Histopatología y bioquímica sanguínea en ovinos tratados con un fasciolicida intramuscular experimental

doi: 10.22201/fmvz.24486760e.2025.1385

Artículo Científico

Rosa Arias-García[1]
0000-0002-0459-4980

Froylán Ibarra-Velarde[1*]
0000-0001-5529-4702

Yolanda Vera-Montenegro[1]
0000-0002-9139-0133

Miguel Flores-Ramos[2]
0000-0002-8063-1165

Alicia Hernández-Campos[3]

Gerardo Leyva-Gómez[3]
0000-0002-7940-1100

[1] Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Departamento de Parasitología. Ciudad de México, México.

[2] Universidad Nacional Autónoma de México. Escuela Nacional de Estudios Superiores-Unidad Mérida. Yucatán, México.

[3] Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Química. Departamento de Farmacia. Ciudad de México, México.

* Autor para correspondencia: ibarraf@unam.mx

Fechas

Recibido: 2024-08-13
Aceptado: 2025-02-25
Publicado:2025-04-28

Cómo citar este artículo:

Arias-García R, Ibarra-Velarde F, Vera-Montenegro Y, Flores-Ramos M, Hernández-Campos A, Leyva-Gómez G. Histopatología y bioquímica sanguínea en ovinos tratados con un fasciolicida intramuscular experimental. Veterinaria México OA. 2025;12. doi: 10.22201/fmvz.24486760e.2025.1385.

In press

Histopatología y bioquímica sanguínea en ovinos tratados con un fasciolicida intramuscular experimental

Resumen

El objetivo de este trabajo fue determinar si la administración del profármaco fasciolicida fosfatriclaben inyectable, en dosis única a 6 mg/kg por vía intramuscular en ovinos criollos, produce reacciones adversas reflejadas en los perfiles histopatológicos, particularmente en los tejidos involucrados en el metabolismo de los fármacos, y bioquímico sanguíneo. Para este efecto, se formaron dos grupos de ovinos. El grupo 1 (G1) de 15 ovinos recibió tratamiento; el grupo 2 (G2) de 5 ovinos fungió como control. Los días 0, 7, 14, 28 y 35 post-tratamiento, se tomaron muestras de hígado, riñón y sitio de inyección para histopatología; así como muestras sanguíneas para su estudio bioquímico. Los resultados no mostraron alteraciones histopatológicas de importancia, ni diferencias significativas en la bioquímica sanguínea ($P < 0.05$); los valores de los analitos se mantuvieron dentro del rango de referencia. Se estima que el profármaco de prueba podría presentar características de seguridad, similares a las de su precursor, el triclabendazol.

***Palabras clave*:** *Fasciola hepatica*; Triclabendazol; Fosfatriclaben; Profármaco veterinario; Reacciones adversas a medicamentos.

in-press

Contribución del estudio

En años recientes, un grupo multidisciplinario de investigadores ha experimentado con un nuevo fasciolicida derivado del triclabendazol, denominado fosfatriclaben, el cual ha mostrado ventajas sobre su precursor, como lo son una alta solubilidad, administración parenteral, menor dosis, y alta eficacia contra *Fasciola hepatica*, tanto en ovinos como en bovinos. Es importante seguir realizando pruebas de seguridad antes de su comercialización para garantizar la ausencia de reacciones adversas que producirían mermas productivas en los ganaderos. Mediante análisis histopatológicos y bioquímicos es posible detectar alguna alteración de la función hepática o renal, u otros efectos relacionados con la aplicación del medicamento. En este trabajo corroboramos que el compuesto experimental no genera reacciones adversas en el sitio de inoculación, ni hallazgos en tejidos o en sangre que sugieran daños por su uso. Por tanto, estimamos un nivel de seguridad similar a la de su precursor, el triclabendazol.

Introducción

La fasciolosis es la parasitosis hepática más importante en bovinos y ovinos debida al trematodo *Fasciola* spp., causa graves problemas de salud animal y pérdidas financieras significativas debidas a mermas productivas y considerables gastos en su control.[1–3] *Fasciola hepatica,* presente en todos los continentes, infesta a un gran número de mamíferos, incluido el hombre, mediante la ingestión de plantas y vegetales contaminados con el parásito.[4–6] El triclabendazol (TCBZ), aprobado también para humanos,[7] es el fasciolicida mayormente elegido debido a su eficacia contra el trematodo adulto y su estadio juvenil.[8, 9] Como todos los bencimidazoles, es un

in-press

compuesto muy poco soluble en agua.[10] Un nuevo profármaco, por ahora denominado fosfatriclaben (Figura 1), es un derivado del TCBZ, altamente soluble y estable en agua. Los primeros estudios sobre su eficacia fasciolicida han dado promisorios resultados.[11–13]

