



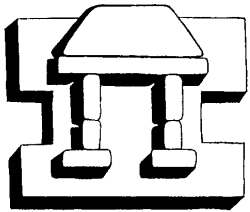
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIO SUPERIORES
IZTACALA

Evaluación “*in vivo*” de la actividad biológica de derivados
benzimidazólicos contra la fase enteral de *Trichinella spiralis*.

T E S I N A
PARA TENER EL TITULO DE
B I Ó L O G O
P R E S E N T A :
MIGUEL MONTER VILLARREAL

ASESOR DE TESINA
M EN C. MARIA DE LOS ANGELES SANABRIA ESPINOZA



IZTACALA

OCTUBRE 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A La **Universidad Nacional Autónoma De México** por brindarme la oportunidad de de estar aquí

A La **Facultad De Estudios Superiores Iztacala** por darme la oportunidad de llegar a esta instancia mas que una licenciatura

A Dr. **Sergio Chazado Olvera** Por impulsar proyectos como el seminario de titulación el cual nos brinda la oportunidad cerrar un ciclo en nuestra vida como universitarios

A **todos los profesores** que participan en el seminario por sus tiempo brindado a todos los que participamos en el

A **Maria de los Ángeles Sanabria** por asesorarme en el proyecto de tesina

DEDICATORIAS

A **mis padres**; gracias por nunca perder la fe en mí, por todo su cariño y confianza, esto y todo lo que soy se los debo a ustedes nunca lo habría logrado sin ustedes mil gracias

A **mi Amor (Alma)** por toda la paciencia y comprensión espero que la vida nos traiga cosas buenas, tan buenas como las que tu me has dado me refiero a nuestro lindos y hermosos retoños. **Alejandra, Melany y Miguelito**. Saben que todas las cosas buenas que hago las hago por ustedes por ustedes hasta la victoria siempre...

A toda la **familia MONTER, Margarita; Elba; Mónica y Erika; Manolo, Orlando Kenji y Lucy LOS QUIERO UN CH...**

INDICE

INTRODUCCION	4
FUNDAMENTACION TEORICA	5
Mecanismo de acción de los Bencimidazoles	5
<i>Triquinellosis</i>	7
<i>Trichinella spiralis</i>	8
Morfología	9
Ciclo biológico	9
Necesidad de nuevos fármacos con actividad antihelmíntica	13
OBJETIVOS	15
Objetivo general	15
Objetivo específico:	15
DESARROLLO EXPERIMENTAL	16
Mantenimiento del ciclo de vida de <i>Trichinella spiralis</i>	16

Obtención de larvas musculares de <i>Trichinella spiralis</i>	15
Obtención de adulto de <i>Trichinella spiralis</i>.	17
Evaluación de la actividad biológica “<i>in vivo</i>” de los compuestos 7, 14, 21 contra el adulto de <i>T. spiralis</i>.	17
RESULTADOS	18
DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN	19
BIBLIOGRAFÍA.	20

Introducción

Las infecciones gastrointestinales son el mayor problema de salud pública en países en vías de desarrollo situados en las regiones tropicales. Los helmintos parásitos infectan a la cuarta parte de la población mundial y es una importante causa de mortalidad. En México de acuerdo al Boletín del Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica, los casos acumulados de enfermedades intestinales hasta la semana 39 del 2002 fue 5146043 especialmente de amebiasis, Giardiasis y Teniasis (helmintos) y Ascariasis (Valdéz y cols., 2002).

Los helmintos son organismos muy diferentes que varían en su ciclo biológico en la estructura de su organismo, su fisiología, su evolución, el hábitat del huésped y en su susceptibilidad a los quimioterapéuticos. La gravedad de la infección tanto en el hombre como en otros hospederos esta dada por la intensidad de la exposición (Morales, 1996).

Los fármacos antihelmínticos que se emplean actualmente en el control de las diversas parasitosis, actúan principalmente a nivel gastrointestinal y de manera muy pobre a nivel sistémico. Para el tratamiento de parásitos a nivel sistémicos se requiere de productos que alcancen concentraciones plasmáticas adecuadas para erradicar la infección.

