) observaron que el FLBZ y su metabolito reducido (R-FLBZ), difundían rápidamente desde el medio de incubación hasta el interior del parásito (cestodos), a través de su tegumento superficial externo. Parece que no se da un proceso de acumulación del fármaco a lo largo del tiempo de contacto, por ejemplo, en el caso de la *Taenia* las diferencias en las concentraciones de FLBZ y R-FLBZ medidas a los 15 y 120 min postincubación no alcanzaron diferencias estadísticamente significativas. Curiosamente, el R-FLBZ se recuperó en *Moniezia benedeni* cuando se incubó en presencia del FLBZ (concentraciones que oscilaban entre 2,66 y 7,75 nmol/100 mg de proteína del parásito). La presencia del metabolito reducido puede indicar que el cestodo tiene capacidad de biotransformar el FLBZ en R-FLBZ, y concuerda con hallazgos anteriores sobre el metabolismo de los BZD en cestodos (Solana et al., 2001).

O'Neill et al (2015), analizaron el daño sobre parásitos gastrointestinales (adultos de *B. malayi* aislados de la cavidad peritoneal de aves) provocado por FLBZ y su metabolito R-FLBZ y observaron un mayor efecto perjudicial del FLBZ en la hipodermis que en el intestino del parásito. Dado que la hipodermis parece tener un mayor papel en la absorción de nutrientes (por ejemplo, glucosa) que el intestino del parásito, se sugiere que FLBZ puede desempeñar un papel en la privación de nutrientes del gusano. Además, los resultados obtenidos también confirman los efectos perjudiciales sobre el desarrollo embrionario, ya que el FLBZ dañaba los tejidos necesarios para el desarrollo y la supervivencia del parásito tras una exposición a 100 nM durante 24 h. Este estudio proporciona información preliminar sobre el perfil de concentración/tiempo de exposición del FLBZ necesario para provocar efectos perjudiciales medidos por los cambios en la morfología de los helmintos. Los efectos de R-FLBZ fueron similares a los observados en los helmintos tratados con FLBZ.

Comportamiento farmacocinético

Los BZD se metabolizan ampliamente en los mamíferos. Un patrón común entre los distintos BZD es la corta semivida del fármaco original en el organismo y por el contrario, la larga permanencia de sus metabolitos en el torrente sanguíneo y en todos los tejidos y fluidos del hospedador (Lanusse y Prichard, 1993). Estos metabolitos son resultado mayoritariamente de la oxidación y reducción a nivel hepático. Además, posteriormente sufren procesos de glucurono-conjugación y/o incorporación de grupos metilo o amino. Es bien conocido que algunos de estos metabolitos oxidados o reducidos tienen también acción antihelmíntica. Todo esto confiere una estrecha relación entre el comportamiento farmacocinético y la eficacia clínica de los compuestos BZD.

La tasa de absorción, metabolismo y excreción de los BZD varía de un fármaco a otro, **siendo el reciclaje del fármaco original y de sus metabolitos muy prolongado entre los tejidos, en particular los tejidos enterales (intestino) y el plasma sanguíneo. Este reciclaje mejora la eficacia** (Hennessy, 1993). Por tanto, los vermes adheridos al revestimiento del intestino pueden estar más expuestos a los fármacos que sufren este reciclaje que a los fármacos que pasan por el tracto gastrointestinal y circulan con los alimentos digeridos hacia las heces.

La actividad antihelmíntica de los compuestos BZD no solo depende de su unión a la β -tubulina, sino también de su capacidad para alcanzar concentraciones altas y sostenidas en el sitio donde está ubicado el parásito, lo que permite garantizar que se alcancen concentraciones efectivas del compuesto sobre la diana farmacológica en las células del parásito, en un periodo de exposición suficiente, para causar el efecto terapéutico (Thompson et al., 1993). **La eficacia óptima depende**

del tiempo y la duración de la exposición y normalmente solo se observa tras dosis repetidas, generalmente durante 3-5 días, dependiendo de la sensibilidad del parásito tratado y de la dosis administrada. De hecho, las dosis únicas a altas dosis pueden ser eficaces, al igual que la administración diaria prolongada de dosis más bajas terapéuticas.

Además, la absorción gastrointestinal de los BZD es deficiente/errática, y esto es un inconveniente común para la disponibilidad sistémica de las formulaciones farmacéuticas de estos fármacos al ser administradas por vía enteral en la mayoría de las especies. La superficie mucosa del tracto gastrointestinal se comporta como una barrera lipídica para la absorción de sustancias activas, de modo que la absorción depende de la liposolubilidad y del grado de ionización de estas moléculas en los pH, claramente ácidos, a nivel gastrointestinal. Se conoce bien que el fármaco debe disolverse en los fluidos entéricos para facilitar su absorción a través de la mucosa gastrointestinal. **La administración con la comida aumenta la biodisponibilidad de los BZD, lo que resulta en una mejor eficacia.**

Los BZD-metilcarbamatos tienen una baja solubilidad en agua y esto puede condicionar la formulación de los medicamentos con estos fármacos, así como su absorción y comportamiento farmacocinético general. Por lo cual, es frecuente que estos fármacos se formulen como suspensiones, pastas, gránulos o premezclas para administración oral. **Su velocidad de disolución, su paso por el tracto gastrointestinal y su absorción hasta la circulación sanguínea, son notablemente lentos, dando así tiempos de permanencia en el intestino largos y favoreciendo una presencia sostenida en el organismo de sus metabolitos activos.** Este comportamiento farmacocinético se diferencia del observado en los BZD más hidrosolubles, como por ejemplo el tiabendazol, que se disuelven, absorben y excretan más rápido. **Estas diferencias explican la mayor potencia antihelmíntica de un metilcarbamato fluorado como el FLBZ, cuando se compara, por ejemplo, con el tiabendazol, sobre todo en infecciones gastrointestinales.**

La mayoría de los compuestos de BZD muestran una unión menor del 50% a las proteínas plasmáticas y **un volumen de distribución relativamente alto que les permite alcanzar los tejidos periféricos**, tanto con el fármaco no biotransformado, como con sus respectivos metabolitos activos, incluso pasan la barrera hematoencefálica. Presentan una tasa de eliminación relativamente rápida, en especial en los rumiantes.

Los pollos absorben los BZD con mayor eficacia que otros animales, lo que facilita la medición de los niveles circulantes del compuesto original (Csikó et al., 1996). La molleja aviar con su bajo pH se considera una poderosa máquina trituradora que facilita la rápida desintegración de las formas farmacéuticas sólidas administradas por vía oral, liberando los metabolitos activos del fármaco (Vermeulen et al., 2002). Estas características del sistema digestivo de las aves de corral pueden ayudar a mejorar la solubilidad de los BZD y su posterior absorción intestinal en comparación con otras especies. Por lo general, los BZD se administran a las aves de corral en el pienso durante unos siete días; por lo tanto, es probable que después de una semana de administración, el nivel de residuos en los tejidos persista más tiempo que después de una dosis oral única (Bistoletti et al., 2013).

Farmacocinética del FLBZ (con particular atención en cerdos, aves y rumiantes)

El FLBZ, administrado vía oral, presenta una baja biodisponibilidad después de su administración oral en aves y cerdos. En todas las especies, más del 50% de la dosis administrada es excretada con las heces de forma inalterada/no metabolizada. La porción absorbida es rápidamente metabolizada por efecto de primer paso en el hígado, siendo las concentraciones plasmáticas y urinarias del fármaco muy bajas. En la orina se encuentra una mezcla de varios metabolitos. Las principales vías metabólicas son similares en todas las especies estudiadas y es el resultado de una reducción del grupo funcional de la cetona y la hidrólisis de la fracción carbamato (Moreno et al, 2004).

El FLBZ contiene un grupo cetona en la posición 5 del anillo bencimidazol, lo que tiene implicaciones en su patrón metabólico. Las enzimas hepáticas reductoras del grupo carbonilo catalizan su conversión dependiente de NADPH en su metabolito reducido (R-FLBZ) y la hidrólisis del carbamato en el metabolito hidrolizado (FLBZ-H) y se ha sugerido que CYP1A desempeña un papel en la hidrólisis de los carbamatos. No se ha identificado la enzima específica responsable de la reducción del carbonilo; sin embargo, se podrían considerar un gran número de cetonas reductasas. Ambos metabolitos se convierten posteriormente en 2-amino- α -(4-fluorofenil)-1Hbencimidazol-5-metanol (EMA, 2006). También se produce la conjugación de todos estos metabolitos.

Mate et al. (2008) describieron la metabolización del FBLZ en el parénquima hepático y la mucosa duodenal de ovejas, y no excluyeron que también se produzca metabolización en la pared del estómago. Las cantidades de R-FLBZ formadas en las fracciones subcelulares hepáticas fueron 3-4 veces superiores a las observadas en las fracciones subcelulares duodenales. Esta observación se correlaciona con una mayor actividad de la carbonil-reductasa medida en el hígado, que la que se obtiene de la mucosa duodenal. Por tanto, en las ovejas el R-FLBZ es el principal producto metabólico formado a partir de la FLBZ, tanto in vitro como in vivo. No se observó ninguna conversión metabólica tras la incubación del FLBZ a R-FLBZ en el líquido ruminal.

