

**COMPARATIVE EFFECTS OF IVERMECTIN,
ALBENDAZOLE AND LINDANE ON ERADICATION
OF *Syphacia obvelata*, *Aspicularis tetraptera*, *Hymenolepis
nana* AND *Sarcoptes scabiei*, IN A MICE COLONY**

**Magaly Molina de Garmendia¹, Gustavo Morales¹,
Ludmel Urdaneta², Yris Carrizo², Delis Silva² and Julio Garmendia³**

SUMMARY

The present study was developed in order to evaluate the efficacy of Ivermectin, Albendazole and Lindane on eradication of endoparasites and ectoparasites found on mice located at the bioterio belonging to the Instituto Nacional de Investigaciones Agrícolas. Ivermectin and Albendazole were offered orally, while Lindane was applied topically. There was an efficacy of 71% for endoparasites with Albendazole and 31% of effectiveness with Ivermectin. In the same way, there was a 100% of efficacy against ectoparasites with Lindane and 93% with Ivermectine. This is an evidence that Albendazole had a better effectiveness when compared to Ivermectin on eradication of endoparasites, while Lindane and Ivermectine were more effective for ectoparasites. It is very important in research to use laboratory animals biologically standardized in order to produce and maintain healthy animals and to evaluate experimental models in order to generate valuable information to be extrapolated to other organisms.

Key Words: *Aspicularis tetráptera*; *Hymenolepis nana*; *Syphacia obvelata*; *Sarcoptes scabiei*; Ivermectine; Albendazole; Lindane; mice; parasites.

¹ Investigadores. INIA. Centro Nacional de Investigaciones Agropecuarias. Sanidad Animal. Apdo. 70. Av. Las Delicias. Maracay 2101, estado Aragua. Venezuela. E-mail: mmagaly@inia.gov.ve.

² Profesores. Universidad de Carabobo. Facultad de Ciencias de la Salud. Escuela de Bioanálisis. La Morita. Maracay, estado Aragua. Venezuela.

³ Profesor. UCV. Facultad de Ciencias Veterinarias. Maracay, estado Aragua. Venezuela.

INTRODUCCIÓN

El Instituto Nacional de Investigaciones Agrícolas, a través de la Dirección de Sanidad Animal, tiene el deber de mantener colonias de animales laboratorio en óptimas condiciones de salud, debido a que cualquier cambio patológico que presenten los animales de experimentación puede conllevar a errores y confundir los resultados de cualquier investigación científica.

Las infecciones parasitarias presentes en las colonias de roedores de laboratorio constituyen un problema difícil de resolver ya que algunos antihelmínticos eliminan el parásito adulto, pero no ejerce ningún efecto sobre los huevos, lo que le permite al parásito, reestablecer la infección y permanecer en la colonia por largos periodos de tiempo (Klement *et al.*, 1996). Los tratamientos repetidos con desparasitantes pueden controlar las infestaciones parasitarias.

Los ratones y ratas, así como los otros roedores, son frecuentemente infectados por *Aspicularis tetraptera*, parásito ampliamente distribuido y que pertenece a la clase Nematoda y a la familia de los Oxyuridae. Su ciclo biológico es directo (Lipman *et al.*, 1994). Los huevos salen con las heces y requieren de 6 a 8 días de incubación a temperatura ambiente, antes de volverse infectantes. La infección ocurre cuando se ingieren estos huevos embrionados. El período prepatente es de alrededor de 23 días y los parásitos adultos se ubican preferiblemente en el colon superior.