El tiabendazol fue uno de los primeros fármacos bencimidazólicos (BZ) que se emplearon contra infecciones por helmintos en animales y posteriormente en humanos. Sin embargo, el tiabendazol se metaboliza rápidamente, siendo inactivado, por lo cual, otros bencimidazoles han sido sintetizados y evaluados. Entre estos se encuentra el mebendazol y albendazol, que contienen un grupo carbomato en la posición 2 de la molécula. Actualmente los benzimidazol-carbomatos (BZ-C), son los fármacos más usados en medicina y medicina veterinaria, sus efectos varían en la forma de romper el equilibrio

celular de la tubulina, los microtúbulos y la síntesis de ATP. La tubulina es una proteína formada de subunidades α y β tubulina esta proteína forma parte de la estructura celular llamada microtúbulos el cual esta presente en innumerables procesos biológicos de importancia vital de células eucarióticas tales como transportación, secreción, movimiento, y división celular. También la tubulina es el blanco de los bencimidazoles-carbomatos. Impidiendo su polimerización y consecuentemente la formación de microtúbulos. (Martínez y cols. 1997)

No obstante el uso en general de BZ-C contra la fase sistémica del parásito es limitado frecuentemente por la pobre absorción intestinal debido principalmente a su baja solubilidad en un medio acuoso, en consecuencia hay una baja biodisponibilidad hacia los tejidos por parte de estos compuestos. Intentar incrementar la solubilidad, significa que se tendrá que conducir al mejoramiento de estos compuestos y en consecuencia la eficacia contra estos parásitos (López-García y cols.1994).

Mecanismo de acción de los Bencimidazoles

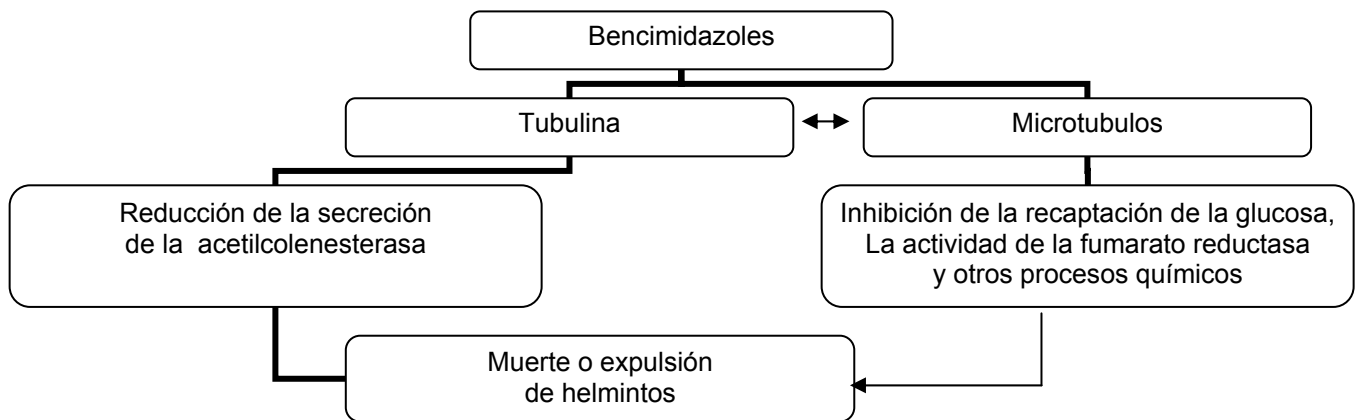


Fig 1

El albendazol es pobremente absorbido en el intestino (tan sólo el 5%) debido a una baja solubilidad y junto con el mebendazol se emplean como antihelmínticos altamente efectivos a nivel intestinal. Estos fármacos son efectivos contra nematodos, cestodos y trematodos (Campbell, 1990; McKellar and Scott, 1990).

La actividad antihelmíntica de los BZ es dependiente de dos diferentes factores: su afinidad a la β -tubulina y a la absorción adecuada del compuesto que permita que éste alcance las moléculas blanco, para que tenga un efecto terapéutico. Los BZ pueden alcanzar la moléculas blanco y ejercer un efecto antihelmíntico de dos formas: mediante su ingestión a través de su aparato digestivo ó el fármaco puede atravesar la cutícula (en el caso de nematodos) ó el tegumento (en caso de cestodos y trematodos) de los parásitos (Mottier y cols., 1996).

Algunos fármacos tienen limitantes en su uso terapéutico debido a su alta toxicidad, insolubilidad, persistiendo la imperiosa necesidad de disponer de fármacos adecuados para combatir distintos tipos de infecciones sistémicas como la equinococosis, la filiarisis y la triquinellosis. En general el tratamiento de infecciones sistémicas requiere de grandes dosis y tratamientos largos. Por lo que se requiere encontrar nuevas estructuras (nuevos compuestos BZ) para minimizar o eliminar estas problemáticas. (López-García, y cols. 1994).

Por otro lado, la evaluación de la actividad biológica de nuevos compuestos antiparasitarios se ha limitado por la carencia de modelos experimentales. A este respecto, *Trichinella spiralis* es un parásito nematodo cuyo ciclo de vida puede mantenerse en animales de experimentación, permitiendo la evaluación biológica de diversos compuestos, tanto a nivel enteral como parenteral, por lo cual representa un buen modelo experimental.