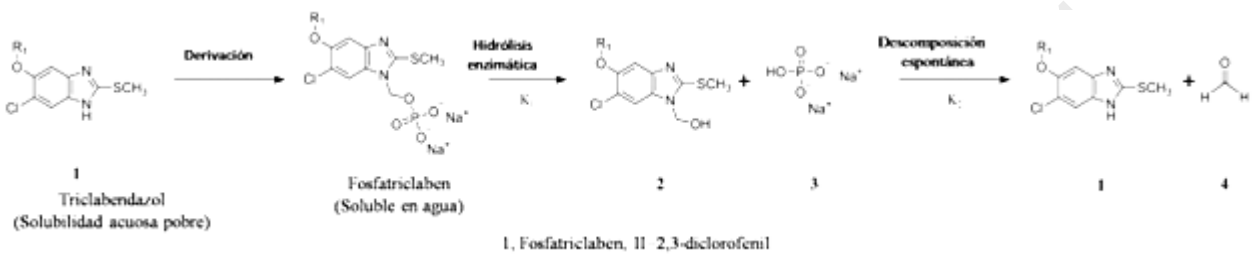

Figura 1. La bioconversión de fosfatriclaben a triclabendazol ocurre en dos pasos. Primero, una desfosforilación completa con la enzima fosfatasa alcalina para generar el intermediario hidroximetilo (2), y en un segundo paso, la descomposición química espontánea de 2 para obtener TCBZ (1) y formaldehído.[11]

Por constituir un compuesto de nueva creación, es importante someterlo a pruebas y evaluaciones exhaustivas antes de su registro y comercialización, para garantizar su actividad farmacológica, eficacia, seguridad y calidad; así como demostrar sus bondades o reacciones adversas sobre órganos particularmente susceptibles a lesiones inducidas por medicamentos.[14–19] La efectividad de un medicamento atañe tanto a su eficacia o capacidad de producir el resultado deseado, como a la ausencia o grado de respuestas adversas.[20] Una reacción adversa a un medicamento (RAM o ADR, por sus siglas en inglés) es una reacción dañina o desagradable, resultante del uso de un medicamento en un individuo, que predice el peligro de una administración futura y justifica la prevención, tratamiento, alteración de la dosificación o retirada del producto.[21, 22] Esta definición se refiere a todas las sustancias terapéuticas y de diagnóstico, incluidos los pesticidas y las vacunas.[16]

Las RAM pueden ser leves, moderadas, graves o letales; inmediatas, de corta o larga duración, o permanentes, y las causa la sustancia activa, por contaminantes o por los excipientes.[17, 21, 23] El momento de aparición de signología, el patrón de la enfermedad, los resultados de las investigaciones y la nueva exposición pueden ayudar a atribuir la causalidad a una sospecha de RAM.[21] Gran parte de los autores describe los términos alergia, efectos secundarios y toxicidad, como formas de RAM: inmunológicas, idiosincráticas, o debidas a la dosificación y el tiempo, respectivamente.[16, 17, 24−27]

Las RAM son una fuente importante de morbilidad, mortalidad y aumento de los costos sanitarios.[24, 28] La investigación, el diagnóstico y la incidencia documentada de las RAM en medicina veterinaria son mucho menores que en humanos.[29] Para proteger la salud pública, es necesario que todas las reacciones observadas durante el desarrollo y la experimentación de un fármaco para animales productores de alimentos se consideren relevantes, y pueda precisarse el diagnóstico de asociación a RAM.[15, 30, 31] Cualquier órgano o sistema podría verse afectado por las interacciones farmacodinámicas,[32] sin embargo, el hígado y los riñones suelen ser particularmente susceptibles a RAM por su importante papel en el metabolismo y la excreción de fármacos.[33−36]

Mediante reacciones de biotransformación que modifican la estructura química de los medicamentos, aumenta su hidrosolubilidad y, por tanto, su eliminación.[36, 37] En este proceso, el hígado contribuye en más de 70 %,[38] y los riñones recaptan el fármaco desde la orina a la sangre a través de la reabsorción tubular renal favoreciendo su

In-press

excreción urinaria.[36, 39, 40] El impacto de las RAM en la ganadería, reside en la rentabilidad productiva. Las alteraciones subagudas o crónicas por daño renal o hepático comprometen la productividad de los animales. Los cuadros clínicos y el bajo desempeño zootécnico del ganado pueden complicarse de manera silente y, por tanto, deteriorar el rebaño por toxicidad crónica, incrementar el periodo y costo de la farmacoterapéutica, e incluso, llevar a la muerte de los animales.[32]

Una de las alternativas para determinar posibles RAM en órganos, es la histopatología que, mediante el análisis de biopsias de tejido, permita determinar alteraciones como la necrosis del hepatocito.[18, 40] Los análisis de bioquímica sanguínea también proporcionan información útil. Los valores anormales, con o sin signos clínicos, podrían deberse a una patología o alteración enzimática inducida por un medicamento como señal de daño en la función hepática o renal.[21, 40, 41] En el animal vivo, puede inspeccionarse si ocurrió alguna reacción de dolor, inflamación, rubor, calor, pérdida o disminución de la función en el sitio de inoculación, así como cualquier otro cambio visible o palpable.[18]

Material y métodos

Declaratoria de ética

Los autores afirman que todos los procedimientos llevados a cabo en este trabajo cumplen con los estándares éticos de las guías nacionales e institucionales sobre el cuidado y uso de animales. El protocolo experimental fue autorizado por el Subcomité Institucional para el Cuidado y Uso de Animales Experimentales (SICUAE) de la

In-press

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia (FMVZ) de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), ahora denominado Comité Interno para el Cuidado y Uso de los Animales (CICUA), bajo el número de protocolo SICUAE.DC-2020/3-2.

