

EFICACIA DE UNA COMBINACIÓN DE SULFADIMIDINA, TRIMETROPRIM Y SULFATO DE ATROPINA (HEFROTRIM 120) CONTRA GIARDIASIS EN PERROS

D. Gómez*, I. Sosa* y E. Gómez**

*Centro Nacional para la Producción de Animales de Laboratorio. **Instituto de Medicina Veterinaria de
Provincia Habana, Cuba

RESUMEN: El objetivo de este trabajo fue determinar la eficacia de la combinación de sulfadimidina, trimetoprim y sulfato de atropina (Hefrotrim 120) en tres dosis diferentes para el tratamiento de la infección natural por *Giardia* spp. en caninos. Se demostró que Hefrotrim 120 a dosis de 1.5 mL/kg de peso vivo y 3ml/kg de peso vivo reduce la expulsión de quistes de *Giardia* spp. en perros afectados, así como la presentación del síntoma diarrea en los animales tratados, no se encontró diferencia significativa con el metronidazol en cuanto a la eliminación de quistes y no se modificó el cuadro hematológico en perros afectados por *Giardia* spp. observándose además que no produjo efectos tóxicos e indeseables en los animales tratados.

(Palabras clave: *Giardia* spp.; Hefrotrim 120)

EFFECTIVENESS OF A SULPHADIMIDINE, TRIMETROPRIM AND ATROPINE SULFATE (HEFROTRIM 120) COMBINATION AGAINST GIARDIASIS IN DOGS

ABSTRACT: The objective of this work was to determine the effectiveness of the sulphadimidine, trimetoprim and sulfate of atropine (Hefrotrim 120) combination in three different dosage levels for the treatment of the natural *Giardia* spp. infection in canine. It was demonstrated that Hefrotrim 120 at a dose of 1.5 ml/kg live weight and 3ml/kg live weight reduces the elimination of *Giardia* spp. cysts in affected dogs, as well as the presentation of diarrheas in the treated animals. There were not significant differences with metronidazol concerning the elimination of cysts and the haematological parameter was not modified in dogs affected by *Giardia* spp. besides it did not produce any toxic or undesirable effects.

(Key words: *Giardia* spp.; Hefrotrim 120)

INTRODUCCIÓN

Numerosos investigadores sugieren el uso de perros de la raza Beagle como modelo ideal en la investigación médico farmacéutica (1) ya que cumplen con varias características que así lo acreditan. No obstante estos pueden padecer de varias enfermedades entre las que se encuentran aquellas que afectan el sistema gastrointestinal, como son las parasitarias provocadas por protozoos del género *Giardia* spp. (2,3) Esta parasitosis reviste importancia dado que, puede constituir un factor de riesgo importante para

enfermedades virales como la parvovirus canina en la etapa de desarrollo en crías intensivas de esta especie y por la dificultad en su tratamiento (4).

En la actualidad existe un número limitado de agentes quimioterapéuticos avalados para el tratamiento de infecciones de *Giardia* spp. Esto comprende metronidazol y los nitroimidazoles relacionados, quinacrina y furazolidona, ninguna de los cuales está considerada ideal para el tratamiento. Estas drogas son usualmente efectivas, pero su uso está limitado por sus efectos indeseables (5).

Una combinación que contiene sulfadimidina, trimetoprim y sulfato de atropina (Hefrotrim 120), elaborada en los laboratorios Bremer Pharma, la cual presenta entre sus indicaciones el tratamiento de colibacilosis pero no para *Giardia* spp. Se conoce que las diaminopirimidinas, grupo al que pertenece el trimetoprim, inhibe la dihidrofolato reductasa que es una enzima necesaria en la síntesis del ácido fólico de esos organismos (6). También la sulfadimidina compite con el PABA para fijar la enzima dihidropterato sintetasa en la síntesis del dihidropterato, elemento esencial en la síntesis de ácido fólico del parásito. En el caso del sulfato de atropina, por ser un medicamento anticolinérgico, este entre sus acciones farmacológicas disminuye la motilidad y secreción gastrointestinal (2).

El objetivo del siguiente trabajo es demostrar si Hefrotrim 120 posee eficacia en el tratamiento de giardosis canina.

MATERIALES Y METODOS

Animales:

Se utilizaron 50 cachorros Beagles entre 5 y 9 semanas de edad de los cuales, 40 presentaban expulsión de quistes de *Giardia* spp. y diarrea y 10 animales sanos como control negativo. La conformación de los grupos experimentales se realizó de forma aleatoria y los mismos fueron identificados mediante tatuaje. Fueron alimentados con fórmula concentrada, para animales en desarrollo, de la marca Alyb 1503 fabricada en CENPALAB, en tanto que el agua de bebida se ofreció en bebederos automáticos. En ambos casos se permitió el consumo libre.