Krizova et al. (2009) en un estudio en ovejas, al comparar FLBZ y sus dos metabolitos, encontraron diferencias importantes en las concentraciones plasmáticas. En animales adultos, después de una dosis oral del fármaco en suspensión se observaron concentraciones plasmáticas de FLBZ-R que alcanzaron valores entre 10 y 15 veces superiores a las de FLBZ y H-FLBZ. En corderos, la proporción fue ligeramente menor, oscilando entre 4 y 10 veces mayor. También encontraron diferencias significativas en los parámetros cinéticos según la edad y el sexo. En cuanto al factor edad, podría deberse a que la absorción de FLBZ en animales adultos se puede caracterizar como más lenta pero más efectiva que en los corderos jóvenes. Otro factor que considerar es el cambio relacionado con la edad en la relación volumen del hígado/peso corporal. **Esto sugiere que se deben tener en cuenta estas diferencias especialmente significativas en la farmacocinética de FLBZ entre corderos y ovejas adultas al diseñar los esquemas de dosificación de FLBZ, incluidas posibles subsecuencias del período de abstinencia en el uso de FLBZ para el control de endoparasitosis ovinas.**

Nobilis et al. (2008) realizaron un estudio de la farmacocinética del FLBZ en ovinos tras la administración enteral de una dosis única (30 mg/kg pv) del fármaco en suspensión. Se calcularon y evaluaron los principales parámetros farmacocinéticos. El R-FLBZ resultó ser el metabolito predominante que circulaba en la sangre (75,4% de la cantidad total de FLBZ y sus metabolitos de fase I determinados en las muestras de plasma), las cantidades residuales se distribuyeron entre el

H-FLBZ (14,8%), y el FLBZ parental (9,7%). La semivida biológica del FLBZ y R-FLBZ fue de 55 h y 17 h respectivamente.

Los hallazgos de Virkel et al. (2012) demuestran que el patrón metabólico en cuanto a predominancia de uno u otro metabolito del FLBZ puede diferir entre las distintas especies animales tratadas. Tanto las fracciones hepáticas citosólicas como las microsómicas de cada especie animal fueron capaces de metabolizar el FLBZ en R-FLBZ. La producción del R-FLBZ fue mayor en ovejas ($1,86 \pm 0,61$ nmol/min.mg) que en cerdos ($0,02 \pm 0,00$ nmol/min.mg) y en microsomas hepáticos también fue mayor en ovejas que en cerdos (1.62: 0,06). Solo se formó el metabolito hidrolizado (H-FLBZ) en concentraciones detectables en ambas fracciones subcelulares hepáticas porcinas. La tasa de formación de H-FLBZ en microsomas hepáticos porcinos fue 7 veces mayor a la observada para el R-FLBZ. Las fracciones citosólicas y microsómicas hepáticas de oveja fueron capaces de producir la oxidación dependiente de NADP⁺ del R-FLBZ, obteniéndose el fármaco original FLBZ.

El FLBZ tiene un volumen de distribución superior a los reportados para el albendazol y el oxfendazol (Moreno et al., 2004), lo que puede ofrecer una alternativa atractiva para el uso del fármaco contra los parásitos que habitan en los tejidos internos del huésped, donde la presencia de concentraciones eficaces de fármaco durante un período prolongado es crucial para lograr una eficacia clínica óptima.

Los metabolitos de FLBZ se eliminan en gran medida por la bilis, y subsecuentemente, por vía fecal. La baja tasa metabólica/proceso de eliminación del FLBZ puede explicar la residencia prolongada en el torrente sanguíneo. En estudios en ovejas Ceballos et al. (2013) con una administración oral de una dosis de FLBZ de 10mg/kg y Moreno et al. (2004) con una dosis de 5mg/kg con administración intra-ruminal, detectaron bajas concentraciones de FLBZ en plasma hasta 48 h posteriores al tratamiento y se observaron concentraciones de R-FLBZ entre 6 y 10 veces superiores a las del fármaco original. En los estudios in vitro, FLBZ y R-FLBZ se difundieron rápidamente desde el medio de incubación hasta el parásito (cestodo), a través de su tegumento de la superficie externa. El patrón de difusión fue similar para el FLBZ y el R-FLBZ indicando probablemente una solubilidad lipídica similar de ambos compuestos. Se encontraron bajas concentraciones de H-FLBZ. Los bajos niveles de enzimas hidrolíticas en la fracción microsomal hepática pueden explicar la falta de conversión de FLBZ en H-FLBZ. Por otro lado, la actividad hidrolítica puede ocurrir en muchos otros tejidos como sangre, plasma, pulmones y riñón, y estos tejidos pueden estar involucrados en el metabolismo de FLBZ a H-FLBZ. La microflora ruminal también es muy activa en las reacciones metabólicas reductoras e hidrolíticas.

Por tanto, la biotransformación hepática del FLBZ es amplia siguiendo rutas metabólicas similares en los animales. La cetoreducción es la principal vía metabólica en ovejas, pollos y pavos. La hidrólisis del carbamato es la principal vía metabólica en cerdos. Ambos metabolitos se convierten posteriormente en 2-amino- α -(4fluorofenil)-1Hbenzimidazol-5-metanol. También se produce una conjugación de ambos metabolitos. Se ha observado que los primeros metabolitos conservan actividad antihelmíntica ya que mantienen la estructura molecular que es la responsable de la actividad antihelmíntica del BZD y por tanto se entiende que son metabolitos con propiedades antihelmínticas similares a las del fármaco original. (EMEA, 2006, De Ruyck et al., 2001, O'Neill et al, 2015).

Ceballos et al. (2015), estudiaron la cinética del FLBZ en cerdos utilizando distintas formas farmacéuticas para valorar su biodisponibilidad. El metabolito FLBZ hidrolizado fue el principal analito recuperado en el torrente sanguíneo en cerdos tratados con una dosis única de las formulaciones experimentales de FLBZ. La administración oral de una solución de FLBZ-hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPBCD) representó valores significativamente más altos de AUC ($23,1 \pm 4,4 \mu\text{g h/mL}$) para el metabolito principal el H-FLBZ, que los observados para la suspensión oral de FLBZ-carboximetilcelulosa ($\text{AUC} = 3,5 \pm 1,0 \mu\text{g h/mL}$). La semivida plasmática de este metabolito se situó en torno a 10 horas. Las concentraciones de FLBZ y R-FLBZ fueron muy bajas (Figura 4). En resumen, se ha observado un patrón diferente en cerdos tratados con FLBZ, en los que la H-FLBZ fue el metabolito predominante, representando el 97% del fármaco total medido en el torrente sanguíneo tras el tratamiento con FLBZ.

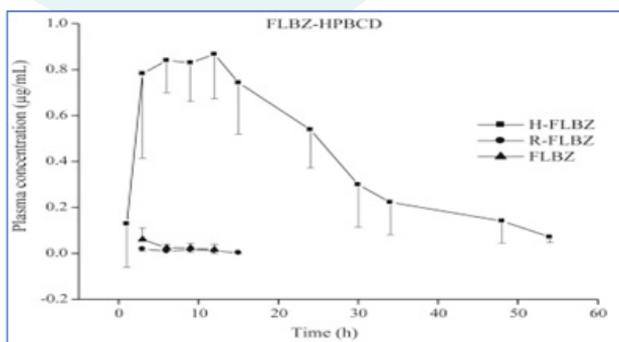


Fig. 4. Cinética del FLBZ y metabolitos en cerdos. Ceballos et al. 2015.

En ratas, cantidades similares de FLBZ y H-FLBZ estaban presentes en el torrente sanguíneo, con sólo trazas del metabolito R-FLBZ. Estudios in vitro han demostrado que los microsomas humanos biotransforman la FLBZ principalmente en el metabolito R-FLBZ (datos no publicados), lo que sugiere una similitud con el perfil metabólico observado en ratones y ovejas (Ceballos et al. 2014). Los autores en este trabajo recogen los datos publicados con anterioridad para demostrar las diferencias entre especies en el comportamiento metabólico de FLBZ (Figura 5).

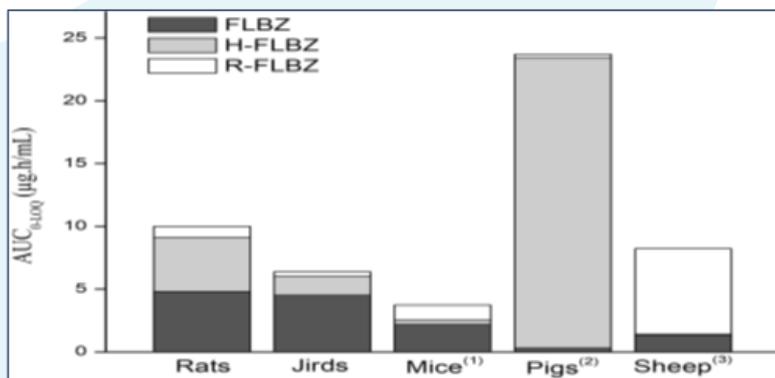


Fig.5. Diferencias metabólicas del FLBZ y metabolitos en distintas especies Ceballos et al. 2014.