Localización

El presente estudio se llevó a cabo en el Centro de Enseñanza Práctica e Investigación en Producción y Salud Animal (CEPIPSA-UNAM), ubicado en San Miguel Topilejo, Tlalpan, Ciudad de México.

Compuesto experimental

El profármaco experimental (fosfatriclaben) fue sintetizado y formulado por nuestro grupo de investigación en la Facultad de Química-UNAM.

Animales

Se trabajó con 20 ovinos criollos de sexo indistinto, clínicamente sanos, de entre 8-12 meses de edad, con un peso promedio de 25 kg cada uno, nacidos y alojados dentro del CEPIPSA-UNAM en corrales cubiertos, con piso de cemento; agua a libre acceso y alimentados con alfalfa y alimento concentrado para ovinos.

Tratamientos y necropsia

Se formaron dos grupos de ovinos. El G1 de 15 ovinos fue tratado con una dosis única de fosfatriclaben inyectable a 6 mg/kg intramuscular; el G2 de 5 ovinos fungió como

In-press

control sin tratamiento. El sacrificio humanitario se llevó a cabo por personal calificado del CEPIPSA-UNAM conforme con las disposiciones sanitarias vigentes,[42] mediante el uso de pistola de émbolo oculto los días 0, 7, 14, 28 y 35 post-tratamiento.[43, 44] En cada uno de estos días, se tomaron tres ovinos del G1, y uno del G2. La determinación de estos tiempos se fundamentó en el aprovechamiento de animales, en concordancia con el principio de alternativas de reducción (menor número de animales, 3R) para la maximización de la información obtenida por animal sin comprometer el bienestar animal, y así limitar o evitar potencialmente el uso posterior de otros animales.[45–47]

Por lo que, para efecto de obtener el mayor número de resultados experimentales con el menor número de animales, se planteó el muestreo de este trabajo dentro de un grupo de ovinos adquiridos para una investigación adyacente sobre residuos en tejidos comestibles, que será llevada a cabo por cromatografía líquida de alta resolución en los tiempos de sacrificio establecidos.

Colección y evaluación de muestras

Para el procesamiento histopatológico de muestra para corte y tinción con hematoxilina-eosina en laminilla, se colectaron muestras de todos los ovinos del G1 y G2 de hígado, riñón y sitio de inyección (músculos femorales de la extremidad posterior), de 2 × 2 cm, conservándose en recipientes de vidrio con formol al 10 %, proporción 1:10.[48] Para el análisis bioquímico, se tomaron muestras sanguíneas de la vena yugular de todos los ovinos del G1 y G2 en tubos Vacutainer heparinizados. Los días ya señalados, se centrifugaron a 3 500 rpm durante 10 minutos transfiriendo el plasma a viales Eppendorf de 2 mL. El perfil básico de la bioquímica sanguínea comprendió la medición de glucosa,

in-press

nitrógeno ureico en la sangre (BUN), creatinina, bilirrubina total, bilirrubina conjugada, bilirrubina no conjugada, aspartato aminotransferasa (AST), glutamato deshidrogenasa (GDH), gamma-glutamil transferasa (GGT), creatina quinasa (CK), proteínas totales, albúmina, globulinas, calcio, fósforo, sodio, potasio, cloro, bicarbonato, anión GAP, diferencia entre iones fuertes (DIF) y osmolaridad. Todas las muestras se remitieron en refrigeración al Departamento de Patología de la FMVZ-UNAM.

Análisis estadístico

Los resultados de bioquímica sanguínea se analizaron con el paquete estadístico IBM® SPSS® Statistics, versión 26-2019. Se aplicaron pruebas de homogeneidad de varianzas (Levene Statistic) y pruebas de normalidad (Shapiro-Wilk). Cuando las diferencias fueron significativas, las medias se compararon con la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis con el fin de determinar si existían diferencias significativas entre el grupo experimental y el control. Se consideró un valor de $P < 0.05$ como el nivel crítico de significancia para todos los procedimientos.