Medicamentos:

Hefrotrim 120: Medicamento elaborado por la firma farmacéutica alemana Bremer Pharma, presentándose con la formulación siguiente:

Cada mL de la suspensión contiene:

Sulfadimidina.....100 mg

Trimetoprim.....20 mg

Sulfato de atropina..... 20 mcg

Metronidazol: Utilizado como fármaco de referencia para comparar la eficacia de Hefrotrim 120, elaborado por los laboratorios MedSol cuya presentación es en tabletas que contienen 250 mg del principio activo.

Análisis de laboratorio:

1. Análisis coprológico:

A todos los animales se les realizó análisis coprológico previo, por medio de la técnica de concentración de sulfato de Zinc (7) incluyéndose en el experimento solo aquellos con eliminación de quistes de *Giardia* spp. Las muestras fueron colectadas directamente del recto de los animales experimentales mediante el empleo de jeringuilla desechable acoplada a una manguera de polietileno acorde al tamaño de los animales.

Principios para el conteo de quistes por campo:

Se realizó el conteo de quistes por campo y promediaron los valores obtenidos de la observación de 10 campos a 400 x.

2. Evaluaciones hematológicas:

A cada animal experimental se le hizo análisis hematológico antes y 14 días después del tratamiento, usando el contador electrónico de células *Micros ABX* de la firma Roche Diagnostic Systems. Se determinó concentración de hemoglobina (*Hb*), hematocrito (*Htc*), y leucocitos totales (*Leuc*). El conteo diferencial de leucocitos (*Dif. Leuc.*) se realizó mediante frotis sanguíneo y examen microscópico.

Criterio de éxito:

- Resultado igual o superior a la efectividad del metronidazol en la eliminación de quistes.
- Eliminar la presentación de diarrea al menos en el 50 % de los animales.
- No producir alteraciones hematológicas ni reacciones adversas atribuibles al medicamento.

Esquema experimental (Tabla 1).

Análisis estadístico:

Para el análisis estadístico se empleó el paquete estadístico SPSS para Windows (8). Todos los datos obtenidos fueron procesados mediante prueba de análisis de varianza (ANOVA) teniendo en cuenta la variable grupo. Para determinar las diferencias se empleó la prueba LSD (Least Significant Difference). La normalidad se determinó por la prueba de Kolmogorov-Smirnov y la homogeneidad de varianzas por la prueba de Levene. En los casos donde no se cumplió al menos una de esas condiciones se aplicó la prueba no paramétrica Kruskal-Wallis. Para determinar las diferencias por grupo entre los tiempos 0 y 1 (antes y después del tratamiento) de los parámetros hematológicos y de la expulsión de quistes, se utilizó un Test de student para muestras inde-

TABLA 1. Esquema experimental/ *Experimental scheme*

Grupos	Tratamiento	Fármaco	Dosis (ml/kg. PV)		Frecuencia (horas)	Duración (Días)	Vía
			Inicio	Mantenimiento			
I	Infectado Tratado	Hefrotrim 120	1	0.5	12	5	oral
II	Infectado Tratado	Hefrotrim 120	3	1.5	12	5	oral
III	Infectado Tratado	Metronidazol	25	25	12	5	Oral
IV	Infectado No Tratado	-	-	-	-	-	-
V	No Infectado No Tratado	-	-	-	-	-	-

pendientes. En todos los casos se trabajó para un nivel de confianza del 95%.

RESULTADOS Y DISCUSION

En la Tabla 2 se muestran los resultados del monitoreo de quistes de *Giardia* spp. antes y después del tratamiento.

Como se puede apreciar en la tabla anterior, no existe diferencia significativa en la cantidad de quistes expulsados al inicio del tratamiento entre ninguno de los grupos experimentales, excepto el grupo V (animales sanos) que difiere significativamente ($p < 0.05$) de los demás, al no expulsar quistes de *Giardia* spp., dada su condición de animales sanos.

Utilizando la técnica de sulfato de zinc es posible registrar un número promedio de seis quistes por campo microscópico (400x) (9) coincidiendo los resulta-

dos obtenidos en los exámenes coproparasitológicos antes del tratamiento experimental, con lo observado por dicho autor.