Las diferencias relacionadas con la especie en la exposición plasmática al fármaco observadas para la FLBZ y sus metabolitos pueden influir significativamente en la eficacia del fármaco. Mientras que la H-FLBZ parece ser un metabolito con baja actividad, se ha descrito buena actividad biológica del R-FLBZ, lo que puede contribuir a la eficacia antihelmíntica observada después de la administración del FLBZ a ratones (Urbizu et al. 2012).

En las aves, la persistencia de los metabolitos del fármaco puede alcanzar hasta seis semanas en el plasma. Sin embargo, alrededor del 90% se excreta en cuatro días, 80% vía fecal y el resto en la orina. Más del 90% del FLBZ es activo en las heces y se encuentra sin biotransformar. Los metabolitos se conjugan con sulfato o ácido glucurónico en el hígado. Algunos de estos se eliminan por la bilis y después son reabsorbidos en la pared intestinal (Sumano y Gutierrez, 2010). En gallinas ponedoras, tras la administración oral de ¹⁴C-flubendazol a una dosis de 60 mg/kg de pienso, durante 7 días consecutivos, la absorción fue rápida. Se obtuvo un valor de C_{max} de 0,24 µg /ml a las 4 horas después de la dosis inicial. Se obtuvo un valor de C_{max} ligeramente superior de 0,28 µg/ml a las 5 horas después de la séptima dosis. No hubo evidencia de bioacumulación y alrededor del 90% de la dosis administrada se eliminó en las excretas cada día. Un día después del tratamiento, más del 80% de los residuos ya no estaban presentes. El FLBZ fue el componente principal de los residuos en los huevos (40%) (EMA, 2006).

En pavos tratados con una dosis de FLBZ de 30mg/kg de pienso medicado se observaron, un día después de finalizar el tratamiento, residuos detectables del fármaco solo en una muestra de piel + grasa de un pavo (11 µg/kg) y residuos detectables del H-FLBZ solo en el riñón de un pavo (18 µg/kg); los residuos en otros tejidos y en los tiempos posteriores estuvieron por debajo de los límites respectivos de cuantificación. Algo parecido se ha observado en estudios en faisanes, los residuos de FLBZ desaparecieron rápidamente en todos los tejidos y fueron más persistentes en la piel y la grasa. No hay información sobre los residuos de los metabolitos (EMA, 2006).

De Ruyck et al (2004), trataron gallinas de guinea/pintadas por vía oral con pienso medicado con una dosis de FLBZ de 56 y 86 mg/kg de pienso durante 7 días sucesivos. Las concentraciones de residuos más altas se obtuvieron para el metabolito del R-FLBZ. Con la dosis terapéutica, las concentraciones medias máximas de residuos obtenidas de este metabolito en músculo de muslo y pechuga e hígado fueron de 312, 288 y 1.043 µg/kg, respectivamente. El metabolito hidrolizado se observó en concentraciones insignificantes.

De Ruyck et al. (2001), realizaron un estudio en pavos a los que se les administró FLBZ en el pienso que contenía 20 y 30 mg/kg durante 7 días, en las semanas 13 y 15 de edad para hembras y machos, respectivamente. Las concentraciones máximas de FLBZ más H-FLBZ en los músculos del muslo y de pechuga fueron, respectivamente, 742,8 y 561,1 µg/kg y se obtuvieron después de 4 días del tratamiento, estabilizándose en los días posteriores. La concentración hepática el 4º día de la administración fue de 10,60 mg/kg. Un día después de finalizar el tratamiento con la dosis de 20 mg/kg, la suma media de los valores de FLBZ más H-FLBZ en el músculo del muslo y la pechuga fueron, respectivamente, 36,6 y 54,1 µg/kg. Y los valores correspondientes a la dosis más alta de 30 mg/kg fueron, respectivamente, 101,7 y 119,7 µg/kg. La disminución de los niveles de residuos después del cese de la administración del FLBZ es, por tanto, muy rápida y hay que destacar que después de 1 día las concentraciones de residuos ya se encontraban a un nivel cercano al LMR (ver Tabla 1). El R-FLBZ estuvo siempre por debajo del límite de cuantificación.

En el caso de los Límites Máximos de Residuos (LMR), el Comité de Medicamentos Veterinarios de EMA (CVMP) acordó que en el caso de porcino el residuo marcador debía definirse como la suma de FLBZ más el metabolito H-FLBZ porque era el principal compuesto presente en los tejidos de porcino. Aunque el H-FBZL era solo un componente menor de los residuos en los tejidos de aves, se consideró deseable tener el mismo residuo marcador para todos los tejidos de aves y cerdos. Y se retuvo el FLBZ como residuo marcador para los huevos de gallina, considerando que aproximadamente el 40% de los residuos en los huevos de gallina eran FLBZ hasta 9 días después de finalizada la administración de la sustancia. Los LMR fijados por la Comisión Europea se muestran en la Tabla 1 (EMA, 2006).

Pharmacologically active substance(s)	Marker residue	Animal species	MRLs	Target tissues
Flubendazole	Sum of flubendazole and (2-amino-1H-benzimidazole-5-yl) (4-fluorophenyl)-methanone	Chicken, turkey, game birds and porcine	50 µg/kg 50 µg/kg 400 µg/kg 300 µg/kg	Muscle Skin + fat Liver Kidney
	Flubendazole	Chicken	400 µg/kg	Eggs

Tabla1: LMR del FLBZ establecidos por la UE. EMA, 2006

Esto indica que no es posible, a menos que primero EMA y la Comisión Europea den el visto bueno a los LMR para rumiantes (bovino, ovino y caprino), preparar medicamentos cuyo principio activo sea el FLBZ. Solo podría utilizarse, en el caso de un vacío terapéutico y siempre siguiendo la normativa referente al sistema de cascada/excepcionalidad.

Reacciones adversas

Los benzimidazoles son poco tóxicos y, en algunos casos, pueden utilizarse a dosis 10 o más veces superiores a las recomendadas sin observarse reacciones adversas en los animales.

Aunque existe una gran selectividad entre parásito y huésped, en el modo de acción de los benzimidazoles, como ya se ha destacado en el apartado de mecanismo de acción de estos fármacos, particularmente debido a la poca disponibilidad sistémica, **las células que se dividen rápidamente tienen riesgo de toxicidad si la exposición es muy alta**. Por lo tanto, se sabe que dosis extremadamente elevadas de benzimidazoles pueden afectar de diversas formas a las células madre hematopoyéticas, el epitelio intestinal y el crecimiento del pelo.

En algunos benzimidazoles, se ha observado un cierto potencial teratogénico. Los efectos teratogénicos dependen de la dosis, la especie y se observan solo si la exposición tiene lugar durante los momentos críticos de la embriogénesis. De los BZD utilizados en animales de compañía, se ha demostrado que el fenbendazol y el albendazol, a través de su metabolito sulfóxido, son teratogénicos en circunstancias particulares. Y existen bastantes evidencias de la teratogenia del albendazol en ratas y en ovejas (Navarro et al, 1998 y Capece et al. 2003). Grandes dosis de tiabendazol (un compuesto BZD más soluble) administradas durante un período prolongado se han asociado con anemia en perros.

En ratas, después de su administración oral de dosis de FLBZ muy altas (160 mg/kg/día) y durante 7 días consecutivos entre el día 8 al 15 de gestación, provocaron algunas malformaciones congénitas, similares a las descritas para parbendazol, o albendazol. El FLBZ es bien tolerado por las especies monogástricas tratadas. No se observaron efectos sobre la fertilidad ni indicios de teratogenicidad en estudios realizados en cerdos. Concentraciones del fármaco, administradas por vía oral en el pienso, de hasta 180 mg/kg de pienso, no afectaron al rendimiento reproductivo en aves y en cerdos, ni a la calidad de los huevos en gallinas ponedoras, y concentraciones de 60 mg/kg de pienso no afectaron a la fertilidad de los faisanes (Lanusse et al., 2018).

Campbell et al (1983), realizaron un ensayo clínico en cerdos para evaluar la seguridad del FLBZ, administrado como premezcla al 6%. En el primer grupo, se administró FLBZ por vía oral diariamente durante 5 días en dosis de 10 o 20 veces la dosis recomendada. En un segundo grupo se administró FLBZ en el alimento diariamente durante 15, 16 o 17 días consecutivos en dosis de 1, 3 y 5 veces la dosis recomendada. Los resultados del análisis de la bioquímica sérica, examen hematológico y evaluación histopatológica no revelaron evidencia de toxicidad relacionada con el fármaco.

Tratamiento de gallinas ponedoras y pollos con FLBZ por vía oral en el pienso, no afecto a la producción de huevos, a la fertilidad ni a la incubación de los huevos (Lanusse et al., 2018)

Indicaciones de uso

El control de las infecciones por nematodos, cestodos y trematodos, en explotaciones ganaderas en las últimas décadas, se basa principalmente en el uso preventivo o curativo con antihelmínticos. Sin embargo, gracias a su diversidad genética inherente, estos parásitos han encontrado constantemente formas de eludir las medidas de control existentes. Como consecuencia, actualmente nos enfrentamos a una propagación cada vez mayor de la resistencia a los antihelmínticos y a patrones de infección que pueden verse alterados por un clima cambiante, la alteración del uso en pastos y los cambios asociados a la cría en granjas.