Triquinellosis

La triquinellosis es una enfermedad ampliamente distribuida en el mundo y en algunos países en vías de desarrollo la prevalencia es mayor en estos países debido a las condiciones socioeconómicas y de insalubridad que favorecen su transmisión.

T. spiralis parásita preferentemente a mamíferos, causando la enfermedad conocida como trichinosis, trichiniasis, o trichinellosis. Es común en mamíferos carnívoros, incluso en roedores y humanos. La incidencia de infección siempre es superior a lo que se sospecha debido a la vaguedad de síntomas que normalmente hacen pensar en otro tipo de infecciones gastrointestinales (Contreras-Ramos, A. 1999).

La sintomatología de la triquinellosis depende de la carga parasitaria, del genotipo del hospedero y de su estado inmunológico, Los síntomas gastrointestinales suelen ser leves o nulos en personas infectadas. En casos sintomáticos puede haber dolor abdominal, náuseas, vómito, fiebre, cólicos, diarrea o estreñimiento que típicamente dura entre dos a siete días, pero puede persistir durante semanas. Durante la fase parenteral del parásito los músculos son los más afectados, incluso el miocardio, los pulmones, riñones y la piel. El síndrome se caracteriza por edema facial, mialgia, fiebre, cefalea, hemorragias, anorexia y dolor de cabeza (Flisser, Pérez 2006)

La invasión de las células musculares, por las larvas, afecta a los músculos de la respiración, el habla, la masticación y la deglución, la fiebre aumenta hasta 39° C o más manteniéndose así durante varios días y después cede gradualmente. La eosinofilia comienza cuando las larvas recién nacidas invaden los tejidos, alcanza su punto máximo dos a cuatro semanas después de la infección y disminuye gradualmente conforme se enquistan las larvas. Los signos y síntomas se reducen poco a poco la mayor parte desaparece hacia el tercer mes cuando las larvas se han enquistado por completo en

células musculares y se eliminan de otros órganos y tejidos, aunque el dolor muscular persiste durante meses.

Trichinella spiralis

Mediante estudios comparativos de características biológicas y moleculares, en distintas regiones geográficas, se demostró la existencia de diferentes especies de *Trichinella*. El Centro de Referencia Internacional para la Triquinelosis, ubicado en Roma Italia, considera dentro del género *Trichinella* a siete especies (y diez genotipos), entre los cuales se incluye a especies encapsuladas como *T. spiralis*, *T. nativa*, *T. britovi*, *T. murrelli*, *T. Nelson* y *T. papuae*, y no encapsuladas, por ejemplo, *T. pseudspiralis*. Estas especies, encontradas en diferentes regiones geográficas, han sido detectadas en seres humanos y en gran número de animales, tanto carnívoros como herbívoros. (Flisser, Pérez 2006)

La clasificación taxonómica de *T. spiralis* se muestra a continuación (Chester y cols., 1986)

Reino	Animal
Phylum	Nemátoda
Clase	Adenoforea
Orden	Enoplida
Familia	Trichinellidae
Genero	<i>Trichinella</i>
Especie	<i>T. spiralis</i>

Morfología

T. spiralis es el agente etiológico de la triquinelosis en el hombre y otros vertebrados este nematodo fue descubierto por necropsia como larva enquistada en músculo de cadáveres en humanos en Londres en 1828 por Peacock y posteriormente fue descrito por Richard Owen en 1835 (Campbell, 1979).

Los adultos de *T. spiralis* son organismos muy pequeños, los machos miden 1.5 mm de longitud por 60 μ de diámetro. Las hembras miden de 3 a 4 mm de longitud por 60 a 90 μ de diámetro.

Las larvas recién nacidas miden aproximadamente 100 μ de diámetro mientras que las larvas enquistadas miden 1 mm y los quistes que son de forma oval miden 250 a 500 μ de diámetro. (Figura 2 A, B)

Ciclo biológico.

La carne de cerdo infectada es la fuente común de transmisión de la infección al humano. Los cerdos se infectan por desperdicios de carne o comiendo ratas que son los huéspedes en las granjas de cerdos.

Las ratas mantienen la infección del parásito probablemente por el canibalismo, de esta manera el parásito es capaz de infectar a otras ratas, cerdos o humanos.

La infección se realiza mediante ingestión de carne infectada con la larva muscular enquistada. Las larvas se liberan de los “quistes” por acción de los jugos gástricos

digestivos, luego penetran en la mucosa del intestino delgado, se alimentan, crecen, mudan y llegan a la madurez sexual en un plazo de 48 horas, copulan y los machos son eliminados al exterior con la materia fecal, mientras que las hembras grávidas se alojan en la mucosa del duodeno y del yeyuno.

