

RESISTENCIA AL ALBENDAZOL EN UN REBAÑO OVINO INFECTADO POR *FASCIOLA HEPATICA* Y ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS

GONZÁLEZ DEL PALACIO, L.^{1,2}, CASTILLA GÓMEZ DE AGÜERO, V.³, SANDRA DE LA HERA⁴, MARTÍNEZ VALLADARES, M. ^{1*}

¹Instituto de Ganadería de Montaña (CSIC-Universidad de León), Departamento de Sanidad Animal, León (España)

²Departamento de Sanidad Animal, Facultad de Veterinaria, Universidad de León, (España)

³Departamento de Ciencias Biomédicas, Instituto de Parasitología y Biomedicina "López - Neyra", Armilla, Granada (España)

⁴Servicios Veterinarios ANCHE (Asociación Nacional de Criadores de Ganado Ovino de Raza Churra), Palencia (España)

*mmarva@csic.es

RESUMEN

El objetivo del estudio fue comprobar la eficacia del albendazol en un rebaño ovino de Palencia (España) con antecedentes previos de fasciolosis y sospecha de resistencia antihelmíntica al albendazol a dosis terapéutica. También se estudió la eficacia del triclabendazol, del oxfendazol y fenbendazol a diferentes dosis, estos últimos como tratamientos alternativos. Se establecieron cuatro grupos de 10 animales, a los que se administró albendazol a dosis de 7,5 mg/kg, oxfendazol a 5 mg/kg, oxfendazol a 30 mg/kg, más un grupo control no tratado. La eficacia del fenbendazol a una dosis de 10 mg/kg se evaluó en 19 ovejas y se comparó con un grupo control no tratado de 10 animales. La eficacia del triclabendazol se evaluó en 28 animales a 12 mg/kg. La eficacia antihelmíntica de cada fármaco administrado se evaluó mediante la prueba de reducción del recuento de huevos en heces (FECRT), comparando la media de huevos por grupo dos semanas tras desparasitar. Se confirmó la resistencia al albendazol del estadio adulto de *F. hepatica*, con valores de FECR del 73%, y de susceptibilidad al triclabendazol con un valor del 98%. Los tratamientos alternativos con oxfendazol o fenbendazol a las dosis propuestas mejoraron la respuesta al tratamiento, pero no lograron una eficacia mayor al 90%.

PALABRAS CLAVE: resistencia antihelmíntica, eficacia, albendazol, fasciolosis

INTRODUCCIÓN

La fasciolosis es una importante enfermedad parasitaria causada por parásitos del género *Fasciola*. Esta incluye la especie *Fasciola hepatica*, que tiene una distribución geográfica muy amplia, estando presente en todos los continentes excepto en la Antártida (Fairweather et al., 2020). La enfermedad se considera un grave problema de salud animal en muchas zonas rurales y urbanas del mundo (Mehmood et al., 2017) y actualmente está reemergiendo como una importante zoonosis. *F. hepatica* tiene implicaciones especiales en rumiantes como el ganado ovino y bovino, ya que puede limitar la producción animal reduciendo la tasa de crecimiento, la conversión alimenticia, la producción de leche y carne, e incluso la calidad y cantidad de lana en las ovejas (Martínez-Valladares et al., 2013a). Los decomisos de hígados en mataderos, el coste de los tratamientos, la reducción de la fertilidad, las posibles infecciones secundarias y las muertes en casos agudos parecen ser daños directos derivados de la infección (Da Costa et al., 2019).

Teniendo en cuenta la restringida gama de fármacos disponibles en la actualidad, la fasciolosis podría alcanzar proporciones preocupantes si se tiene en cuenta el desarrollo de la resistencia a los antihelmínticos (RA) (Martínez-Valladares et al., 2013a). En este contexto, el objetivo del presente estudio fue evaluar la eficacia del albendazol a dosis terapéutica en un



rebaño de ovejas de Palencia (España) con antecedentes de fasciolosis y sospechoso de presentar RA, y asimismo evaluar la eficacia al triclabendazol, oxfendazol y fenbendazol a diferentes dosis como tratamientos alternativos.