Syphacia obvelata y *A. tetraptera* son los nematodos encontrados comúnmente en ratones y otros roedores (Lipman *et al.*, 1994; Huerkamp, 1993). *S. obvelata* es un nematodo de la familia Oxyuridae que deposita los huevos en la región perianal. La infección ocurre por la ingestión del huevo embrionado. Los huevos de *S. obvelata* son muy livianos y asimétricos, con los extremos puntiagudos, mientras que los de *A. tetraptera* son simétricos. Cuando el grado de parasitosis por *S. obvelata* es elevado en las colonias de los roedores de laboratorios, puede causar alteraciones gastrointestinales severas como: diarrea, deshidratación, desequilibrio hídrico y electrolítico, prolapso rectal y/o irritación perianal. Esto estimula la respuesta inmune humoral y celular y, por esta razón, los roedores con infecciones parasitarias no son convenientes como sujetos de experimentación (Klement *et al.*, 1996).

Hymenolepis nana, comúnmente llamada Tenia nana, infecta al ratón y pertenece a la clase Cestoda y a la familia Hymenolepidae; mide 5 a 45 mm de largo por 0,5-1 mm de ancho. *H. nana* se puede transmitir de un modo indirecto a través de los insectos como cucarachas, escarabajos o pulgas, como hospedadores intermedios y a través de los granos; también por la ingestión directa del huevo o por autoinfección. El ciclo vital completo del parásito ocurre en el intestino del hospedador (ciclo vital completo con una duración de 14 a 16 días).

Las infecciones parasitarias pueden ser ocasionadas también por ectoparásitos. Uno de los más comunes está representado por el parásito de la sarna (*Sarcoptes scabiei*). Este parásito transcurre la mayor parte de la vida sobre el hospedador. Los ácaros hembras adultas depositan de 2 a 4 huevos por día durante los 20 a 30 días de su vida y la incubación se desarrolla en 3 a 4 días. El ciclo de vida completo transcurre por lo general en un promedio de 12 a 15 días.

Los oxiuridos son extremadamente difíciles de erradicar, especialmente cuando se intenta la eliminación del parásito en colonias reproductivas de ratones. Para ello han sido frecuentemente usados numerosos antiparasitarios antihelmínticos, tales como Piperazina, Ivermectina y los albendazoles como Fenbendazoles, Tiabendazoles y Mebendazoles (Flynn *et al.*, 1989; Coghlan *et al.*, 1993; Le Blanc *et al.*, 1993; Baskerville *et al.*, 1988; Simmons *et al.*, 1965; MacArthur y Wood, 1978). Estos antiparasitarios son administrados por varias rutas, incluyendo sondas, parenteralmente, tópicamente, en el alimento y agua de bebida. El número frecuente de publicaciones indica que se sigue en la búsqueda para conseguir el antiparasitario ideal (Lipman *et al.*, 1994). En Venezuela es común conseguir, en el comercio local, los antiparasitarios Ivermectina, Albendazol y Lindano, por ello se consideró de importancia, evaluar su eficacia en la desparasitación de los ratones del bioterio, infectados bajo condiciones naturales.

Breve reseña informativa sobre los antiparasitarios empleados

La Ivermectina, es una Avermectina, producida por la fermentación de un actinomiceto denominado *Streptomyces avermitilis* (Roberson, 1997).

Es una droga ampliamente usada en roedores de laboratorio para el tratamiento de infecciones de parásitos internos y externos por su eficacia como endo-ectoparasiticida reconocida (Davis *et al.*, 1999; Flynn *et al.*, 1989; Huerkamp, 1993; Le Blanc *et al.*, 1993).

El Albendazol, derivado de los benzimidazoles es un antihelmíntico de amplio espectro utilizado para el tratamiento de infecciones parasitarias causadas por las formas adultas y larvarias de nematodos gastrointestinales, pulmonares y hepáticos, además de cestodos y trematodos; también es ovicida (Anzola, 1999).

El Lindano es un isómero gamma del Hexaclorociclohexano y es utilizado en el tratamiento y prevención de los ectoparásitos (Anzola, 1999).