Resultados

Las secciones histológicas de hígado y riñón no presentaron cambios patológicos evidentes, ni en los ovinos tratados, ni en el grupo control (**Figuras 2A-B** y **3 A-B**). En la descripción microscópica de piel y músculo de inoculación de uno de los ovinos tratados muestreado el día 7, se reportó escasa cantidad de eritrocitos extravasados (hemorragias) en la fascia (**Figura 4 A-B,** comparación con un tejido control). Desde el

In-press

punto de vista clínico, este hallazgo fue interpretado como normal, debido a que, al aplicar cualquier medicamento inyectable, algunos vasos sanguíneos pueden lesionarse generando extravasación de sus componentes celulares.

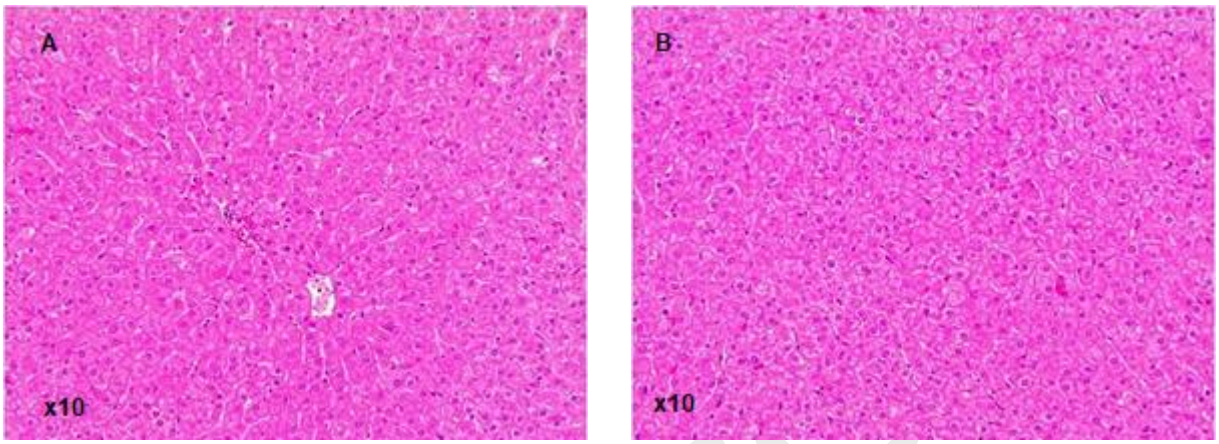

Figura 2. Secciones histológicas transversales con tinción hematoxilina-eosina. **A.** Hígado de ovino del grupo tratado con el fasciolicida experimental. **B.** Hígado de ovino del grupo control. En ambos casos, los tejidos son normales sin cambios patológicos.

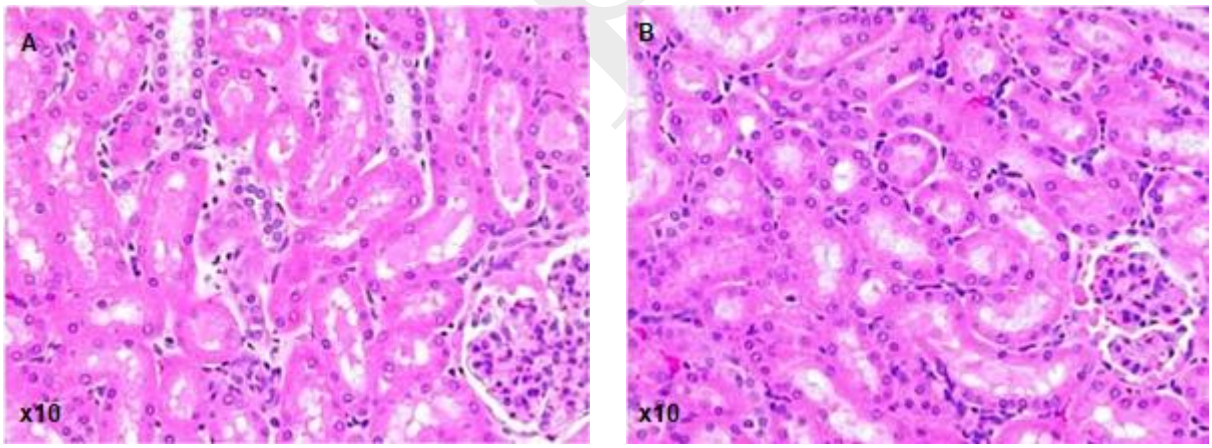

Figura 3. Secciones histológicas transversales con tinción hematoxilina-eosina. **A.** Riñón de ovino del grupo tratado con el fasciolicida experimental. **B.** Riñón de ovino del grupo control. Ambos tejidos son normales sin cambios patológicos.