Es necesaria una combinación de tratamiento y manejo para controlar el parasitismo, de modo que no cause problemas de bienestar animal y pérdidas económicas al productor. Por lo tanto, para que sean sostenibles desde el punto de vista práctico y ecológico, los esquemas de control de parásitos deben basarse en el manejo integrado de los parásitos.

Se conoce bien que la patogenicidad varía en función de las especies de helmintos de que se trate. Algunos influyen en la ingesta de alimentos, absorción de nutrientes, utilización de proteínas, con pérdida de proteínas plasmáticas en el intestino. Otros pueden provocar anemia, reacciones de hipersensibilidad, oclusión intestinal, diarreas hemorrágicas, disfunción pulmonar y predisponen a infecciones bacterianas secundarias en los pulmones. En determinadas circunstancias, los signos clínicos pueden ser graves con altas tasas de mortalidad en invasiones masivas. Y frecuentemente, las infecciones por nematodos gastrointestinales son crónicas y subclínicas, y su principal impacto es reducir la eficiencia productiva (Taylor et al., 2015).

Un programa de control antiparasitario requiere:

1. *conocer cuáles son los principales parásitos que afectan a los animales a tratar.*
2. *instaurar, medidas de gestión de la granja que permitan la reducción de su carga parasitaria basal.*
3. *recurrir a la administración de antihelmínticos como apoyo al control antiparasitario en los momentos más críticos, haciendo siempre un uso racional de los mismos.*

La administración oral, es claramente, la más adecuada para el tratamiento de las infecciones por helmintos que tienen fases de su ciclo biológico en el sistema digestivo, en particular si la fase adulta del verme se realiza en el intestino. Esto está relacionado con el hecho que los BZD se absorben poco a nivel digestivo, lo que favorece su disponibilidad/niveles efectivos, para atacar al parásito "in situ". La porción absorbida es rápidamente metabolizada a nivel hepático, siendo las concentraciones plasmáticas y urinarias del fármaco muy bajas, pero lo que se encuentra en el plasma y orina son sus metabolitos. Estos metabolitos, en particular el primero, que se obtiene tras un proceso redox, tienen también actividad antiparasitaria que permitirá su actividad sobre las fases larvianas presentes en los diferentes tejidos del organismo del huésped.

Esto fue demostrado por Urbizu et al. (2012) que realizaron un estudio para evaluar la eficacia de FLBZ y R-FLBZ contra *Trichinella spiralis* en ratones infectados experimentalmente. Ambos compuestos se administraron a los ratones infectados por vía oral (5 mg/kg) en dos tipos de formulaciones, un día después de la infección con *T. spiralis*. La eficacia de los tratamientos se evaluó el día 6 después de la infección. La eficacia obtenida para FLBZ y R-FLBZ administrados como solución fue del 94 y 98%, respectivamente, las eficacias obtenidas después del tratamiento con suspensiones fueron del 38% y 64% respectivamente.

Los metilcarbamatos son los antihelmínticos de amplio espectro más activos contra una gran variedad de nematodos gastrointestinales y pulmonares, tenías y trematodos, como consecuencia de su comportamiento farmacocinético en especies monogástricas. Estos fármacos son más eficaces cuando se administran durante varios días, en comparación con los tratamientos de dosis única. Es necesaria la administración de la dosis correcta de antihelmíntico después de evaluar la carga parasitaria y el peso corporal de los animales, para prevenir la infradosificación, ya que es en gran medida la responsable del rápido desarrollo de la resistencia. Se ha observado que la dosificación suele ser más eficaz cuando se prolonga la exposición del parásito al fármaco, por lo que es mejor realizar dosificaciones durante varios días. Los perfiles de eficacia y seguridad del FLBZ son similares a los del mebendazol, aunque se ha observado que es mucho más activo contra varios helmintos como por ejemplo el *Trichuris suis* y en las diferentes especies animales, es también mejor tolerado (Lanusse et al., 2018).

Vanparijs y Thienpont (1984) en un estudio en ratas infectadas con *Trichinella spiralis*, observaron que el desarrollo de las larvas se inhibía completamente con un nivel de dosis de 8 mg/kg administrado durante dos semanas. El-Temshahy y El-Mansoury (1999), también demostraron en ratones infectados con *Trichinella spiralis*, que con una dosis oral durante 5 días de 20 mg/kg la tasa de reducción de larvas recuperadas en el músculo fue del 99 %. Chung et al. (2001), en un estudio comparativo en ratones entre albendazol y FLBZ, observaron que el FLBZ fue más eficaz que ABZ contra *T. spiralis* adulto, larvas migratorias y larvas encapsuladas, cuando se trató con una dosis de 20 mg/kg durante 5 días consecutivos. En adultos se observó un 99,4% para el FLBZ y 46,0% para el ABZ de reducción con respecto al grupo de control. En larvas migratorias, la tasa de reducción de larvas recuperadas fue del 99,6% (FLBZ) y el 80,8% (ABZ). En larvas encapsuladas tempranas se observó una reducción del 99,8% FLBZ y 45,4% ABZ. En conclusión, el FLBZ fue más eficaz que el albendazol contra las fases adultas y parenterales de *T. spiralis*.

Vanparijs et al (1988) en un estudio con cerdos de engorde, infectados experimentalmente con nematodos gastrointestinales (*Ascaris suum*, *Oesophagostomum dentatum*, *Metastrongylus apri* y *Hyostrongylus rubidus*), a los que se administró una dosis de 30 ppm de FLBZ en el pienso durante 10 días consecutivos, observaron un 100% de eficacia contra estas cuatro especies de nematodos. No se observaron efectos secundarios. Resultados similares fueron encontrados por Bradley et al (1983), en 4 estudios realizados con 157 cerdos infectados por nematodos de forma natural, determinaron el espectro de actividad antihelmíntica y la eficacia del FLBZ con una dosificación de 1,5 mg/kg de peso, mezclado en el pienso y administrado durante 5 días consecutivos. El FLBZ resultó altamente eficaz como antihelmíntico. Con este nivel de dosificación se observó una eficacia del 100% contra adultos de *A. suum*, *O. dentatum*, *T. suis* y *M. apri*. La eficacia fue del 88% contra *Strongyloides ransomi* y del 85% contra *Stephanurus dentatus* y *A. suum* inmaduro.

Marinculic et al, (2001) llevaron a cabo un ensayo para evaluar la eficacia del FLBZ contra la triquinosis inducida experimentalmente en cerdos cuando se administraba el fármaco mezclado con el pienso, en diferentes dosis. Los animales fueron distribuidos en seis grupos infectados experimentalmente con *Trichinella spiralis*. Tres grupos se utilizaron para evaluar la actividad del fármaco en estadios adultos en la musculatura. Otros tres grupos sirvieron para definir la eficacia contra las larvas musculares. Una dosis de 8 mg/kg de FLBZ administrado con el pienso, durante ocho días, fue 100% efectiva contra adultos. La actividad contra las larvas musculares, presentó resultados bastante variables. En los cerdos tratados con las dosis más bajas de FLBZ, la eficacia osciló entre el 69,60 % y el 74,55 % (en diferentes muestras de músculo).

Kanora (2009) en un amplio ensayo clínico europeo en cerdos de engorde, se evaluó un **programa de desparasitación utilizando 30 ppm de FLBZ durante 5 días** cada 5 semanas durante un periodo de 16 meses (4 rondas) y se comparó con el control no tratado y con los datos históricos previos al tratamiento de las mismas unidades de engorde. El régimen de tratamiento se evaluó en 4 granjas situadas en diferentes países europeos, con un total de 21.721 cerdos tratados y 22.394 controles. Todas las granjas, excepto una, tenían un EPG (huevos por gramo) muy bajos para *A. suum* antes del tratamiento y fueron nulos después del tratamiento. En tres de las granjas se observó una reducción de hígados afectados y rechazados debido a la infección. En todas las granjas se obtuvieron efectos positivos sobre la ganancia media diaria de peso (de 15,1 a 34,7 g), excepto en una de ellas, y se contabilizaron menos abandonos en los grupos tratados. Tras estos resultados los autores sugieren que **la aplicación de un régimen de desparasitación basado en el período mínimo de pre-patencia de *A. suum* y aplicado en condiciones normales en unidades de engorde higiénicas, puede mejorar la prevalencia de hepatitis parasitaria y el rendimiento zootécnico de los cerdos de engorde.**

Teich (2013), en un estudio de eficacia en cerdos de engorde se utilizaron 2 grupos de cerdos infectados con *A. suum* uno con animales de pesos corporales entre 6 y 10 kg y el otro entre 35 y 41 kg. A los cerdos con fases adultas de *A. suum*, se les suministró en agua de bebida, FLBZ en una dosis de 2,5 mg/kg/día durante dos días y en el caso de fases adultas y larvas intestinales, se les administró 1mg/kg/día durante 5 días. La eficacia del tratamiento dio como resultado: en fase adulta del nematodo se observó un 100% de eficacia con ambos tratamientos y en el caso de las larvas intestinales un 94% en el tratamiento de dos días y 100% en el de 7 días. **Lo que sugiere que la prolongación de la exposición del parásito al fármaco mejora la respuesta.**

Se infectaron cerdos de 9-20 kg con una dosis de 1500 huevos embrionados de *A. suum*. Grupos: a) Grupo de control sin tratamiento. b) Grupo tratado con FLBZ durante 2 días (2,5 mg de FLBZ/kg de peso corporal/día). La administración de FLBZ se hizo de forma continua (24h) a través del agua de bebida. El inicio del tratamiento se realizó 6 días después de la infección. Se hizo un recuento de las larvas migratorias e intestinales al realizar la necropsia (14 días después de la infección), un recuento de gusanos adultos y conteo de huevos por gramo de heces. La eficacia observada en los animales tratados fue de un 99.9% frente a larvas migratorias e intestinales de *A. suum*, un 100% de eficacia frente adultos y un 100% de eficacia en la prevención de la puesta de huevos de *A. suum* (Datos internos de Dopharma Research, 2024).