Al analizar en la Tabla 2 la eliminación de quistes posterior al tratamiento, se observa que en el grupo experimental III (animales enfermos tratados con metronidazol) se produjo una reducción en la eliminación de quistes de *Giardia* spp., lo que se corresponde con lo reportado por Aparicio *et al.* (10) quienes plantearon que metronidazol es un producto con actividad potente frente a bacterias anaeróbicas y varios protozoos entre los que se incluye *Entamoeba histolytica*, *G. lamblia*, *Trichomonas vaginalis* y *Balantidium coli* refiriendo dichos autores que está indicado para combatir la giardiasis.

Al parecer Hefrotrim 120, aunque no eliminó totalmente la expulsión de quistes de *Giardia* spp.; según se observa en la Tabla 2; sí redujo significativamente

TABLA 2. Quistes de *Giardia* spp observados antes y después del tratamiento en cada grupo experimental./ *Giardia* spp. cysts observed before and after treatment in each experimental group

Grupos	Nº de quistes excretados (por campo)			
	Antes tratamiento		Post tratamiento	
	X	DS	X	DS
I	7.60a	2.41	2.60*b	1.90
II	7.20a	3.05	1.10b	0.74
III	6.60a	3.75	0.00b	0.00
IV	6.80a	2.15	7.30*a	2.66
V	0.00a*	0.00	0.00*a	0.00

*: Significativamente diferente de los grupos restantes ($p < 0.05$)

Letras: Diferencias significativas entre muestreos ($p < 0.05$). Letras desiguales difieren.

($p < 0.05$) la expulsión de estos en los animales enfermos tratados.

En la Fig.1 se muestra la dinámica de expulsión de quistes de *Giardia* spp. en los animales afectados de cada uno de los grupos experimentales durante los días de tratamiento observándose que a partir del cuarto día de aplicación de los fármacos se produjo una reducción en la expulsión de quistes de *Giardia* spp. respecto al inicio del experimento en los grupos de animales tratados.

Se aprecia que existe diferencia entre los grupos, excepto entre el II y el III que estadísticamente no difieren entre ellos (Tabla 2) en cuanto a la cantidad de quistes eliminados al final del tratamiento, lo que demuestra que el Hefrotrim 120 a una dosis inicial de 3 mL/kg de pv y dosis de mantenimiento de 1.5 mL/kg de pv puede ser usado como agente terapéutico para reducir los niveles de eliminación de quistes de *Giardia* spp. en caninos y mejorar el cuadro clínico de esta enfermedad (cuadro diarreico), aunque no se elimina por completo la expulsión de quistes en los animales infectados.

El grupo I a pesar de que disminuyó significativamente el nivel de quistes expulsados en los animales, estuvo por debajo de la efectividad del metronidazol, así como también respecto al grupo experimental II.

El grupo IV, como se aprecia en la Fig. 1 no redujo la expulsión de quistes, teniendo en cuenta que no recibió tratamiento alguno. Como se expone anteriormente en el gráfico, la expulsión no es uniforme, siendo diferentes entre los diferentes días, correspondiéndose con lo señalado por (11) quien planteó que *Giardia* spp. es muy pequeño y no se elimina de forma continua en las heces fecales y se requieren de análisis coprológicos seriados para su detección.

Por otro lado se observó que el principal síntoma que se manifiesta en la giardiosis (diarrea), se eliminó en un 60% de los animales de cada grupo tratado con Hefrotrim 120 y en un 70% en el grupo de animales tratados con metronidazol.

En la Tabla 3 se aprecian los resultados de los parámetros hematológicos evaluados en los animales de cada grupo experimental antes y después del tratamiento.

En la Tabla 3 puede apreciarse que, antes del tratamiento el grupo V control sano no tratado mostró valores de hemoglobina significativamente superiores ($p < 0.05$) que el resto de los grupos experimentales, lo que puede estar relacionado con la condición de animales sanos, en opinión de Espaine (12), *Giardia* spp. provoca pérdida de peso corporal, desnutrición y en consecuencia un estado de anemia progresiva debido a interferencia en la absorción de nutrientes tales como carbohidratos, proteínas y vitaminas como la B₁₂, todo lo cual está reforzado por el criterio de (13) de que *Giardia* spp. cambia la estructura epitelial del intestino delgado en animales afectados causando mala absorción intestinal.

En la Tabla 3, se aprecia además que después del tratamiento, todos los grupos experimentales, excepto el grupo IV (enfermos sin tratamiento) presentaban valores de Hb dentro de los parámetros normales, al parecer dado porque los animales si eliminaron la diarrea, aunque no se logró totalmente la expulsión de quistes de *Giardia* spp., lo que al parecer influyó en la mejora del cuadro clínico así como el síndrome de mala absorción intestinal, permitiéndole a estos, un restablecimiento del valor normal de Hb por una mejor asimilación de los nutrientes de la dieta.