El objetivo de este trabajo fue la evaluación de la eficacia de la Ivermectina, y el Albendazol en la eliminación de *S. obvelata*, *A. tetraptera*, y *H. nana*, y del Lindano y la Ivermectina en la erradicación del *S. scabiei*, en los ratones de laboratorio del bioterio del INIA, ubicado en Maracay, estado Aragua.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se seleccionaron ratones de laboratorio del Bioterio del INIA en función a su positividad a parásitos intestinales y ectoparásitos. La muestra estuvo representada por 63 ratones machos de 20 gramos de peso y 21 semanas de edad, positivos a algunos de los parásitos como: *Syphacia obvelata*, *Aspiculuris tetraptera*, *Himenolepis nana* y *Sarcoptes scabiei*.

a) Métodos parasitológicos

Diagnóstico de endoparásitos

La detección de endoparásitos, previo al tratamiento, se llevó a cabo a través de la aplicación de métodos coprológicos como el examen directo de heces y el método de concentración de flotación (método de Willis). Las muestras de heces fueron tomadas directamente de cada uno de los ratones aislados individualmente en jaulas.

Diagnóstico de ectoparásitos

La apariencia física del ratón fue uno de los parámetros que ayudó al diagnóstico de los ectoparásitos, ya que ellos presentaban caída de pelo, prurito, piel enrojecida e irritabilidad.

Para la determinación de ectoparásitos se recurrió al raspado de piel (Clarence, 1993). Esto permitió establecer el diagnóstico en forma directa de los ácaros y huevos que se encontraban en el pelaje y la piel de los roedores. Con la ayuda de un bisturí se hizo un pequeño raspado sobre las lesiones observadas en la piel y el pelaje del hospedador. Los restos de piel y pelo se colocaron sobre una lámina portaobjetos a la cual se le añadió una gota de lactofenol; luego se le colocó un cubreobjeto y se observó al microscopio con un aumento de 40X.

Necroscopia

Se utilizó para la obtención del diagnóstico específico y la cuantificación de los parásitos encontrados. Esto permitió establecer el diagnóstico de helmintos en su forma adulta. Una vez extraído el aparato gastrointestinal se procedió al lavado de este con agua tibia, recogiendo el producto del lavado en placas de Petri. El aislamiento de los parásitos se realizó con la ayuda de un microscopio estereoscópico binocular.

b) Aplicación de los antiparasitarios: Ivermectina, Albendazol y Lindano

Una vez conocida la positividad de los ratones tanto para endoparásitos como para ectoparásitos, se procedió a aplicar los tratamientos, para lo cual se conformaron cuatro (4) grupos.

Evaluación de la Eficacia contra endoparásitos en general

Del primer grupo de veinte (20) animales positivos a cualquier endoparásito, trece (13) fueron tratados con Ivermectina, y siete (7) con Albendazol.

Evaluación de la Eficacia contra cestodos

Del segundo grupo de catorce (14) animales positivos a *Hymenolepis nana*, nueve (9) fueron tratados con Ivermectina y cinco (5) con Albendazol.

Evaluación de la Eficacia contra Nematodos Oxyuridos

Del tercer grupo de ocho (8) animales positivos a *Aspiculuris tetraptera*, se trataron cuatro (4) con Ivermectina y cuatro (4) con Albendazol.

Evaluación de la Eficacia contra el acaro de la sarna *Sarcoptes scabiei*

Del cuarto grupo de veinte y un (21) animales positivos a *Sarcoptes scabiei*, se trataron siete (7) con Ivermectina, seis (6) con Lindano y ocho (8) con Ivermectina con Lindano.

c) Administración de los antiparasitarios: Ivermectina, Albendazol y Lindano

Las aplicaciones de los desparasitantes fueron efectuadas de la siguiente manera: La Ivermectina y el Albendazol fueron suministrados por vía oral con una sonda, mientras que el Lindano se aplicó vía tópica con hisopo. La dosis de Ivermectina (10 mg/ml), suministrada fue de 0.2 mg/kg de peso, vía oral (James *et al.*, 2001); el Albendazol (20mg/ml) fue aplicado en dosis de 0.1mg/20g, y el Lindano (0.6 g a base de aceite de pino) fue diluido 1:5 en agua.