El FLBZ se utiliza habitualmente en el tratamiento de varias especies aviares. Los productos a base de FLBZ disponibles en el mercado son eficaces en aves frente *A. galli*, *H. gallinarum* y *Capillaria spp* alcanzando una eficacia global del 99,4% para las tres especies de parásitos, sin que se observen efectos secundarios adversos, y no presenta problemas sobre la puesta de huevos o la eclosión. Normalmente, se usa el FLBZ mezclado con el pienso a una dosis 5 mg/kg para desparasitar pollos, pavos y gansos. Se ha demostrado que es activo contra nematodos maduros e inmaduros del tracto respiratorio y gastrointestinal. Es muy eficaz y puede prevenir un gran número de problemas y daños a largo plazo en sus aves. No es necesario retirar los huevos para el consumo cuando se administra a la dosis correcta y es fácil de administrar en el alimento (Mackenzie, 2012).

La eficacia del FLBZ contra nematodos fue evaluada por Vanparijs (1983) en gansos en condiciones de campo controladas. Los gansos fueron infectados *Amidostomum anseris*, *Capillaria anseris*, *Trichostondilus tenuis* y *Singamus trachea*. El FLBZ fue administrado en el pienso a una concentración de 30 ppm durante 7 días consecutivos. Los resultados obtenidos indicaron que la eliminación de parásitos fue del 100%, no se detectó ningún cambio en la puesta ni en la incubación.

Frente al aumento de la infección por *A. galli* en gallinas ponedoras en los países europeos debido a la prohibición de las jaulas en batería, Tarbiat et al. (2016), pusieron en marcha un estudio en dos manadas comerciales de gallinas ponedoras de distintas granjas de Suecia. El objetivo era analizar la eficacia del FLBZ, administrando 1,43 mg/kg en el agua de bebida durante 7 días a las gallinas, contra las fases adultas y larvarias, incluidas las larvas histotróficas de *A. galli* y determinar cuánto tiempo transcurría antes de que las manadas se reinfectarán tras la desparasitación. Las concentraciones medias de FLBZ cuantificadas en el contenido duodenal oscilaron entre 0,50 y 0,79 µg/g. No se observaron huevos del parásito en muestras cloacales los días 21 y 28 post dosificación. Los huevos del parásito por gramo de heces, en el estiércol, disminuyeron un 65% y un 88%, el 3er día durante el tratamiento y un 99% y un 97% el día 35 post-tratamiento en ambos grupos respectivamente. No se encontraron larvas histotróficas durante el tratamiento y tampoco se encontraron de nuevo parásitos adultos en ambas manadas hasta el día 35 post-tratamiento en un grupo y el día 28 en el otro.

Froyman, y De Keyser (1983), en una prueba de campo comparativa trataron 5.950 gallinas ponedoras, reproductoras de carne, con 60 ppm de FLBZ en el pienso, durante 7 días consecutivos. Este tratamiento curó a las aves de una infección por *A. galli* y *Capillaria obsignata*. En las gallinas tratadas se observó una diarrea leve pero transitoria. La medicación aplicada no afectó desfavorablemente la producción de huevos, la fertilidad o la incubabilidad.

Bousquet et al. (2013). Evaluaron en un estudio controlado en pollos de 1,7-1,9 kg de peso el efecto del FLBZ sobre infecciones de *A. galli*, *Capillaria spp* y *H. gallinarum*, cuando el medicamento era administrado a una dosis de 1,43 mg/kg pv/día durante 7 días en el agua de bebida. La eficacia observada demostró que el FLBZ era eficaz frente a los pollos del grupo control, sobre estos parásitos adultos, en un porcentaje superior al 95%.

En muchos de estos trabajos se insiste en la necesidad de conocer el nivel de parásitos en la explotación y hacer una evaluación de la presión de la infección que se deberá tratar. Se recomienda combinar las herramientas de diagnóstico existentes (EPG o la necropsia) para así determinar mejor la presencia y excreción de lombrices intestinales. También se insiste en la necesidad de establecer la dosis a administrar agrupando los animales por peso vivo, dosificándolos en función de dichos pesos, para prevenir la infra o sobredosificación. Asimismo, se propone que los programas de desparasitación se realicen teniendo en cuenta los periodos de pre-patencia del parásito infectante y que se combine la utilización de antihelmínticos con una racionalización del manejo y la higiene que evite la transmisión de los parásitos.

Los regímenes de dosificación para los BZD en cada especie animal vendrán, lógicamente, especificados en la ficha técnica de cada medicamento. En el caso del FLBZ y para cerdos y aves la dosificación para administración por vía oral se sitúa en:

Cerdos:

- **Reproductores: 1 mg de FLBZ/kg p.v./día durante 7-10 días.**
- **Lechones, recría y cerdos de engorde: 1 mg de FLBZ/kg p.v./día durante 5 días para el control de nematodos y durante 10 días en infestaciones por *Trichuris spp*.**

Aves:

- **Pavos: 1 mg de FLBZ/kg p.v./día durante 7 días.**
- **Pollos, Gallinas ponedoras y Ocas: 1,43 mg de FLBZ/kg p.v./día durante 7 días.**
- **Faisanes y Perdices: 2,86 mg de FLBZ/kg p.v./día durante 7 días**

Rumiantes:

En rumiantes no se cuenta con ensayos clínicos controlados que permitan establecer la dosis terapéutica, ya que la Unión Europea no ha fijado hasta el momento los LMR para el FLBZ en estas especies. Por tanto, en el caso de que se hiciera necesario el uso de FLBZ en estas especies debería hacerse de acuerdo con la legislación vigente (Art. 112, 113 y 114 del Reglamento (UE) 2019/6 y Art. 34 y 35 del Real Decreto 666/2023), por el criterio de Prescripción excepcional por vacío terapéutico.

Para esta prescripción debe tenerse en cuenta que este tipo de prescripción se podrá establecer en los casos excepcionales, en los que exista un vacío terapéutico (no exista un medicamento veterinario autorizado para esa indicación y especie) y en aras de evitar al animal un sufrimiento inaceptable. En esta situación, el veterinario deberá:

- *Asumirá la responsabilidad correspondiente sobre la seguridad en los animales y personas, incluidas las posibles reacciones adversas que se notificaran por los mecanismos establecidos a la AEMPS.*
- *Establecerá un tiempo de espera que asegure que se cumplirán los LMR establecidos.*
- *Prescribirá de acuerdo con las especificaciones de la ficha técnica del medicamento que considere más adecuado para la indicación terapéutica observada para la enfermedad y especie que se trate.*
- *Solo se podrán utilizar medicamentos en los que los principios activos que contienen tengan establecido un LMR, para el huevo o para otro producto de origen animal.*
- *Algunos estudios experimentales realizados con ovejas infectadas experimentalmente sitúan la dosificación entre 5 y 15 mg/kg pv/día y con tratamientos durante 3 días (Lamka et al. 2000, Bartikova et al. 2010 y Ceballos et al. 2011).*

Algunos estudios experimentales realizados con ovejas infectadas experimentalmente sitúan la dosificación entre 5 y 15 mg/kg pv/día y con tratamientos durante 3 días (Lamka et al. 2000, Bartikova et al. 2010 y Ceballos et al. 2011).

Otras consideraciones:

Debe evitarse el uso continuo del mismo grupo de antihelmínticos durante mucho tiempo ya que se favorece la aparición de resistencias. Preferiblemente, se debe cambiar la clase de antihelmíntico después de un periodo continuo de uso.

En el caso de las parasitosis gastrointestinales debe supervisarse la reducción del recuento de huevos en las heces, después de cada tratamiento antihelmíntico para conocer la eficacia del fármaco y no se deberían utilizar de nuevo en un periodo de tiempo los antihelmínticos que se hayan vuelto menos eficaces (FECR < 90 %).

Los animales que reciben una correcta alimentación, se ha observado que superan la infección por parásitos más rápido que los desnutridos. Los grupos vulnerables son los animales jóvenes y sus madres. Dos factores que juegan un papel clave en la protección contra la infección por helmintos son la disponibilidad de proteínas y el suministro equilibrado de minerales. Una nutrición mejorada conduce a un aumento en la resiliencia del huésped (Sykes y Coop, 2001).