Los adultos hembras son vivíparas, por lo que al tercero o quinto día comienzan a parir larvas recién nacidas, por alrededor de cuatro semanas.

Durante ese tiempo cada hembra produce entre 500 a 1500 larvas, que atraviesan la mucosa intestinal, y por sistema linfático y sanguíneo llegan y se distribuyen por todo el organismo. La mayoría de las larvas se alojan especialmente en músculo estriado y en particular en el diafragma, la lengua, la laringe, el ojo y los músculos intercostales.

Sin embargo, pueden localizarse también en los músculos deltoides y gemelos y cuando son muy numerosas en otros músculos esqueléticos. (Fig. 2)

Trichinella spiralis

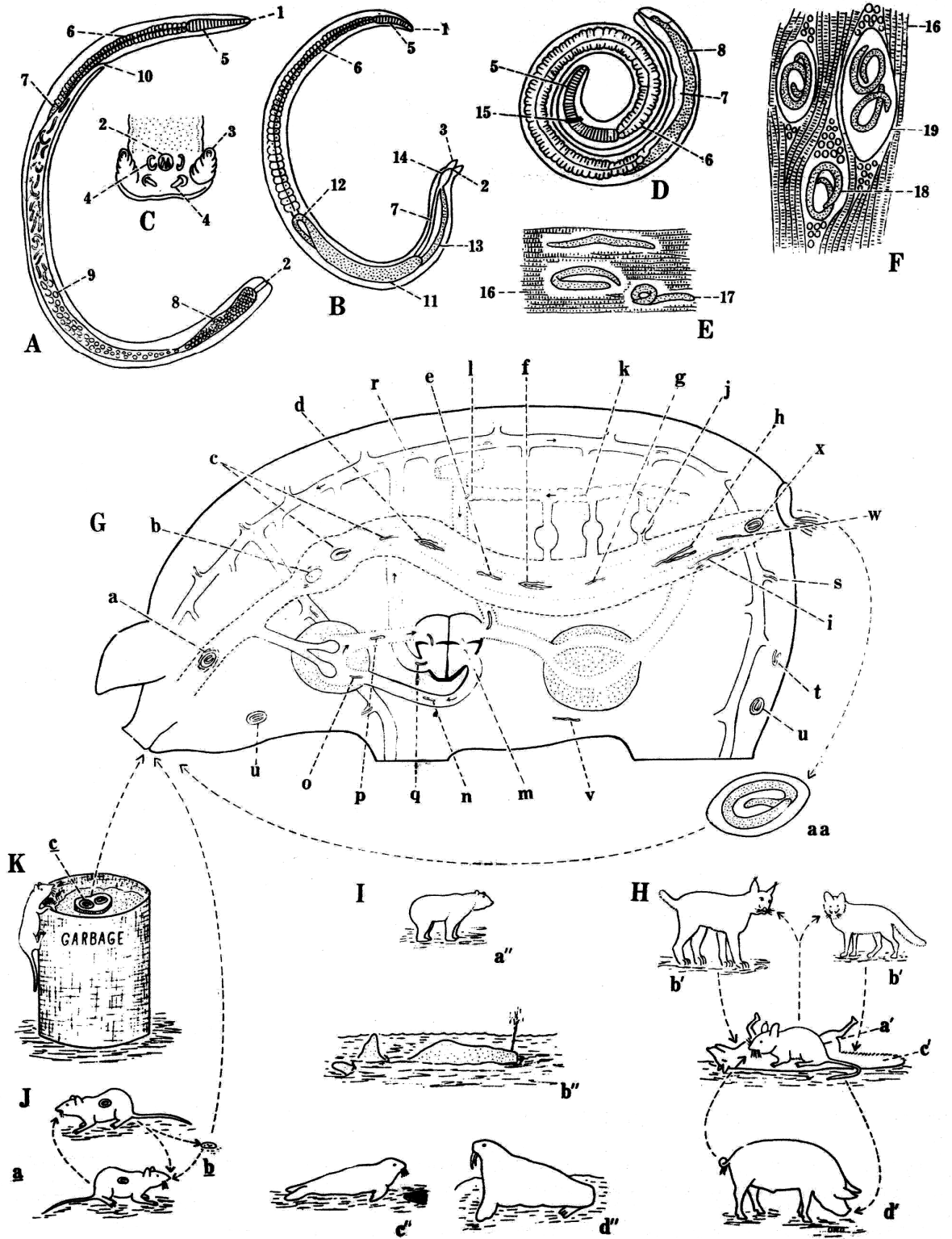


Fig. 2 Tomado de Olsen 1974

A, Adulto hembra. **B**, Adulto macho. **C**, Vista ventral posterior del macho. **D**, Larva sin enquistar y totalmente desarrollada. **E**, Larva joven sin enquistar en músculo esquelético. **F**, Larva enquistada en músculo esquelético. **G**, Cerdo hospedero. **H**, Ciclo silvestre con carnívoros y carroñeros como fuentes de infección del cerdo y otros animales que son consumidos. **I**, Ciclo marino. **J**, Ciclo en Ratas. **K**, Ciclo urbano con basura conteniendo pedazos de carne infectada o cuerpos de animales infectados para alimentar a cerdos.