Se administraron tres tratamientos repetidos con un lapso de 8 días entre cada aplicación. Culminado el tercer tratamiento, se procedió a realizar los estudios ante mortem (coproscopia y búsqueda de ectoparásitos en piel) y post-mortem (necropsia parasitaria) a cada ratón, en búsqueda de parásitos adultos post-tratamiento.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la Figura 1 se presentan los resultados del primer grupo de animales tratados con Ivermectina y Albendazol. Al inicio del tratamiento se presentaron 13 casos positivos a endoparásitos que fueron

tratados con Ivermectina. Finalizado el tratamiento, nueve (9) de ellos continuaron positivos a helmintos, representando esto un 69%, lo que quiere decir que solo 31% de los casos fue negativizado. Este resultado revela que el tratamiento con Ivermectina mostró una baja eficacia sobre los endoparásitos de la muestra estudiada.

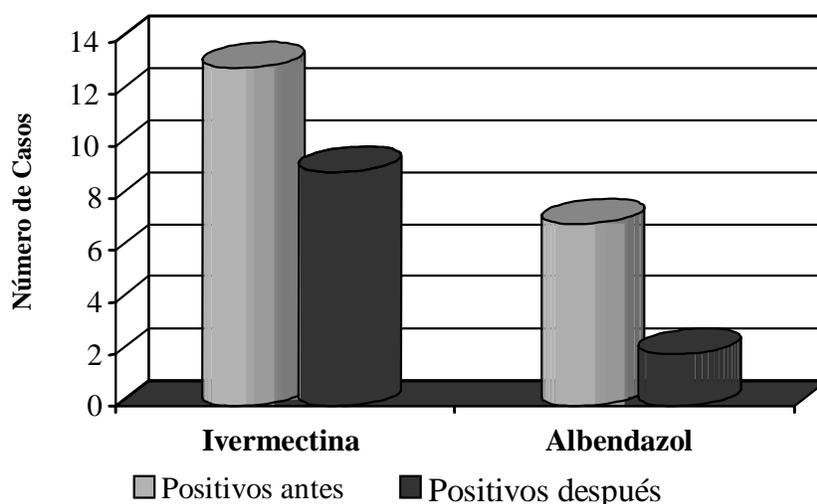


FIGURA 1. Eficacia del tratamiento con Albendazol e Ivermectina sobre la población total de endoparásitos.

Por otra parte, se trataron siete (7) casos positivos de endoparásitos con Albendazol. Al finalizar el tratamiento solo dos (2) casos resultaron positivos, es decir un 28,57%, lo que quiere decir que 71,43% fue negativizado, indicando esto que el Albendazol es más eficaz que la Ivermectina para eliminar los endoparásitos frecuentemente encontrados en los ratones de experimentación (biotérios).

La significativa diferencia entre dichas eficacias es debido a que el Albendazol actúa tanto contra los nemátodos *Syphacia obvelata* y *Aspiculuris tetraptera*, como contra el cestodo *Himenolepis nana*, mientras que la Ivermectina, solo es eficaz contra los nemátodos. Esto se debe a que el modo de acción de la Ivermectina es producir

parálisis y muerte de un amplio espectro de parásitos, con la excepción de trematodos y cestodos, los cuales no usan el GABA como neurotransmisor (Davis *et al.*, 1999).

En la Figura 2 se presenta la acción específica del tratamiento de Ivermectina y Albendazol sobre el cestodo *Hymenolepis nana*. Se puede observar que el total de casos tratados con la Ivermectina afectados con este parásito fueron nueve (9) y al culminar el tratamiento todos siguieron positivos. Mientras que con el Albendazol, de cinco (5) casos positivos tratados, sólo dos (2) animales continuaron positivos al finalizar el tratamiento, representando un 40% de efectividad.