MATERIAL Y MÉTODOS

El muestreo se llevó a cabo en un rebaño ovino con antecedentes de fasciolosis y sospecha de resistencia al albendazol (ABZ). La explotación estaba situada en la localidad de Villaumbrales, en la Comunidad Autónoma de Castilla y León, en la provincia de Palencia. Las ovejas pertenecían a la raza Castellana, siendo esta una producción mixta de leche y carne; el rebaño pastaba habitualmente en pastos de regadío durante 6-8 horas al día. El último tratamiento antihelmíntico con ABZ se administró al menos seis meses antes del inicio del estudio, que se dividió en tres ensayos (E1, E2 y E3): la eficacia de ABZ y oxfendazol (OXF) se midió en E1 a diferentes dosis, seguida de la eficacia del fenbendazol (FENB) en E2 y la eficacia de TCBZ en E3.

Detección de la RA mediante el ensayo in vivo “ensayo de reducción de huevos en heces” o FECRT (Faecal Egg Count Reduction Test)

Antes de iniciar los ensayos, se realizó un análisis individual para determinar el número de huevos por gramo de heces (hgh) de ovejas seleccionadas al azar del rebaño. Las muestras fecales se tomaron directamente del recto y se analizaron mediante un método de sedimentación estándar utilizando una cámara McMaster para contar los huevos.

En E1, se establecieron 4 grupos de 10 animales positivos cada uno. Cada grupo se trató con un antihelmíntico a las dosis siguientes: ABZ a 7,5 mg/kg de peso corporal por vía oral (VO) (Ganadexil®), OXF a 5 mg/kg VO (Bovex® 2,265% p/v), OXF a 30 mg/kg VO (Bovex® 2,265% p/v), más un grupo tratado con agua (grupo control); en E2 se evaluó la eficacia de FENB a una dosis de 10 mg/kg VO (Panacur®10%) en un grupo de 19 ovejas y se comparó con un grupo control de 10 animales a los que se administró agua. En E3, 28 animales fueron tratados con TCBZ por vía oral a una dosis de 12 mg/kg de peso vivo (Biofasiolex® T10); en este ensayo no se incluyó ningún grupo control. En los tres ensayos, se tomaron muestras fecales individuales de todas las ovejas para medir los hgh de *F. hepatica* mediante un método de coprología por sedimentación tanto el día del tratamiento como a los 14 días post-tratamiento (pt). Para el cálculo de la eficacia antihelmíntica se utilizó la siguiente fórmula: % reducción de huevos en heces = ((media hgh grupo control – media hgh grupo tratado) / (media hgh grupo control)) x 100. En caso de no haber grupo control, se comparó la media entre el día 0 pt y el día 14 pt, empleando la fórmula: % reducción de huevos en heces = [(media hgh día 0 - media hgh día 14 pt)/media hgh día 0] x 100. Si el porcentaje de reducción de huevos en heces es mayor al 95% el rebaño se considera susceptible al fármaco, si se encuentra entre el 90-95%, existe sospecha de resistencia, y si es menor del 90% el rebaño se considera resistente.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La fasciolosis sigue siendo una de las enfermedades helmínticas más importantes del ganado en muchos países del mundo. Un estudio comparó la prevalencia en rebaños de ovejas de la misma zona del estudio actual a principios de la década de 1990 con datos de 2006 y 2011, mostrando que la prevalencia de fasciolosis en rebaños de ovejas aumentó significativamente del 26,7% al 60,5%, probablemente debido a un aumento de las zonas de regadío en la zona (Martínez-Valladares et al., 2013b). La Tabla 1 muestra las eliminaciones medias (en hgh) del rebaño, así como sus rangos máximos y mínimos, en el día 0 y 14 pt para el ABZ, OXF y TCBZ. Para el FENB la Tabla 1 muestra las eliminaciones medias para el grupo control en el día 0 y el grupo de animales tratados en el día 14 pt.