1, Boca.; **2**, ano; **3**, apéndices copulatorios; **4**, papilas genitales; **5**, porción muscular del. Esófago; **6**, porción glandular del esófago o esticosoma; **7**, intestino; **8**, ovarios; **9**, útero; **10**, vulva; **11**, testículos; **12**, espermiductos; **13**, Ductos eyaculatorios; **14**, Cloaca; **15**, Aro nervioso; **16**, Músculo esquelético; **17**, Larva joven sin enquistar en músculo esquelético; **18**, Larva con quiste formado desde el material huésped; **19**, Quiste formado por reacción del tejido huésped.

a, carne conteniendo larva enquistada en primera etapa e infectiva;. **b**, quiste liberado del tejido muscular en el estomago;. **c**, desenquistamiento de la larva en estomago y duodeno;. **d**, primera muda en la parte anterior del intestino delgado; **e**, larva en segunda etapa; **f**, segunda muda;. **g**, tercera etapa de la larva crecida y formada sexualmente madura;. **h**, apareamiento de machos y hembras; **i**, hembras fecundadas entran al torrente donde nacen nuevas larvas; **j**, las larvas recién nacidas migran atravesando los vasos linfáticos y nodos linfáticos;. **k**, la larva recién nacida atraviesa los vasos linfáticos;. **l**, LRN entran en los ductos linfáticos torácicos encaminando a la vena cava;. **m**, LRN atraviesa el lado derecho del corazón; **n**, LRN. atraviesa las arterias pulmonares; **o**, LRN atraviesa los pulmones;. **p**, LRN. en venas pulmonares; **q**, LRN atraviesa lado izquierdo del corazón; **r**, LRN en la aorta dorsal se distribuye a todas las partes del cuerpo; **s**, LRN entra en el músculo esquelético; **t**, LRN se extiende en las fibras musculares; **u**, larva en primera etapa enquistada en músculo esquelético; **v**, LRN migra atravesando cavidad peritoneal hacia los músculos; **w**, larva desenquistada pasa por el

intestino en las heces; **x**, primera etapa de larva enquistada en trozos de tejido no digeridos esta depositadas en las heces; **aa**, quiste

Viable que pasa en las heces y es infeccioso para cerdos y otros animales dando inicio de nuevo al ciclo.

a' (sección H), Los roedores se alimentan de carroña o de las heces de animales grandes infectados; **b'**, los predadores comen roedores parasitados e infectados **c'**, los restos de predadores y roedores están disponibles para más roedores; **d'**, el cerdo se alimenta de roedores y restos de predadores, siendo infectado, las vísceras en los sacrificios de cerdos es dañino para carnívoros y carroñeros, incluso para otros cerdos.

a'' (sección I) oso polar; **b''** ballenas; **c''**focas; **d''** morsas infectadas con triquinias.

a (sección J) las ratas transmiten la infección por el canibalismo entre ellas mismas; **b** las heces de ratas contienen quistes viables infecciosos para ratas, cerdos y algunos mamíferos que son ingeridos; **c**, (sección K) trozos de carne o restos de pequeños mamíferos, conteniendo quistes viables son una fuente de infección para cerdos que se alimentan del desperdicio y para mamíferos (ratas, gatos, perros) que se alimentan los mismos. (Olsen 1974)

Necesidad de nuevos fármacos con actividad antihelmíntica

Como se mencionó anteriormente, los BZC son fármacos de amplio uso contra infecciones por parásitos helmintos, sin embargo su baja solubilidad ocasionan una baja biodisponibilidad, reduciendo su eficacia a nivel sistémico, por lo que se requieren tratamientos a dosis altas y por tiempo prolongado.