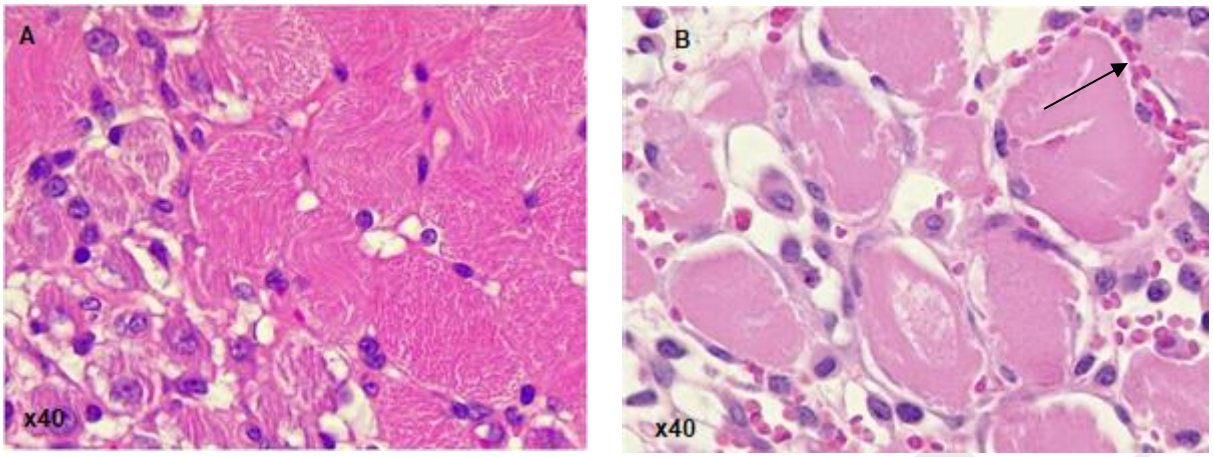

Figura 4. Cortes histológicos transversales teñidos con hematoxilina-eosina. **A.** Músculo femoral de la extremidad posterior de un ovino control (sitio de inyección en los ovinos tratados). **B.** Sitio de inoculación de un ovino tratado mostrando escasa extravasación de eritrocitos (flecha), hallazgo común en medicamentos inyectables.

Fotografías proporcionadas por la Dra. Elizabeth Morales Salinas (Figuras 2-4).

El análisis estadístico de los resultados de bioquímica sanguínea (**Tabla 1**) rechazó la homogeneidad de varianzas, así como la normalidad en la distribución, (significancia estadística $P < 0.05$), por lo que se realizó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los ovinos tratados y el control, con un nivel de significancia del 5 % ($P < 0.05$). Tampoco se hallaron valores fuera del rango de referencia proporcionado por el Departamento de Patología de la FMVZ-UNAM.

in-press

Tabla 1. Informe de resultados de bioquímica sanguínea de ovinos tratados con fosfatriclaben a 6 mg/kg vía intramuscular, y de ovinos no tratados

Analito	Unidad	Ovinos tratados[a]	Ovinos control[a]	Valor de referencia
Glucosa	mmol/L	4.1	4.3	2.8–4.4
BUN	mmol/L	6.5	6.3	3.6–6.7
Creatinina	mmol/L	106.6	106	106–168
Bilirrubina total	mmol/L	2.0	2.1	1.1–8.5
Bilirrubina conjugada	mmol/L	1.1	1.6	0-–6.84
Bilirrubina no conjugada	mmol/L	0.9	0.5	0–5.13
AST	U/L	77.7	78	<180
GDH	U/L	8.5	3	<32
GGT	U/L	47.1	54	<56
CK	U/L	225.7	155	50–451
Proteínas Totales	g/L	60.2	62	60–79
Albúmina	g/L	25.3	28	24–30
Globulinas	g/L	35.1	36	35–57
Calcio	mmol/L	2.6	2.7	2.59–3.24
Fósforo	mmol/L	2.3	2.34	1.61–2.35
Sodio	mmol/L	143.9	144	136–154
Potasio	mmol/L	4.8	5	4–6
Cloro	mmol/L	106.4	106	98–115
Bicarbonato	mmol/L	25.2	21	22–27
Anión gap	mmol/L	16.8	22	9–31
DIF	mosm/kg	37.5	38	30–40
Osmolaridad	mmol/L	287.9	290	282–292

Espectrofotometría UV-visible Dirui CS-T240, reactivos dcL-SEKISUI, FMVZ, UNAM.
[a]Promedios
BUN: nitrógeno ureico en la sangre. AST: aspartato aminotransferasa. GDH: glutamato deshidrogenasa. GGT: gamma-glutamil transferasa. CK: creatina quinasa. DIF: diferencia entre iones fuertes.