Uso profiláctico:

- *Cuando se utilizan antihelmínticos de forma profiláctica, deben tenerse en cuenta varios aspectos.*
- *La relación coste-beneficio de la profilaxis antihelmíntica debe compararse con el control que puede lograrse mediante otros métodos como la gestión del manejo de la explotación y si se cuenta con la disponibilidad de una vacuna.*
- *También es importante que se conozca el estado de la resistencia a los antihelmínticos en la explotación y que se adopten estrategias de dosificación para mantener una proporción de la población de parásitos en refugios.*
- *Debe evitarse el uso profiláctico prolongado de un fármaco, ya que puede favorecer el desarrollo de resistencia a los antihelmínticos.*
- *El coste del tratamiento profiláctico debe justificarse económicamente, por el aumento de la producción en animales de abasto, o por la prevención de la aparición de enfermedades clínicas o subclínicas.*

Resistencia a los BZD

La Asociación Mundial para el Avance de la Parasitología Veterinaria (WAAVP) considera que existe resistencia en una población determinada, si el porcentaje de reducción del recuento de huevos en heces (FECRT) tras el tratamiento farmacológico es <95%, y el nivel de confianza inferior del 95% es <90%, medido en un ensayo de FECRT. La resistencia se ha definido además en términos de las concentraciones de fármaco que inhiben un determinado aspecto del desarrollo o la motilidad del parásito en el 50% o el 99% de la población en ensayos in vitro de dosis-respuesta, así como frecuencias alélicas de los genes implicados en la resistencia, pero la definición primordial de resistencia en parásitos, sobre todo en infecciones gastrointestinales, reside en el resultado de las FECRT (Geary et al., 2012 y Kaplan et al 2023).

Los datos obtenidos de explotaciones ganaderas en distintos lugares de Europa y América han demostrado una propagación progresiva de la resistencia a los antihelmínticos, principalmente en poblaciones de nematodos gastrointestinales en pequeños rumiantes y en menor escala en otras especies (bovino, caballos, cerdos y aves) (Coles et al., 2006 y Gerwert et al 2002). La resistencia ya ha alcanzado importancia clínica y económica en algunas zonas del mundo, especialmente en ovejas y cabras infectadas con tricostrongílos. El problema parece estar llegando a niveles aún más graves con el desarrollo de aislados multirresistentes en estos animales (Anziani et al., 2015, Mejía et al., 2003). En el caso del FLBZ se tienen datos escasos de helmintos resistentes al fármaco en cerdos, los datos existentes hacen referencia a estudios en cerdas tratadas con una dosis única de 5 mg/kg pv/día, durante 7 días y que estaban infectadas con *Oesophagostomum spp.* La prevalencia observada, básicamente en granjas pequeñas de menos de 50 madres, fue de 2,1% a 3,5% (Gerwert et al. 2002).

Es importante mantener la eficacia de los antihelmínticos actualmente disponibles en los casos en que no haya surgido resistencia en la zona y evitar que se siga seleccionando la resistencia en los casos en que ya ha empezado a manifestarse. La prueba de la reducción del recuento fecal de huevos es el método más utilizado y adecuado para detectar la resistencia en los parásitos, además es probablemente la etapa más accesible del ciclo de vida para su recolección y control. Actualmente se han establecido pruebas in vitro alternativas, como la prueba de eclosión de huevos y la de desarrollo larvario que son más rápidos y se utilizan con buenos resultados para evaluar la prevalencia de la resistencia (Kaplan et al. 2023).

Las modificaciones genéticas que confieren la resistencia en los parásitos se traducen en diferentes modificaciones bioquímicas que determinan una reducción del efecto del fármaco en la célula resistente. Los parásitos disponen de una serie de estrategias para hacerse resistentes, entre las que se incluyen: (i) cambios moleculares que afectan a la capacidad del fármaco para acumularse en el lugar de acción intracelular (captación reducida, eflujo activo y metabolismo); (ii) modificación de los sistemas enzimáticos metabólicos del parásito; (iii) cambios en el número, estructura y/o afinidad de los receptores celulares al fármaco; y (iv) modificación de los genes diana para impedir el efecto del fármaco antihelmíntico (Lanusse et al 2018).

En el caso de los BZD se ha podido constatar que los cambios en la secuencia de nucleótidos del gen de la β -tubulina dan lugar a alteraciones de las secuencias de aminoácidos y, posteriormente, cambian la estructura tridimensional de la proteína β -tubulina. Se cree que los cambios en la estructura de la proteína inhiben la unión o disminuyen la afinidad de las moléculas de BZD a los sitios específicos de unión a la β -tubulina (Whittaker et al. 2016).

Como ya se ha descrito, los BZD, inhiben el ensamblaje de los microtúbulos y como consecuencia se ven afectados los procesos basados en ellos, como son la penetración en los tejidos, la alimentación y la reproducción del parásito. Los resultados de un gran número de estudios morfológicos realizados han demostrado que el tratamiento con, por ejemplo, el triclabendazol y sus metabolitos, de una infección por *Fasciola hepática*, detiene el movimiento de las vesículas secretoras, inhibe la división mitótica de las células germinales y somáticas y la división meiótica de células germinales. Estos cambios son típicos de la inhibición de los microtúbulos y no se han observado en los trematodos cuando son tratados con triclabendazol. Se llevaron a cabo estudios posteriores para secuenciar los isotipos de β -tubulina e intentar identificar el sitio de unión en la molécula de β -tubulina (Wilkinson et al., 2012).

Fairweather et al, (2020) en una revisión analizan de forma exhaustiva la resistencia a los BZD en *Fasciola hepática* y en la mayoría de las especies de nematodos. Esta resistencia se ha asociado a la presencia de polimorfismos específicos en la proteína β -tubulina isotipo 1, un componente de los microtúbulos. Este polimorfismo, implica una sustitución de una fenilalanina por tirosina. El polimorfismo más frecuente asociado con la resistencia en los nematodos que infectan al ganado vacuno, ovino y caprino se encuentra en el codón 200, con apariciones menores de polimorfismos en los codones 167 y 198. Existe la evidencia clara de que las tres sustituciones diferentes de aminoácidos en la proteína beta-tubulina, son **F167Y**, **E198A** y **F200Y**. Ninguno de los polimorfismos asociados con la resistencia se encontró en los codones correspondientes del isotipo 2 (Blackhall et al. 2011 y Prichard, 2007).

Aunque los cambios de secuencia de aminoácidos en la beta-tubulina son la causa principal de la resistencia a BZ, también se han relacionado con ella los cambios en la P-glicoproteína transportadora del fármaco. La P-Gp desempeña un papel en el transporte del antihelmíntico hacia fuera del lugar principal de acción del fármaco. Se ha observado un aumento del eflujo del fármaco mediado por la sobreexpresión de P-Gp en *H. contortus* (Blackhall et al., 2008) y en *Fasciola hepatica* (Alvarez et al., 2005). Esto sugiere que las bombas de eflujo de fármacos vinculadas a la glicoproteína P-Gp pueden estar implicadas en la resistencia a los BZD.

Los estudios para identificar los mecanismos de resistencia a BZD se han centrado en 3 áreas: unión a la tubulina, alteración de la captación del fármaco y modificación del metabolismo del fármaco. Estas posibilidades se ilustran en la Figura 6.

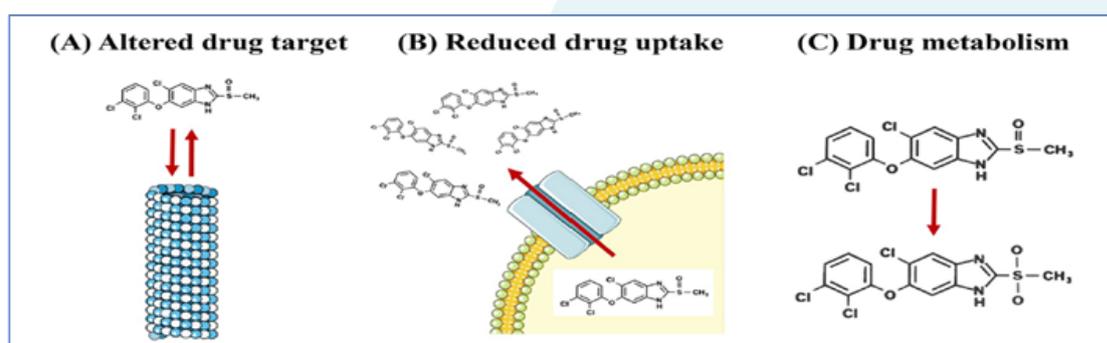


Fig. 6. Fairweather et al, 2020).

La Asociación Mundial para el Avance de la Parasitología Veterinaria (WAAVP) (Kaplan et al 2023) definió las circunstancias en las cuales el uso de combinaciones de nematicidas puede resultar útil en la producción animal. Hay dos justificaciones principales para el uso de tales combinaciones: (1) permitir el control eficaz de los nematodos en presencia de resistencia única o múltiple a los medicamentos, y (2) retardar el desarrollo de resistencia a las clases de antihelmínticos de la combinación que se administra.

Desde un punto de vista teórico, puede afirmarse que el uso de combinaciones de fármacos retarda el desarrollo de resistencia si se dan las siguientes condiciones: que los mecanismos de resistencia a los principios activos incluidos en la formulación presenten un control genético independiente, que dichos mecanismos sean recesivos, que exista una importante población parasitaria en refugio, que los compuestos combinados presenten similar persistencia en el organismo del animal tratado y que los genes para resistencia sean raros en la población tratada (Bartram et al., 2012). Las combinaciones de fármacos se podrían utilizar, bajo estos criterios citados, para el control de infecciones parasitarias en las explotaciones ganaderas. Se podrían incorporar combinaciones de dos fármacos para tratar infecciones mixtas (de nematodos y trematodos, por ejemplo), ampliando así el espectro de actividad de los fármacos individuales (efecto sinérgico), o en infecciones de parásitos de la misma filogenia cuando se presenten poblaciones sensibles y resistentes de forma concomitante. Las combinaciones permitirían frenar el desarrollo de la resistencia a los medicamentos, lo que potencialmente servirá para extender la vida útil de los medicamentos individuales (Geary et al 2012).