Esto quiere decir que 60% fue negativizado, lo cual nos indica la

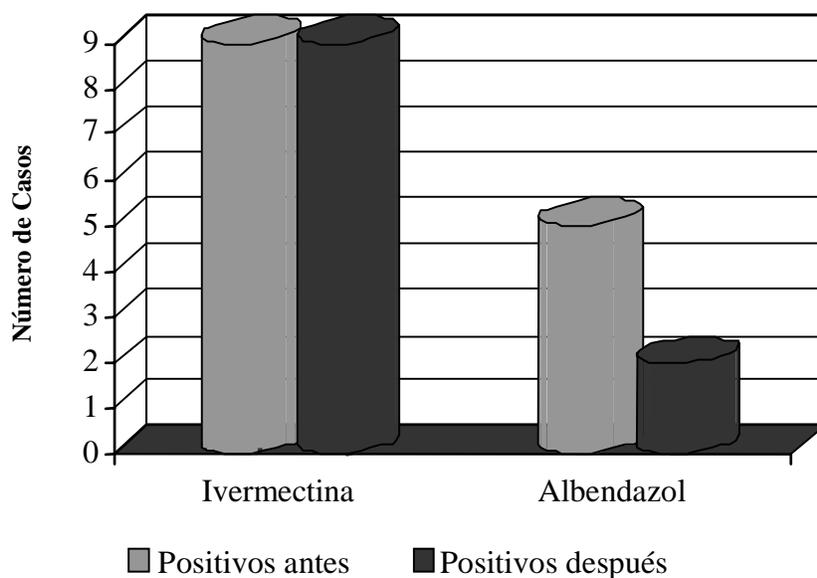


FIGURA 2. Eficacia de la Ivermectina y Albendazol sobre la *Hymenolepis nana*.

importancia de la realización de chequeos postratamientos en vista de la posibilidad de la persistencia de animales positivos, aunque hayan sido tratados con un principio activo reconocido como altamente eficaz contra una especie parásita en particular. En cuanto al resultado observado con la Ivermectina, es debido a la conocida ausencia de acción de este endo-ectocida sobre los cestodos en general.

La Figura 3 refleja la eficacia del Albendazol y la Ivermectina sobre el *Aspicularis tetraoptera*. Se puede observar que todos los parásitos presentes fueron eliminados al finalizar los tratamientos, indicando esto que tanto la Ivermectina como el Albendazol fueron altamente eficaces sobre este parásito (100%). Este resultado coincide con lo descrito por Davis *et al.*, en 1999, quienes reportan que la mayoría de las rutas de administración de Ivermectina (excepto la percutánea) son asociadas con una eficacia mayor del 95%. Igualmente coincide con el estudio de Zenner en 1998, quien se basó en la erradicación eficaz de nematodos (entre ellos el *Aspicularis tetraoptera*) tratados con la Ivermectina.

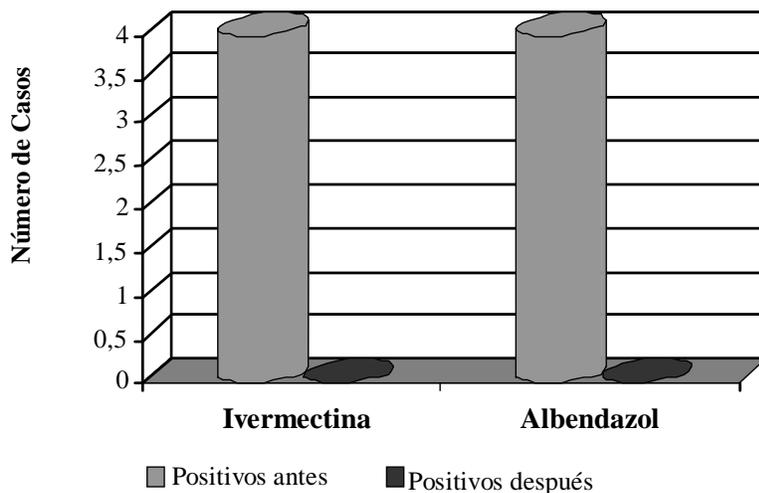


FIGURA 3. Eficacia del Albendazol y la Ivermectina sobre el *Aspicularis tetraoptera*.