Discusión

En este trabajo determinamos que el tratamiento con fosfatriclaben, administrado por vía intramuscular a ovinos a una concentración de 6 mg/kg, no mostró signos de dolor o inflamación en el sitio de inoculación del animal, ni hallazgos histopatológicos o bioquímicos que pudieran ser relacionados con alguna RAM. Anticipar el perfil de RAM permite implementar estrategias para reducir riesgos, manteniendo las propiedades farmacológicas favorables.[49] En humanos, están bien descritas las características clínicas, patrones de lesión hepática y criterios de diagnóstico de las lesiones hepáticas inducidas por fármacos.[17, 40] En animales, algunos diagnósticos de toxicidad hepatocelular como la del carpofeno en perros, se basa en hiperbilirrubinemia, aumentos en AST, ALT y ALP, junto con signos clínicos de ictericia, vómitos y anorexia.[40]

Las nefrotoxicidades por fármacos pueden presentarse como glomerulonefritis, degeneración tubular, nefritis intersticial, necrosis tubular proximal, e insuficiencia renal aguda.[21, 24, 25, 40, 50–52] Aminoglucósidos, AINEs y tetraciclinas suelen acumularse en los riñones, y causar nefrotoxicidad, aumentando las concentraciones séricas y exacerbando la toxicidad.[29, 53] La elevación de creatinina plasmática o del nitrógeno ureico en la sangre (BUN), debido a reducciones en la tasa de filtración glomerular, son una medida sugestiva de nefrotoxicidad;[25, 29, 35, 52] la medición de producción de orina y la osmolaridad, constituyen parte del diagnóstico.[29] También son comunes las reacciones locales en el sitio de inoculación (necrosis muscular, abscesos, inflamación, induración, dolor), así como hipersensibilidad (reacciones cutáneas, alteraciones de piel y mucosas).[29] La penicilina y sus derivados son causantes frecuentes de RAM cutáneas y anafilácticas.[54, 55] En Australia se reportaron reacciones graves en ovinos vacunados

In press

contra el ántrax: celulitis necrosante y abscesos en el sitio de inyección que progresaron a signos sistémicos graves y la muerte de algunos animales.[16] Otras RAM bien conocidas son la sequedad de boca por los antihistamínicos y la ototoxicidad por aminoglucósidos.[29]

En general, los antiparasitarios para rumiantes son relativamente seguros. Sin embargo, resulta ventajoso evaluar posibles RAM. El levamisol cuenta con reportes de anafilaxia, irritación local, temblores y parálisis.[41] El closantel puede generar signos nerviosos y dolor.[56] El TCBZ es altamente seguro. Las RAM presentadas en humanos son de corta duración y se limitan a dolor abdominal, dolor de cabeza, náuseas y fatiga,[57] atribuidas a la expulsión de helmintos muertos o moribundos del sistema hepatobiliar al tracto intestinal;[58−60] afirmación respaldada por estudios de ultrasonido que muestran conductos biliares intrahepáticos dilatados causados por una obstrucción biliar transitoria asociada con la expulsión de fasciolas.[61]

Hasta hoy (2025), no se ha informado sobre alteraciones en las pruebas de función hepática, función renal o en los índices hematológicos, atribuibles al TCBZ en ensayos clínicos en humanos; y no se ha observado en animales evidencia de toxicidad relacionada con la dosis.[61] Se infiere que al ser el fosfatriclaben un derivado del TCBZ, podría existir una equivalencia en el alto índice de seguridad que tiene el TCBZ.[62] En estudios previos, el fosfatriclaben mostró una alta eficacia fasciolicida, cercana al 100% en reducción de huevos y adultos de *F. hepatica*[11, 13] comparada con los mejores fasciolicidas comerciales incluyendo a su precursor, el TCBZ. El pH neutro, la alta solubilidad y la estabilidad acuosa del fosfatriclaben lo hacen conveniente para la administración parenteral, y hasta ahora, no se han observado signos de dolor del

animal en el sitio de inoculación, efectos secundarios, ni toxicidad,[11, 12] lo cual fue corroborado en este trabajo. Su aplicación intramuscular tiene las ventajas de facilitar la administración a grandes grupos de animales y requerir una dosis reducida, en comparación con el TCBZ (vía oral), manteniendo una alta actividad fasciolicida.[12] Este profármaco se encuentra bajo diferentes pruebas actuales y planificadas sobre evaluación farmacocinética, estabilidad, toxicidad y periodo de retiro que, en conjunto, definirán su potencial completo como alternativa fasciolicida para ovinos y bovinos.

Conclusiones

La seguridad clínica del TCBZ ha sido evidenciada constantemente. Y en este trabajo, se corroboró que el fosfatriclaben, siendo un derivado del TCBZ, no produjo signos de dolor o inflamación en el sitio de inoculación, ni hallazgos histopatológicos ni bioquímicos, que llevaran a interpretar alguna RAM causada por este parasiticida experimental, por lo que podemos estimar que sus características de seguridad son similares a las de su precursor, el TCBZ. Se recomienda continuar con estudios similares que confirmen la inocuidad de este compuesto.

Disponibilidad de datos

El conjunto de datos originales utilizados en esta investigación están depositados y disponibles para su descarga en el repositorio de SciELO Dataverse.

Agradecimientos

Se agradece a la Dra. Elizabeth Morales Salinas del Departamento de Patología, FMVZ-UNAM, por las fotografías proporcionadas.