Respecto a los valores de hematocrito puede verse que existen diferencias significativas ($p < 0.05$) entre los grupos experimentales, sin embargo en ningun

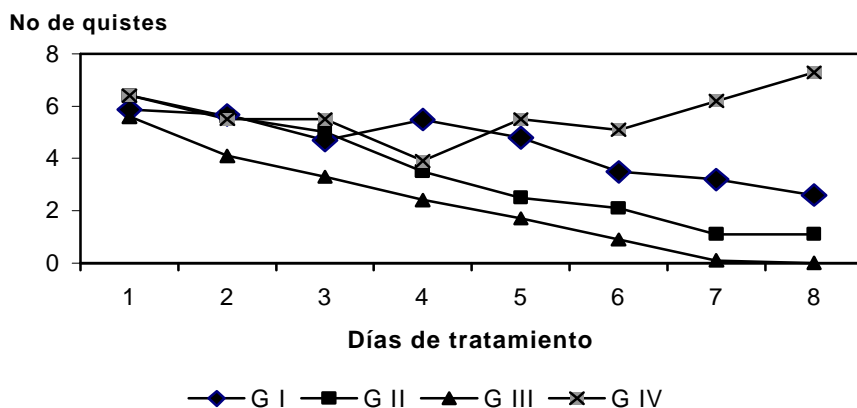


FIGURA 1. Expulsión de quistes de *Giardia* spp. por día de tratamiento. / *Expulsion of Giardia spp. cysts for day of treatment.*

TABLA 3. Valores de hemoglobina (Hb) y hematocrito (Hto) obtenidos antes y después del tratamiento contra *Giardia spp.* / *Haemoglobin (Hb) and haematocrit (Hto) values obtained before and after Giardia spp. treatment*

Grupos	Parámetros / día							
	Hemoglobina (Hb) (g/dl)				Hematocrito (Hto) (%)			
	Día 0		Día 14		Día 0		Día 14	
	X	DS	X	DS	X	DS	X	DS
I	11.34c	1.70	12.35c	1.48	27.00b	2.45	28.5b	2.72
II	12.09c	1.53	12.60c	1.82	28.50a	3.17	30.10b	3.70
III	11.64c	1.54	12.34c	1.24	26.50b	3.72	28.00b	4.24
IV	11.23c	0.70	10.61b	0.72	24.40b	1.43	24.10a	1.60
V	13.65a	1.20	14.55a	1.22	30.30a	2.75	30.80b	2.53

*: Diferencias significativas entre muestreos ($p < 0.05$)

no de los casos dichos valores estaban por debajo de los límites fisiológicos admitidos para la especie.

En el valor del hematocrito, a pesar de que no hubo diferencias significativas ($p < 0.05$) entre muestreos, si se observó un incremento del valor de este parámetro en todos los grupos experimentales después del tratamiento, excepto en el grupo de animales enfermos sin tratamiento (grupo IV).

El cuadro leucocitario no sufrió alteración ni antes ni después del tratamiento, lo que se corresponde con lo expuesto por los que plantean que en la giardiosis, los hallazgos del laboratorio clínico en general son normales, no produciéndose variación en los parámetros fisiológicos en el conteo leucocitario (2).

En los animales tratados con Hefrotrim 120 no se observaron, ni durante ni después de terminado el tratamiento, ningún signo de reacción alérgica a dicho producto.

Los efectos secundarios de la trimetropina en las sulfonamidas potenciadas son bastante raros (14). Hasta 10 veces la dosis recomendada de este producto ha sido administrada sin efectos nocivos, siendo la administración prolongada de este a concentraciones elevadas, la causa de defectos de la maduración en la hematopoyesis a causa de la reducción de la síntesis del ácido fólico.

Teniendo en cuenta lo planteado anteriormente y los resultados de las determinaciones hematológicas después de terminado el tratamiento en los grupos experimentales; donde se aprecia un aumento en los valores de hemoglobina y hematocrito; podemos plantear que dichos efectos secundarios de la trimetropina, relacionados con la hematopoyesis, no tuvieron lugar en los animales tratados.

Otros efectos secundarios, que se atribuyen al uso de sulfonamidas (2) son urticaria, anafilaxis, erupciones cutáneas, poliartritis, anemia hemolítica y agranulocitosis, ninguna de las cuales fue observada en los animales sometidos al tratamiento experimental con Hefrotrim 120.