El control parasitario debe enfocarse desde una perspectiva ambiental, haciendo uso de criterios técnicos y explorando alternativas que involucren prácticas de manejo y técnicas que conduzcan a procesos de tipo sostenible, enmarcados en estrategias de control integrado de plagas (Waller, 1997). Los tratamientos frecuentes, la infradosificación y las rotaciones inadecuadas de los compuestos, son factores asociados comúnmente con el origen y la evolución de la resistencia (Craig, 1993). La detección rápida de la aparición de resistencias es un factor esencial para el control de los endoparásitos, y para preservar la eficacia de los antihelmínticos. Por otra parte, las prácticas de gestión otorgan cada vez más importancia a los refugios, donde los parásitos que no están expuestos al tratamiento farmacológico así pueden preservar la susceptibilidad a los antihelmínticos, en particular en animales de explotaciones extensivas.

El uso de una clase de un tipo de fármaco que haya demostrado claramente ser eficaz, o una combinación de fármacos con diferentes modos de acción, combinados con la rotación entre fármacos de diferentes grupos químicos, y el uso del menor número posible de tratamientos farmacológicos, son las recomendaciones más prácticas y viables en la actualidad para retrasar el desarrollo de resistencias

Bibliografía:

- **Alvarez L, Mottier M, Sanchez S, Lanusse C. 2001.** Ex vivo diffusion of albendazole and its sulfoxide metabolite into *Ascaris suum* and *Fasciola hepatica*. *Parasitol Res.* 87: 929–934.
- **Alvarez LI, Solana HD, Mottier ML, et al. 2005.** Altered drug influx/efflux and enhanced metabolic activity in triclabendazole-resistant liver flukes. *Parasitology* 13: 501–510.
- **Anziani OS, Campo CA. 2015.** REVISIÓN. Resistencia a los antihelmínticos en nematodos que parasitan a los rumiantes en la Argentina. *Rev. Investigando. Agropecu.* 41 (1): 34-46.
- **Bartikova H, Kfizova V, Stepnickova M, et al. 2010.** Activities of biotransformation enzymes and flubendazole metabolism in lambs (*Ovis aries*): effect of gender and flubendazole therapy. *Pharmacol. Reports*, 62: 362-373.
- **Bartram DJ, Leathwick DM, Taylor MA, et al. 2012.** The role of combination anthelmintic formulations in the sustainable control of sheep nematodes. *Veterinary Parasitology*, 186 (3-4): 151-158.
- **Bistoletti M, Alvarez L, Lanusse C, Moreno L. 2013.** Disposition kinetics of albendazole and metabolites in laying hens. *J. Vet. Pharmacol. Therapeutics*, 36: 78–86.
- **Blackhall WJ, Kuzmina T, Von Samson-Himmelstjerna G. 2011.** β -Tubulin genotypes in six species of cyathostomins from anthelmintic-naive Przewalski and benzimidazole-resistant brood horses in Ukraine. *Parasitol. Research*, 109: 1199–1203.
- **Blackhall WJ, Prichard RK, Beech RN. 2008.** P-glycoprotein selection in strains of *Haemonchus contortus* resistant to benzimidazoles. *Vet. Parasitol.*, 152 (1–2): 101-107.
- **Bousquet E. et al. 2013.** Efficacy of flubendazole suspension by oral route against *A. galli*, *Capillaria* spp, *H. gallinarum* in naturally infected chickens. WVPAC, Nantes, Francia.
- **Bradley RE, Guerrero J, Becker HN, et al. 1983.** Flubendazole: dose range and efficacy studies against common internal parasites of swine. *Am J Vet Res.* 44 (7):1329-1333.
- **Campbell B, Newcomb K, Guerrero J. 1983.** Evaluation of the safety of flubendazole premix in swine. *Am J Vet Res.* 44 (3): 486-489.
- **Capece B, Navarro M, Arcalis et al. 2003.** Albendazole sulphoxide enantiomers in pregnant rats embryo concentrations and developmental toxicity. *Vet. Journal* 165 (3): 266-275.
- **Ceballos L, Alvarez L, Mackenzie C, et al. 2015.** Pharmacokinetic comparison of different flubendazole formulations in pigs: A further contribution to its development as a macrofilaricide molecule. *Int J Parasitol. Drugs Drug Resist.*, 5 (3):178-184.
- **Ceballos L, Elissondo C, Sánchez Bruni S, et al. 2011.** Comparative performances of flubendazole and albendazole in cystic echinococcosis: ex vivo activity, plasma/cyst disposition, and efficacy in infected mice. *Antimicrob. Agents Chemother.* 55(12): 5861-5867.
- **Ceballos L, Mackenzie C, Geary T, et al. 2014.** Exploring the potential of flubendazole in filariasis control: evaluation of the systemic exposure for different pharmaceutical preparations. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002838>
- **Ceballos L, Virkel G, Elissondo C, et al. 2013.** A pharmacology-based comparison of the activity of albendazole and flubendazole against *Echinococcus granulosus* metacestode in sheep. *Acta Tropica*, 127: 216-225.
- **Charlier J, Thamsborg SM, Bartley DJ, et al. 2018.** Mind the gaps in research on the control of gastrointestinal nematodes of farmed ruminants and pigs. *Trans bound Emerg. Dis.* 65 (Suppl. 1): 217–234.
- **Chung MS, Joo KH, Quan FS, et al. 2001.** Efficacy of flubendazole and albendazole against *Trichinella spiralis* in mice. *Parasite*, 8 (2 Suppl): S195-S198.
- **Coles GC, Jackson F, Pomroy WP, et al. 2006.** The detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance. *Vet. Parasitol.*, 136 (3–4): 167-185.
- **Craig T. 1993.** Anthelmintic resistance. *Veterinary Parasitology*. 46: 121-131.
- **Cross H, Renz A, Trees A. 1998.** In-vitro uptake of ivermectin by adult male *Onchocerca ochengi*. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 92: 711–720.
- **Csikó GY, Banhidi GY, Semjén, G, et al. 1996.** Metabolism and pharmacokinetics of albendazole after oral administration to chickens. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, 19 (4): 322-325.
- **De Ruyck H, Daeseleire E, Grijspeerdt K, et al. 2001.** Determination of Flubendazole and its Metabolites in Eggs and Poultry Muscle with Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry. *J. Agric. Food Chem.*, 49 (2): 610-617.
- **De Ruyck, H, Daeseleire E, Grijspeerdt K, et al. 2004.** Distribution and depletion of flubendazole and its metabolites in edible tissues of guinea fowl. *British Poultry Science*, 45(4), 540-549.
- **Dopharma Research, 2024.** (Datos internos del uso del Flubendazol en porcino) Jornadas de porcino de la UAB y la AUPC.
- **El-Temshahi MM, El-Mansoury ST. 1995.** The effect of flubendazole on the course of *Trichinella spiralis* infection in mice: parasitological study. *J Egypt Soc Parasitol.*, 25(2): 453-459.