In press

Declaración de financiamiento

Esta investigación fue financiada por la Universidad Nacional Autónoma de México (www.unam.mx), número de subvención PAPIITIT200422, otorgada a Ibarra Velarde. El financiador no tuvo papel alguno en el diseño del estudio, la recopilación y el análisis de datos, la decisión de publicar o la preparación del manuscrito; no obstante, ha sido enterado de todo ello, a través de informes de trabajo revisados y admitidos por él mismo.

Conflictos de interés

Los autores no tienen conflictos de interés que declarar con respecto a esta publicación.

Contribuciones de los autores

Conceptualización, investigación, metodología, administración del proyecto, validación: R Arias-García, F Ibarra-Velarde, Y Vera-Montenegro.

Curación de datos y análisis formal: R Arias-García.

Adquisición de financiamiento: F Ibarra-Velarde.

Recursos: F Ibarra-Velarde, M Flores-Ramos, A Hernández-Campos, G Leyva-Gómez.

Visualización y redacción-borrador original: R Arias-García.

Redacción-revisión y edición: R Arias-García, F Ibarra-Velarde, Y Vera-Montenegro.

In-press

Referencias

1. Taylor M, Coop R, Wall R. Veterinary Parasitology. 4th ed. West Sussex, UK: Wiley-Blackwell; 2016. pp. 84–90, 201–210. doi: 10.1002/9781119073680.
2. Elliott TP, Kelley JM, Rawlin G, Spithill TW. High prevalence of fasciolosis and evaluation of drug efficacy against *Fasciola hepatica* in dairy cattle in the Maffra and Bairnsdale districts of Gippsland, Victoria, Australia. Veterinary Parasitology. 2015; 209(1–2): 117–124. doi: 10.1016/j.vetpar.2015.02.014.
3. Mehmood K, ZhangH, Sabir AJ, Abbas RZ, Ijaz M, Durrani AZ, *et. al.* A review on epidemiology, global prevalence and economical losses of fasciolosis in ruminants. Microbial Pathogenesis. 2017; 109:253–262. doi: 10.1016/j.micpath.2017.06.006.
4. World Health Organization. Food borne trematode infection-fascioliasis. 2024. https://www.who.int/foodborne_trematode_infections/fascioliasis/en/
5. Centres for Disease Control and Prevention. Fasciola Biology. 2024. https://www.cdc.gov/parasites/fasciola/biology.html
6. Ashrafi K, Mas-Coma S. *Fasciola gigantica* transmission in the zoonotic fascioliasis endemic lowlands of Guilan, Iran: Experimental assessment. Veterinary Parasitology. 2014; 205(1–2):96–106. doi: 10.1016/j.vetpar.2014.07.017.
7. Savioli L, Chitsulo L, Montresor A. New opportunities for the control of fascioliasis. Bulletin of the World Health Organization. 1999;77(4):300. PMCID: PMC2557651.
8. Dalton JP, editor. Fasciolosis. 2a ed. Dublin, Irlanda: CABI Publishing Series; 2021. 519 pp.
9. Boray JC, Crowfoot PD, Strong MB, Allison JR, Schellenbaum M, von Orelli M, *et al.* Treatment of immature and mature *Fasciola hepatica* infections in sheep with

In press

triclabendazole. Veterinary Record. 1983;113(14):315–317. doi: 10.1136/vr.113.14.315.

10. Lindenberg M, Kopp S, Dressman JB. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutic. 2004;58(2):265–278. doi: 10.1016/j.ejpb.2004.03.001.
11. Flores M, Ibarra F, Jung H, Hernández A, Vera Y, Castillo R. Novel triclabendazole prodrug: a highly water soluble alternative for the treatment of fasciolosis. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2017;27(3):616–619. doi: 10.1016/j.bmcl.2016.12.004.
12. Arias GR, Vera MY, Flores RM, Castillo R, Hernández CA, Ibarra VF. Efficiency comparison of experimental fosfatriclaben with three commercial fasciolicides in experimentally infected sheep. Parasitology Research. 2020;119(8):2687–2693. doi: 10.1007/s00436-020-06705-4.
13. Flores RM, Leyva GG, Rojas CT, Cruz MI, Hernández CA, Vera MY, *et. al.* Fosfatriclaben, a prodrug of triclabendazole: Preparation, stability, and fasciolicidal activity of three new intramuscular formulations. Veterinary Parasitology. 2024; 327:110113. doi: 10.1016/j.vetpar.2024.110113.
14. Holloway K, Green T. Comités de farmacoterapia. Guía Práctica. Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud. 2003. 155 pp. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/69224/WHO_EDM_PAR_2004.1_spa.pdf?sequence=1