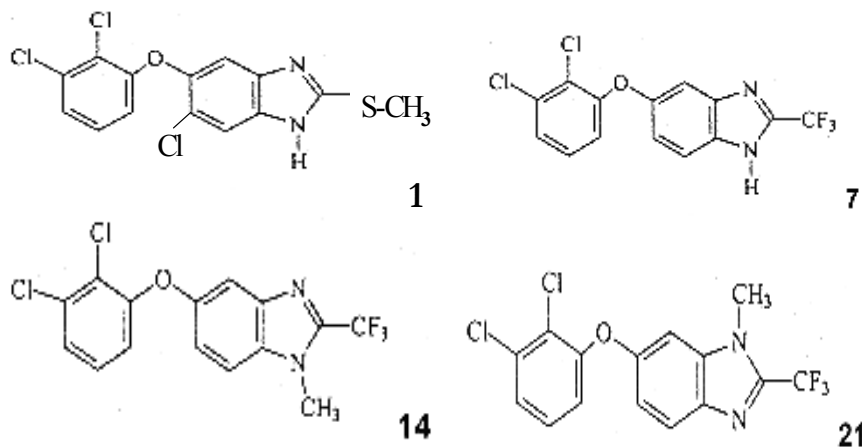
Otro aspecto importante en el uso de los BZ-C contra infecciones helmínticas, es la resistencia contra estos fármacos. En estudios de estos fármacos, se evidencia que los

parásitos son resistentes, debido a un cambio en la estructura de la tubulina confiriéndole a los parásitos una mayor resistencia a los BZ-C.

En el presente trabajo se evaluó la actividad “*in vivo*” de distintos derivados bencimidazólicos que fueron sintetizados en la Facultad de Química de la UNAM. Los compuestos sintetizados se muestran en la Tabla 1. Estos compuestos se diseñaron con base al triclabendazol. El grupo trifluorometilo en posición 2 confiere a la molécula una mayor solubilidad además de ser un grupo farmacológico que presenta buena actividad antiparasitaria. (Navarrete-Vázquez y cols. 2001)

La actividad “*in vitro*” de los compuestos 7, 14, 21 ha sido evaluada contra la L. M. de *T. spiralis* en un ensayo colorimétrico. La actividad de estos compuestos fue similar y/o mejor que la mostrada por el albendazol.

Tabla 1



Formulas de los compuestos 1) (Triclabendazol) C₁₄H₉Cl₃N₂O 7) C₁₄H₇Cl₂F₃N₂O 14) C₁₅H₉Cl₂F₃N₂O 21) C₁₅H₉Cl₂F₃N₂O

De la evaluación “*in vitro*” surgió el interés por evaluar “*in vivo*” la actividad de estos compuestos empleando como modelo a *Trichinella spiralis* como modelo experimental. La actividad “*in vitro*” mostradas por estos compuestos puede verse afectada “*in vivo*” por diversos aspectos como: la permeabilidad de los compuestos a nivel intestinal, su metabolismo, unión a proteínas, entre otros. Estos factores serán importantes para que los compuestos 7, 14, 21 sean activos contra *T. spiralis*.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Evaluación “*in vivo*” de los derivados bencimidazólicos 7, 14 y 21 empleando un modelo de triquinelosis experimental.

Objetivo específico:

Evaluación del efecto biológico de los compuestos 7,14 y 21 sobre la fase de adulto de *T. spiralis* en ratones de la cepa BALB/c infectados con el parásito, en comparación con el efecto producido por el albedazol y triclabendazol.

Mantenimiento del ciclo de vida de *Trichinella spiralis*

Con el objeto de mantener el ciclo de vida del parásito se infectaron ratas de la cepa Sprague- Dawley de dos a tres meses de edad con 5000 LM resuspendidas en bactoagar al 0.2%. La infección se realizó por vía intragástrica con cánula y jeringa.

Obtención de larvas musculares de *Trichinella spiralis*

Para la obtención de la LM se siguió el procedimiento descrito por Dennis y cols (1970)

Para esto a ratas de la cepa Sprague Dawley, previamente infectadas con *T. spiralis*, se sacrificaron a los 28 días postinfección. A los animales se les quitó la piel y las extremidades, incluyendo la cabeza y cola, así como las vísceras. Posteriormente, el músculo esquelético se maceró y se realizó una digestión artificial a 37° C durante 3 horas en una solución de pepsina- HCl al 1 % con agitación constante a 150 rpm, en un agitador Gerhardt RO5. Al término de este tiempo la solución se pasó por un tamiz, para separar los restos de carne y se dejó sedimentar por un espacio de 15 min. El sedimento obtenido se pasó a tubos Falcón de 15 ml y se centrifugó durante 5 min. a 2500 rpm. La pastilla de parásitos se lavó 2 veces con una solución amortiguadora de fosfato salino pH 7.3 (PBS 1X). Para cuantificar el número de larvas obtenidas se tomaron varias alícuotas y se añadió bacto-agar al 2%.

Las LM obtenidas fueron utilizadas para mantener el ciclo de vida del parásito en ratas de la cepa Sprague Dawley y para realizar la infección en ratones de la cepa BALC/c a los cuales se les administró los compuestos.