En la Figura 4 se observa la evaluación de la eficacia de la Ivermectina y el Lindano sobre los ectoparásitos. Se puede notar que tanto la Ivermectina como el Lindano fueron altamente eficaces contra los ácaros presentes. Sin embargo, el Lindano tuvo un 100% de efectividad; es decir, logró una cura clínica y parasitológica del total de los ratones sometidos a este tratamiento, mientras que la Ivermectina logró un 93% de eliminación. Se pudo constatar que tanto la Ivermectina como el Lindano no produjeron ningún tipo de toxicidad debido a que no se observaron efectos secundarios, lo cual puede deberse a que en el presente ensayo solo se utilizaron ratones adultos, ya que la toxicidad se observa básicamente en los roedores recién nacidos; tal como lo reportaron Skopets y Wilson, (1996), quienes establecieron que solo los roedores recién nacidos son sensibles a la toxicidad por parte de la Ivermectina, debido a la formación incompleta de la barrera hematoencefálica. Al finalizar el tratamiento, se pudo observar que los ratones ya no presentaban prurito y su pelaje estaba regenerado.

Por otra parte, al realizar la necropsia a los ratones, no se observó daño microscópico alguno en los órganos internos.

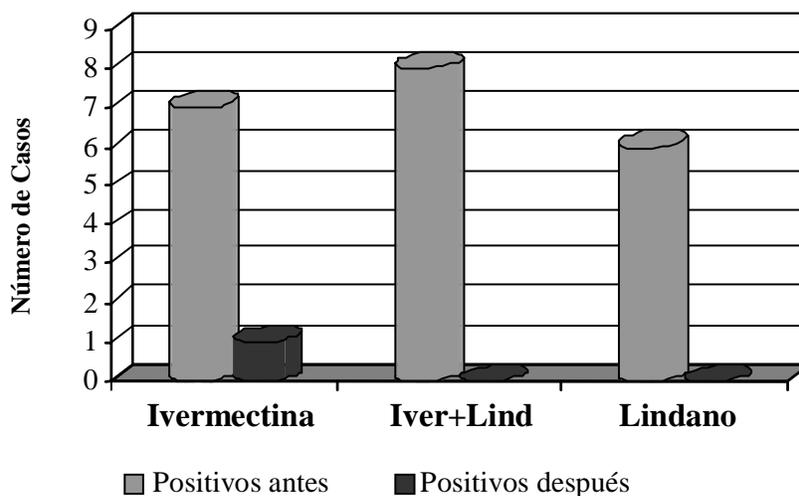


FIGURA 4. Eficacia de los tratamientos sobre los ectoparásitos.

CONCLUSIONES

- El Albendazol resulta ser más eficaz que la Ivermectina sobre los endoparásitos en conjunto, ya que tuvo una eficacia de 71%. Esto es debido a que él actúa tanto para cestodos como contra los nematodos, mientras que la acción de la Ivermectina en el caso de los endoparásitos, se limita tan solo a nematodos.
- El Lindano resultó más efectivo contra los ectoparásitos que la Ivermectina, ya que su eficacia fue de 100%, mientras que la de la Ivermectina fue de 93%.
- Se recomienda el uso del Albendazol cuando en la colonia de ratones se detecte la presencia de nematodos y de cestodos, mientras que la Ivermectina debe ser empleada solamente cuando los ratones estén infectados con nematodos y ácaros de la sarna.
- Incluir el Lindano como ectoparasiticida en la erradicación de ácaros de la sarna, debido a su alta eficacia, sugiriendo su evaluación para la aplicación en forma de spray, por ser más práctico.
- Utilizar la Ivermectina en ratones como alternativa ideal para la eliminación simultánea tanto de los nemátodos como de los ácaros de la sarna.
- Efectuar adecuados manejos sanitarios para controlar mejor la incidencia de estas parasitosis y mantener un monitoreo preventivo para asegurar que la colonia no esté contaminada.
- Desarrollar investigaciones para definir planes de control y erradicación de los endo y ecto parásitos en la población de ratones de laboratorio.