- **EMA/CVMP/33128/2006-FINAL, 2006.** FLUBENDAZOLE (extrapolation to poultry). MRL Summary report. <http://www.emea.europa.eu/htms/vet/mrls/>
- **Froyman R, De Keyser H. 1983.** Flubendazole: safety regarding egg production and reproductive performance of breeder chickens, *Avian Dis.*, 27: 43-48.
- **Fairweather I, Brennana GP, Hanna REB, et al. 2020.** Review: Drug resistance in liver flukes. *Drugs and Drug Resistance* 12: 39-59.
- **Geary T, Hosking B, Skuce P, et al. 2012.** World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (WAAVP) guideline: Anthelmintic combination products targeting nematode infections of ruminants and horses. *Veterinary Parasitology*, 190: 306-316.
- **Gerwert S, Failing K, Bauer C. 2002.** Prevalence of levamisole and benzimidazole resistance in *Oesophagostomum* populations of pig-breeding farms in North Rhine-Westphalia, Germany. *Parasitol. Res.* 88: 63-68.
- **Gerwert S, Failing K, Bauer C. 2004.** Husbandry management, worm control practices, and gastro-intestinal parasite infections of sows in pig-breeding farms in Münsterland, Germany. *Dtsch Tierarztl Wochenschr.*, 111: 398-403.
- **Hennessy D. 1993.** Pharmacokinetic disposition of benzimidazole drugs in the ruminant gastrointestinal tract. *Parasitol.Today*, 9: 329-333.
- **Kanora A. 2009.** Effect on productivity of treating fattening pigs every 5 weeks with flubendazole in feed. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, 78: 171- 175.
- **Kaplan R, Denwood MJ, Nielsenc M, et al. 2023.** World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A. V.P.) guideline for diagnosing anthelmintic resistance using the faecal egg count reduction test in ruminants, horses, and swine. *Veterinary Parasitology*, 318: 109936.
- **Kochanowski M, Karamon J, Dabrowska J, et al. 2017.** Occurrence of intestinal parasites in pigs in Poland - the influence of factors related to the production system. *J. Vet. Res.*, 61: 459-466.
- **Krizova V, Nobilis M, Pruskova L, et al. 2009.** Pharmacokinetics of flubendazole and its metabolites in lambs and adult's sheep (*Ovis aries*). *Vet. Pharmacol. Therap.* 32: 606-612.
- **Lacey E. 1990.** Mode of action of benzimidazoles. *Parasitol Today*, 6: 112-115.
- **Lamka J, Nevole Z, Duchacek L, et al. 2000.** The comparison of mebendazole and flubendazole anthelmintic efficacy in experimental treatment of mouflon (*Ovis musimon*) muelleriosis. *Vet Med-Czech*, 45: 45-48.
- **Lanusse CE, Prichard RK. 1993.** Relationship between pharmacological properties and clinical efficacy of ruminant anthelmintics. *Vet. Parasitol.*, 49: 123-158.
- **Lanusse C, Sallovitz JM, Sanchez Bruni S, Alvarez L. 2018.** *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. M.G. Papich, and J.E. Riviere. Edit. John Wiley & Sons, Incorporated, pp 1035-1080.
- **López CM, Fernández G, Viña M, et al. 2011.** Protostrongylid infection in meat sheep from northwestern Spain: Prevalence and risk factors. *Veterinary Parasitology*, 178 (1-2): 108-114.
- **Mackenzie C. 2012.** A review of flubendazole and its potential as a macrofilaricide. Study supported by the B&M Gates Foundation for the use of the drug for filariasis.
- **Maeso E. 2022.** Prevalencia de las diferentes especies de nematodos broncopulmonares en granjas de pequeños rumiantes en España. Trabajo final de Grado. F. Veterinaria, Santiago de Compostela.
- **Maqbool I, Wani ZA, Shahardar RA, et al. 2017.** Integrated parasite management with special reference to gastro-intestinal nematodes. *J. Parasit. Dis.*, 41(1): 1-8.
- **Marquez-Lara D. 2003.** Resistencia a los antihelmínticos: origen, desarrollo y control. *Rev. Corpoica*, 4 (1): 55-71.
- **Marinculic A, Fajdiga M, Durakovi E. 2001.** The efficacy of flubendazole against *Trichinella spiralis* in swine. *Parasite*. 8 (2 Suppl): S191-S194.
- **Mate L, Virkel G, Lifschitz A, et al. 2008.** Hepatic and extra-hepatic metabolic pathways involved in flubendazole biotransformation in sheep. *Biochemical Pharmacology*, 76: 773-783.
- **Mejía ME, Fernández-Igartúa BE, Schmidt EE, Cabaret J. 2003.** Multispecies and multiple anthelmintic resistance on cattle nematodes in a farm in Argentina: the beginning of high resistance?. *Vet. Res.*, 34: 461-467.
- **Moreno L, Alvarez L, Mottier L, et al. 2004.** Integrated pharmacological assessment of flubendazole potential for use in sheep: disposition kinetics, liver metabolism and parasite diffusion ability. *J. vet. Pharmacol. Therap.*, 27: 299-308.
- **Musella V, Rinaldi L, Lagazio C, et al. 2014.** On the use of posterior predictive probabilities and prediction uncertainty to tailor informative sampling for parasitological surveillance in livestock. *Veterinary Parasitology*, 205: 158-168.
- **Navarro M, Cristòfol C, Carretero A, et al. 1998.** Anthelmintic induced congenital malformations in sheep embryos using netobimin. *Vet. Rec.*, 142: 86-90.
- **Nobilis M, Vybiralová Z, Krízová V, et al. 2008.** Sensitive chiral high-performance liquid chromatographic determination of anthelmintic flubendazole and its phase I metabolites in blood plasma using UV photodiode-array and

Bibliografía:

- **O'Neill M, Geary JF, Agnew DW, et al. 2015.** In vitro flubendazole-induced damage to vital tissues in adult females of the filarial nematode *Brugia malayi*. *Int. J. Parasitol.: Drugs and Drug Resistance*, 5: 135-140.
- **Papadopoulos E, Gallidis S., Ptochos S. 2012.** Anthelmintic resistance in sheep in Europe: A selected review. *Veterinary Parasitology*, 189 (1): 85-88.
- **Prichard RK. 2007.** Markers for benzimidazole resistance in human parasitic nematodes?. *Parasitology* , 134: 1087–1092.
- **Shifaw A, Feyera T, Sharpe B, et al. 2023.** Prevalence and magnitude of gastrointestinal helminth infections in cage-free laying chickens in Australia. *Vet. Parasitol. Reg. Stud. Reports*. 37. 100819. <https://doi.org/10.1016/j.vprsr.2022.100819>
- **Shifaw A, Feyera T, Walkden-Brown SW, et al. 2021.** Global and regional prevalence of helminth infection in chickens over time: a systematic review and meta-analysis. *Poultry Sci.* 100: 101082. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2021.101082>
- **Solana H, Rodriguez J, Lanusse C. 2001.** Comparative metabolism of albendazole and albendazole sulphoxide by different helminth parasites. *Parasitology Research*, 87: 275-280.
- **Sumano H, Gutierrez L. 2010.** *Farmacología clínica en aves comerciales*. Ed.: Mc Graw – Hill. 4ª edición. Mexico, pp 400.
- **Sykes AR, Coop RL. 2001.** Interactions between nutrition and gastrointestinal parasitism in sheep. *N. Z. Vet. J.* 49 (6): 222-226.
- **Tarbiat B, Jansson DS, Moreno L, et al. 2016.** The efficacy of flubendazole against different developmental stages of the poultry roundworm *Ascaridia galli* in laying hens. *Vet. Parasitol.* 218: 66-72.
- **Tarbiat B, Jansson DS, Tydén E, Höglund J. 2017.** Evaluation of benzimidazole resistance status in *Ascaridia galli*. *Parasitology*. 144 (10): 1338-1345.
- **Tassis P, Symeonidou I, Gelasakis AI, et al. 2022.** Serological Assessment of *Ascaris suum*. Exposure in Greek Pig Farms and Associated Risk Factors Including *Lawsonia intracellularis*. *Pathogens* 11 (9): 959. <https://doi.org/10.3390/pathogens11090959>
- **Taylor MA, Coop RL, Wall RL. 2015.** *Veterinary Parasitology*. 4th Edition - John Wiley & Sons, - 1032 pag. ISBN: 978-0-470-67162-7.
- **Teich K. 2013.** FlimaboR, a new flubendazole treatment through drinking water for deworming of chicken and pigs. DVG parasitology group meeting, Giessen Germany.
- **Thamsborg SM, Nejsum P, Mejer H. 2013.** Impact of *Ascaris suum* in livestock. En: C. Holanda (Ed.), *Ascaris: the neglected parasite*, 1ª ed. (págs. 363-381). Londres, UK.
- **Thompson D, Ho N, Sims S, Geary T. 1993.** Mechanistic approaches to quantitate anthelmintic absorption by gastrointestinal nematodes. *Parasitol Today*. 9: 31-35.
- **Urbizu L, Confalonieri A, Sanchez-Bruni S. et al 2012.** Nematocidal Activity of Flubendazole and Its Reduced Metabolite on a Murine Model of *Trichinella spiralis* Infection. *Chemotherapy* 58 (4): 295-298.
- **Vanparijs O. 1983.** Anthelmintic activity of Flubendazole in naturally infected geese and the economic importance of deworming. *Avian Diseases*, 28 (2): 526-531.
- **Vanparijs O, Hermans L, Marsboom R. 1988.** Efficacy of flubendazole against gastrointestinal and lung nematodes in pigs. *Vet Rec.* 123(13): 337-339.
- **Vanparijs O, Hermans L, Van Der Flaes L. 1984.** Efficacy of flubendazole on *Trichinella pseudospiralis* in rats, in: *Proceedings of the Sixth International Conference on Trichinellosis*. Kim C.W. (ed), 330-335.
- **Vermeulen B, De Backer P, Remon JP. 2002.** Drug administration to poultry. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54 (6): 795-803.
- **Virkel G, Mate ML, Lifschitz A, et al. 2012.** Comparative hepatic metabolism of the anthelmintic flubendazole in rat, swine and sheep. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 35 (Suppl. 3), 103-136.
- **Waller, P. 1997.** Anthelmintic resistance. *Veterinary Parasitology*. 72: 391- 412.
- **Whittaker JH, Carlson SA, Jones DE, Brewe MT. 2016.** Molecular mechanisms for anthelmintic resistance in strongyle nematode parasites of veterinary importance. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 40: 105-219.
- **Wilkinson, R., Law, C.J., Hoey, E.M., et al., 2012.** An amino acid substitution in *Fasciola hepatica* P-glycoprotein from triclabendazole resistant and triclabendazole-susceptible populations. *Mol. Biochem. Parasitol.* 186: 69-72.
- **Wuthijaree K, Lambertz C, Gauly M. 2017.** Prevalencia de helmintiasis gastrointestinal en gallinas ponedoras camperas en condiciones de producción agrícola de montaña. *British Poultry Science* , 58 (6): 649-655.