El ABZ ha sido recomendado para el tratamiento de la fasciolosis, aunque su eficacia se limita a los parásitos maduros (de más de 12 semanas de edad) (Fairweather y Boray, 1999).



En el presente estudio, la eficacia de este fármaco fue del 73%. Por otra parte, se sabe que el TCBZ es el único compuesto eficaz contra los estadios tanto maduros como juveniles del parásito (Skuce et al., 2013), lo que lo convertiría en el fármaco de elección para controlar las infecciones agudas por *F. hepatica* (Brockwell et al., 2013). Sin embargo, a pesar de presentar una eficacia del 98% a dosis terapéutica, este fármaco no se comercializa actualmente en España, por lo que se establecieron alternativas terapéuticas con otros fármacos pertenecientes también a la familia de los benzimidazoles como son el OXF y el FENB, que sí se comercializan en nuestro país, combinados o no con otras formulaciones de antihelmínticos. Estos fármacos, a sus dosis terapéuticas de 4,5-5 mg/kg y 5 mg/kg respectivamente, son eficaces para el tratamiento frente a las nematodosis gastrointestinales. A pesar de que mejoraron la respuesta al tratamiento a las dosis propuestas para *F. hepatica*, con eficacias del 73% para el OXF a 5 mg/kg, del 80% para el OXF a 30 mg/kg, y del 68% para el FENB a 10 mg/kg, no lograron una eficacia mayor al 90%.

Sólo el TCBZ fue eficaz frente a las formas maduras del parásito. La diferencia entre la eficacia del ABZ (63%) y TCBZ (98%) sugiere diferencias en los mecanismos de acción de ambos fármacos (ABZ, TCBZ), lo que explicaría la ausencia de resistencia lateral entre ellos a pesar de que ambos pertenecen a misma familia de fármacos, definiendo resistencia lateral como aquel fenómeno por el cual los parásitos resistentes a un fármaco de una clase química son también resistentes a otros de la misma clase.

Tabla 1. Eliminaciones medias del rebaño.

Antihelmíntico	Dosis (mg/kg)	Media hgh (rangos mín.-máx.)	
		Día 0° pt	Día 14° pt
Albendazol	7.5	78 (30-165)	29 (0- 105)
Oxfendazol	5	102 (0- 240)	29 (0 - 90)
Oxfendazol	30	74 (15- 165)	21 (0- 120)
Triclabendazol	10	44 (15- 255)	1 (0- 30)

Antihelmíntico	Dosis (mg/kg)	Grupo control día 0° pt	Grupo tratado día 14° pt
Fenbendazol	10	819 (435- 1380)	265 (30- 825)

CONCLUSIONES

Los datos obtenidos son indicativos de que el rebaño es resistente frente al ABZ a la dosis terapéutica. Los tratamientos alternativos con compuestos afines como el OXF o el FENB a las dosis propuestas mejoraron la respuesta al tratamiento, pero no lograron una eficacia superior al 90%. Sólo el TCBZ fue eficaz frente a las formas maduras del parásito. La diferencia entre la eficacia del ABZ y TCBZ sugiere que no existe resistencia lateral entre ellos a pesar de que ambos pertenecen a la familia de fármacos benzimidazoles.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio ha sido financiado por la ‘Agencia Estatal de Investigación, Ministerio de Ciencia e Innovación’ (MCIN/AEI /PID2020-119035RB-I00). La red temática SPARC (www.wormsparc.com) está financiada por la Unión Europea (Horizonte Europa, proyecto número 101134842). G.-d.P., L., es beneficiaria de la Junta de Castilla y León (JCyL) (LE096-20), financiada por MCIN/AEI /10.13039/501100011033 y por “FSE invierte en tu futuro”.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Brockwell, Y. M., Elliott, T. P., Anderson, G. R., Stanton, R., Spithill, T. W., & Sangster, N. C. (2013). Confirmation of *Fasciola hepatica* resistant to triclabendazole in naturally