BIBLIOGRAFÍA

ANZOLA, M. L. 1999. Índice Agropecuario. 24 ed. Maracay. Edo Aragua. Venezuela.

- BASKERVILLE, M.; M. WOOD; C. NEWTON. 1988. Mebendazole for worming mice: effectiveness and side effects. *Lab. Anim. (London)* 22:263-268.
- CLARENCE, M. 1993. Manual Merck de Veterinaria. Merck and Co, Inc., 4 ed., Barcelona , España.
- CARPENTER, J.; T. MASHIMA.; M. DAVID; D. RUIPER. 2001. Rodents. Antiparasitic agents used in rodents. *Exotic Animal Formulary*, 2nd ed., W.B. Saundus Company (ed). pp 280-282.
- COGHLAN, L.; D. LEE; B. PSENCIK; D. WEISS. 1993. Practical and effective eradication of pinworms (*Syphacia muris*) in rats by use of Fenbendazole. *Lab. Anim. Sci.* 43(5):481-487.
- DAVIS, J.; R. PAYLOR; M. MCDONALD; M. LIBBEY; A. LIGLER; K. BRYANT; J. CRAWLEY. 1990. Behavioral effects of Ivermectin in mice. *Lab. Anim. Sci.* 40:288-296.
- FLYNN, B.; P. BROWN; J. ECKSTEIN; D. STRONG. 1989. Treatment of *Syphacia obvelata* in mice using Ivermectin. *Lab Anim. Sci.* 39:461-463.
- HUERKAMP, M. 1993. Ivermectin eradication of pinworms from rats kept in ventilated cages. *Lab. Anim. Sci.* 43(1):86-90.
- KLEMENT, P.; J. AUGUSTINE; K. DELANEY; G. KLEMENT; J. WEITZ. 1996. An oral Ivermectin regimen that eradicates pinworms (*Syphacia* spp.) in laboratory rats and mice. *Lab. Anim. Sc.* 46(3):286-290.
- LE BLANC, S.; R. FAITH; C. MONTGOMERY. 1993. Use of topical Ivermectin treatment for *Syphacia obvelata* in mice. *Lab Anim. Sci.* 43:526-528.
- LIPMAN, N.; S. DALTON; A. STUART; K. ARRUDA. 1994. Eradication of pinworms (*Syphacia obvelata*) from a large mouse breeding colony by combination oral Anthelmintic Therapy. *Lab. Anim. Sci.* 44 (5):517-520.

MACARTHUR, J.; M. WOOD. 1978. Control of Oxyurids in mice using Thiabendazole. *Lab. Anim. (London)* 12:141-143.

ROBERSON, E. 1997. Fármaco contra Nematodos. Acribia, S. A. Zaragoza , España.

SIMMONS, M.; H. WILLIAMS; E. WRIGHT. 1965. Therapeutic value of the Organic Phosphate Trichlorfon against *Syphacia obvelata* in inbred mice. *Lab. Anim. Care.* 15:382-385.

SKOPETS, B.; R. WILSON; J.GRIFFITH; C. LANG. 1996. Ivermectin toxicity in young mice. *Lab. Anim. Sci.* 46(1):111-112.

ZENNER, L. 1998. Effective eradication of pinworms (*Syphacia muris*, *Syphacia obvelata* and *Aspiculuris tetraptera*) from a rodent breeding colony by oral Anthelmintic Therapy. *Lab. Anim. (London)* 32:337-342.