CONCLUSIONES

- El uso de Hefrotrim 120 a dosis de 1.5 mL/kg de P.V. y 3mL/kg de p.v. reduce la eliminación de quistes de *Giardia spp* en perros afectados, así como la presentación del síntoma diarrea en los animales tratados.
- El tratamiento de Hefrotrim 120 a la dosis 3mL/kg de p.v no tuvo diferencia significativa con el metronidazol, en cuanto a la expulsión de quistes.
- Hefrotrim 120 no modifica el cuadro hematológico en perros afectados por *Giardia spp* y se observó que no produjo efectos tóxicos e indeseables en los mismos.

REFERENCIAS

1. Zuniga JM, Tur JA, Milocco SN, Pineiro R. Ciencia y tecnología en protección y experimentación animal. En línea: Julio 2001. Disponible en: <http://www4.nationalacademies.org/cls/ilarhome.nsf>. Consulta: Febrero 2002.
2. Merck Co. Inc. Manual Merck de Veterinaria. 2000; 5ta. Edición en español. Barcelona. Océano/Centrum.

3. Sosa I. Epizootiología de una colonia de producción de conejo. La Habana. 42 h.. Tesis 2001 diplomante Universidad Agraria de La Habana.
4. Kirkpatrick CE. Epizootiology of endoparasitic infections presented to a veterinary teaching hospital. *Parasitol.* 1997;30:113-124.
5. Barr SC, Bowman DD, Heller RL Efficacy of albendazole against giardiasis in dogs. *Am J Vet Res.* 1996;54(6):926-928.
6. Rosenblatt, JE. Antiparasitic agents. *Mayo. Clin. Proc* 1999;74:1161-75.
7. Theorides VJ. *Parasitologic for veterinarians.* 5th ed. Philadelphia:WB Saunders Co.; 1990;268-269.
8. SPSS Inc Statistical package Scientific System. SPSS 1999; 10.0.5 para Windows.
9. Binda JA, Moriena RA, Alvarez JD. Comparación de la eficiencia de dos técnicas de diagnóstico de giardiosis canina. *Rev Vet.* 2003;14(2):88-89.
10. Aparicio P, Rodríguez E, Garate T, Molina R., Soto A, Alvar J. Terapéutica antiparasitaria. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003;21(10): 579-94.
11. Hendrix CM. *Diagnostic veterinary parasitology.* 2nd ed. St. Louis, MO: Mosby, Inc.; 1998:19-20.
12. Espaine L. Conferencia Diplomado de Parasitología: Métodos de diagnóstico Cuantitativo. UNAH. 1998; La Habana. Cuba.
13. Faubert GM. Immune response to *Giardia duodenalis*. *Clin Microbiol Rev.* 2000;13(1):35-54.
14. Nash TE, Thomas CA. Treatment of patients with refractory giardiasis. *Clin Infect Dis.* 2001; 33:22-8.

(Recibido 19-4-2007; Aceptado 10-6-2008)

¿QUIÉNES PUBLICAN EN NUESTRA REVISTA?

DESDE EL EXTRANJERO

- LABORATORIO MANEJO REPRODUCCION ANIMAL UNAM-MÉXICO
- DEPARTAMENTO PRODUCCIÓN AGRÍCOLA Y ANIMAL UNAM-MÉXICO
- FACULTAD MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA UNIVERSIDAD SAO PABLO BRASIL
- DEPARTAMENTO CIENCIAS BIOLÓGICAS CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS CINESTAV MÉXICO DF
- SECTOR DE CIENCIAS BIOLÓGICAS UNIVERSIDAD FEDERAL DE PARANA CURITIBA BRASIL
- UNIVERSIDAD VERACRUZANA XALAPA VERACRUZ

DE CUBA

- CENPALAB
- LABIOFAM
- UNAH
- UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE CUBA
- UNIVERSIDAD DE CIENFUEGOS
- CIGB
- CIGB CAMAGÜEY
- FACULTAD DE BIOLOGÍA UH
- ESTACIÓN PASTOS Y FORRAJE INDIO HATUEY
- INSTITUTO MEDICINA VETERINARIA CUBA
- INSTITUTO MEDICINA VETERINARIA GUANTANAMO
- CENTRO DESARROLLO MONTAÑA EL SALVADOR GUANTANAMO
- EMPRESA GENÉTICA AVÍCOLA Y PIE DE CRÍA
- INSTITUTO CUBANO DE INVESTIGACIONES AZUCARERAS
- CENSA