- infected Australian beef and dairy cattle. *International Journal For Parasitology Drugs And Drug Resistance*, 4(1), 48-54. <https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2013.11.005>
- Da Costa, R. A., Corbellini, L. G., Castro-Janer, E., & Riet-Correa, F. (2019). Evaluation of losses in carcasses of cattle naturally infected with *Fasciola hepatica*: effects on weight by age range and on carcass quality parameters. *International Journal For Parasitology*, 49(11), 867-872. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2019.06.005>
- Fairweather, I., & Boray, J. (1999). Fasciolicides: Efficacy, Actions, Resistance and its Management. *The Veterinary Journal*, 158(2), 81-112. <https://doi.org/10.1053/tvjl.1999.0377>
- Fairweather, I., Brennan, G., Hanna, R., Robinson, M., & Skuce, P. (2020). Drug resistance in liver flukes. *International Journal For Parasitology Drugs And Drug Resistance*, 12, 39-59. <https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2019.11.003>
- Martínez-Valladares, M., Cordero-Pérez, C., & Rojo-Vázquez, F. (2013a). Efficacy of an anthelmintic combination in sheep infected with *Fasciola hepatica* resistant to albendazole and clorsulon. *Experimental Parasitology*, 136, 59-62. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2013.10.010>
- Martínez-Valladares, M., Robles-Pérez, D., Martínez-Pérez, J. M., Cordero-Pérez, C., Del Rosario Famularo, M., Fernández-Pato, N., González-Lanza, C., Castañón-Ordóñez, L., & Rojo-Vázquez, F. A. (2013b). Prevalence of gastrointestinal nematodes and *Fasciola hepatica* in sheep in the northwest of Spain: relation to climatic conditions and/or man-made environmental modifications. *Parasites & Vectors*, 6(1). <https://doi.org/10.1186/1756-3305-6-282>
- Mehmood, K., Zhang, H., Sabir, A. J., Abbas, R. Z., Ijaz, M., Durrani, A. Z., Saleem, M. H., Rehman, M. U., Iqbal, M. K., Wang, Y., Ahmad, H. I., Abbas, T., Hussain, R., Ghori, M. T., Ali, S., Khan, A. U., & Li, J. (2017). A review on epidemiology, global prevalence and economical losses of fasciolosis in ruminants. *Microbial Pathogenesis*, 109, 253-262. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.06.006>

ALBENDAZOLE RESISTANCE IN A SHEEP FLOCK INFECTED WITH *FASCIOLA HEPATICA* AND THERAPEUTIC ALTERNATIVES

SUMMARY

The aim of the study was to test the efficacy of albendazole in a flock of sheep in Palencia (Spain) with a history of fasciolosis and suspected anthelmintic resistance against albendazole at therapeutic doses and also against triclabendazole, oxfendazole and fenbendazole at various doses as alternative treatments. Four groups of 10 animals each were established, receiving albendazole at 7.5 mg/kg, oxfendazole at 5 mg/kg, oxfendazole at 30 mg/kg, and an untreated control group. The efficacy of fenbendazole at 10 mg/kg was evaluated in 19 sheep and compared with an untreated control group of 10 animals. The efficacy of triclabendazole was evaluated in 28 animals at 12 mg/kg. The anthelmintic efficacy of each drug administered was assessed by the Faecal Egg Count Reduction Test (FECRT), comparing the mean number of eggs per group two weeks after deworming. Resistance of the adult stage of *F. hepatica* to albendazole was confirmed with FECR values of 73% and susceptibility to triclabendazole with a value of 98%. Alternative treatments with oxfendazole or fenbendazole at the proposed doses improved treatment response, but did not achieve greater than 90% efficacy.

KEY WORDS: anthelmintic resistance, efficacy, albendazole, fasciolosis