Obtención de adulto de *Trichinella spiralis*.

La obtención de organismos adulto se realizó de acuerdo a lo descrito por Deniss y cols. (1970). Ratonés de la cepa BALB/c fueron infectados con 500 LM de *T. spiralis*. Para la obtención de adulto, se sacrificaron a los 6 días postinfección, se realizó una incisión a nivel abdominal para retirar el intestino y éste se abrió longitudinalmente, cortando trozos pequeños de uno o dos centímetros, los cuales se colocaron sobre una gasa con 200 ml. de PBS en un aparato de Berman modificado en cuyo extremo se colocó un tubo de ensayo. El aparato de Berman se incubó a 37° C por tres horas. Pasado el tiempo de incubación se recuperaron los adultos que se sedimentaron en el tubo de ensayo, se transfirieron a tubos falcon de 15 ml. Los adultos se lavaron con PBS, se centrifugaron a 2500 rpm. durante un minuto.

Evaluación de la actividad biológica “*in vivo*” de los compuestos 7, 14, 21 contra el adulto de *T. spiralis*.

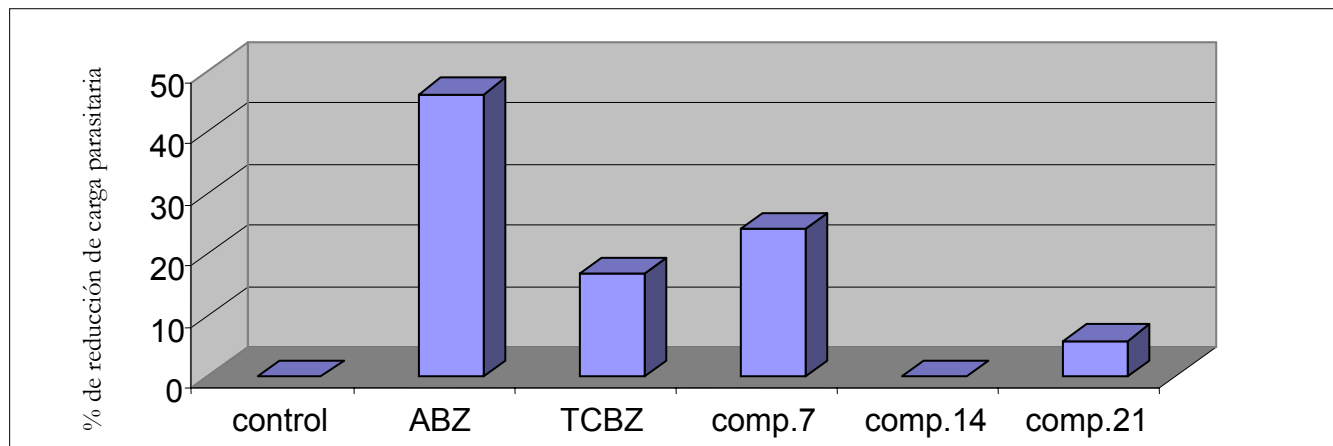
Para la evaluación de la actividad de los compuestos, se formaron grupos de 8 ratones para cada uno de los compuestos incluyendo un grupos para el control positivo (tratados con ABZ) y el negativo (sin tratamiento), previamente infectados con *T. spiralis*. A los 3 días postinfección se les aplicó el tratamiento a cada grupo, ajustando las concentraciones de los compuestos a 75 mg /Kg equimolar al albendazol. A los 6 días postinfección se sacrificaron los ratones para obtener a los adultos, con la técnica que se mencionó anteriormente. Para evaluar la eficacia de los compuestos se contaron a los adultos obtenidos de cada grupo y el porcentaje de reducción de la carga parasitaria se calculó de acuerdo al control negativo.

RESULTADOS

Dosis 75 mg/kg	Nun. de adultos/raton	% de reducción
Control	104	0
ABZ	45	46
TCBZ	86.2	16.8
7	79.2	24.1
14	104	0
21	98.3	5.8

Efecto de los compuesto 7, 14, 21. TCBZ y ABZ sobre el organismo adulto de *T. spiralis*

Porcentaje de reducción de la carga parasitaria en ratones infectados con *T. spiralis* y tratados con los compuestos 7, 14, 21 y ABZ.



DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

En este trabajo se evaluó la actividad “*in vivo*” de tres nuevos compuestos derivados del bencimidazol contra la fase enteral de *T. spiralis*. Debido a que el ABZ es el fármaco de elección en el tratamiento de la triquinelosis, en este trabajo se le incluyó como control positivo, observándose 46 % de reducción de la carga parasitaria a la dosis empleada. Los resultados obtenidos muestran que los nuevos derivados bencimidazólicos no fueron más activos que el ABZ contra el parásito adulto. Por otro lado, el TCBZ es un bencimidazólico con actividad específica contra *Fasciola hepática*, en su estructura tiene un sustituyente diclofenoxi en posición 5 y/o 6 al igual que los compuestos 7, 14 y 21 por lo que fue incluido en este trabajo para comparar su actividad. Sin embargo, una diferencia entre los nuevos compuestos y el TCBZ es la presencia de un grupo trifluorometilo en posición 2 y un grupo metilo en posición 1 (compuestos 14 y 21), por lo que fue de interés evaluar si estas sustituciones le conferían a la molécula una mayor actividad y especificidad contra *T. spiralis*. Como era de esperarse el TCBZ no fue activo contra *T. spiralis*, lo mismo sucedió con los compuestos 7, 14 y 21. La presencia del trifluorometilo a pesar de conferirle a los nuevos compuestos mayor liposolubilidad, no les confirió mayor actividad y especificidad contra *T. spiralis*. Estudios previos realizados “*in vitro*” demostraron que los nuevos compuestos tienen una importante actividad contra el parásito, por lo que es posible que la poca actividad mostrada “*in vivo*” pueda relacionarse con problemas de solubilidad y/o metabolismo de los nuevos compuestos.

BIBLIOGRAFÍA

Campbell, W. C. 1979 History of trichinosis: Páger, Owen and the Discovery of *Trichinella spiralis*. Bull. Ist. Met. 53:520-552.

Campbell, W. 1990 Bencimidazoles: veterinary uses. Parasitology Today 6: 130-136.

Contreras-Ramos, A. 1999. Triquinelosis humana: Análisis longitudinal de la respuesta de anticuerpos IgM e IgG sericos dirigidos contra el estado adulto de *Trichinella spiralis* y de su utilidad en el diagnostico de la trichinellosis humana. Tesis para obtener el titulo de licenciatura en Biología. Escuela Nacional de Estudios Profesionales Iztacala UNAM.

Chester Beaver P. Clifton Jong R. Wayne Cupp C. 1986 Parasitología clinica. Segunda Ed. Salvat editors. Pp. 251-276.

Dennis, D.T., Despommier, D.D. and Davis, N. (1970). Infectivity of the newborn larvae of *Trichinella spiralis* in the rat. Journal of Parasitology. 56 (5): 974-977.

Flisser A. Perez Tamayo R 2006 Aprendizaje de la parasitología basado en problemas ETM Pp. 559-570.

López-García M.L., Susana-Torrado S., Sardaña-Ripoll M.D., Bolás-Fernández F., Martínez-Fernández A.R. (1994). *Trichinella spiralis* as a model for the evaluation of generic Benzimidazole-Carbamates. En Trichinellosis. Pp. 423-426. (Ed. Campbell, W.C., Pozio, E. and Bruschi, F.) ISBN 88-900028-0-8.

McKellar Q. Scott E. 1990 The Benzimidazole anthelmintic agent-a review. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics 13: 223-247.

Martínez González J, Jimenez Gonzalez A, Rodriguez Caabeiro F (1998) Purification of *Trichinella spiralis* tubulin: Comparison of several analytic procedures. Veterinary Parasitology. 77: 115-121

Morales-Hurtado, R. 1996. Evaluación de la actividad biológica de dos profármacos del albendazol contra *Trichinella spiralis*. Tesis para obtener título de Químico Farmacéutico Biólogo. Facultad de Estudios Superiores. Zaragoza. UNAM.

Mottier, M.L. Alvarez, L.I. Pis.M.a. Lalusse. C.E., 2003 Transtegumental diffusion of benzimidazole anthelmintics into *Moniezia benedeni*: correlation with their octanol-water partition coefficients. Experimental Parasitology 103:1-7.

Navarrete-Vázquez G., Cedillo R., Hernández-Campos A., Yépez L., Hernández-Luis F., Valdez J., Morales R., Cortés R., Hernández M. y Castillo R. (2001). Synthesis and Antiparasitic Activity of 2-(Trifluoromethyl) benzimidazole Derivatives. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 11(2): 187-190.

Olsen. W.1974. Animal Parasites. 3ª Ed. Editorial Dover Publications, Ince. New York. 562 pp.

Valdez. J., Cedillo, R. Hernandez-Campos, A. Yépez, L. Hernández-Luis, F. Navarrete -Vázquez, G. Tapia, A. Cortés, R. Hernández, M. Castillo, R. 2002. Synthesis and antiparasitic activity of 1H-benzimidazole derivatives. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. 12, :2221-2224.