In-press

15. Brumbaugh GW. Adverse drug reactions and interactions in the horse. Veterinary Clinics of North America: Equine Practice. 2001;17(3):445–453. doi: 10.1016/S0749-0739(17)30044-5.
16. Maddison JE. Adverse drug reactions: Report of the Australian Veterinary Association Adverse Drug Reaction Subcommittee, 1994. Australian Veterinary Journal. 1996;73(4):132–136. doi: 10.1111/j.1751-0813.1996.tb10005.x.
17. Consolini AE, Ragone MI. Farmacodinamia general e interacciones medicamentosas. La Plata, Argentina: Ed. de la Universidad Nacional de La Plata EDULP. 2017.214 p. doi: 10.35537/10915/67056.
18. Sánchez-González MJ, Barbarroja-Escudero J, Antolín-Amérigo D, Rodríguez-Rodríguez M. Reacciones alérgicas a fármacos. Madrid, España: Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. 2013;11(29):1808–1818. doi: 10.1016/S0304-5412(13)70531-6.
19. Garbi MR, Pastor E, Garbi A, Guilhem D, Cañete R. Reacciones adversas en ensayos clínicos con nuevos fármacos conducidos en Brasil. Años 2000 y 2012. Revista Médica Electrónica. 2015;37(1):18–29.
20. Lynch SS. Eficacia y seguridad del fármaco. Mamual MSD, Merck & Co, Inc., Rahway, New Jersey; 2022. p. 4. https://www.msdmanuals.com/es-mx/professional/farmacología-clínica/conceptos-farmacoterapéuticos/eficacia-y-seguridad-del-fármaco
21. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. The Lancet. 2000;356(9237):1255–1259. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02799-9.

in press

22. Laurence DR, Carpenter JR. A Dictionary of Pharmacology and Allied Topics. 2nd ed. Ámsterdam, Netherlands: Elsevier; 1998. pp. 8–9.
23. Smith Marsh DE. Reacciones adversas a los fármacos. MANUAL MSD, Merck & Co, Inc., Rahway, New Jersey 2023. p. 5. https://www.msdmanuals.com/es-mx/professional/farmacología-clínica/reacciones-adversas-a-los-fármacos/reacciones-adversas-a-los-fármacos
24. Rieder MJ. Mechanisms of unpredictable adverse drug reactions. Drug Safety. 1994;11(3):196–212. doi: 10.2165/00002018-199411030-00005.
25. Davis LE, Scalley RD, Abbitt LE, Forney SD. Pharmacologic basis of adverse drug reactions. The Bovine Practitioner. 1977;(12):2–9. doi: 10.21423/bovine-vol1977no12p2-9.
26. Gobierno de México. Conceptos básicos de toxicología [PDF]. El Portal Único del Gobierno; 2024. p. 4. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/26572/conceptos.pdf
27. Uppal RP. Adverse drug reactions and interactions in veterinary practice. Intas Polivet. 2000;1(1):13–22. https://www.cabidigitallibrary.org/doi/pdf/10.5555/20053130986
28. Montané E, Santesmases J. Reacciones adversas a medicamentos. Medicina Clínica. 2020; 154(5):178–184. doi: 10.1016/j.medcli.2019.08.007.
29. Arunvikram K, Mohanty I, Sardar KK, Palai S, Sahoo G, Patra RC. Adverse drug reaction and toxicity caused by commonly used antimicrobials in canine practice. Veterinary World. 2014;7(5):299–305. doi: 10.14202/vetworld.2014.299–305.

in press

30. Servicio Nacional de Sanidad, Inocuidad y Calidad Agroalimentaria. Criterios de funcionamiento de métodos analíticos. 2016. p. 31. https://www.gob.mx/senasica/documentos/criterios-para-el-funcionamiento-aplicacion-e-interpretacion-de-metodos-analiticos?state=published
31. Servicio Nacional de Sanidad, Inocuidad y Calidad Agroalimentaria. Programa nacional de control y monitoreo de residuos tóxicos en bienes de origen animal, recursos acuícolas y pesqueros 2017 y resultados del 2016 [PDF]. 2017. p. 22. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/265356/Programa_Nacional_de_Control_y_Monitoreo_de_Residuos_T_xicos_2017.pdf
32. Arrieta D, Comerma Steffensen S, Zerpa H. Adverse drug interactions in bovine. En: Salomon J, Romero R, Arias M, Diaz H, editors. XXIX Workshop on Beef Cattle. Maracay, Venezuela: Universidad Central de Venezuela; 2015. pp. 1–20. https://www.researchgate.net/publication/330508091_ADVERSE_DRUG_INTERACTIONS_IN_BOVINE
33. Cano A, Cifuentes LM, Amariles PJ. Toxicidad hepática causada por medicamentos: revisión estructurada. Revista Colombiana de Gastroenterología. 2017;32(4):337–348. doi: 10.22516/25007440.177.
34. Calderón C, Guzmán G, Sarmiento J, Gómez D, Joya A, Ríos L, *et al.* Nefrotoxicidad inducida por medicamentos. Médicas UIS. 2011;24(1):65–85. https://revistas.uis.edu.co/index.php/revistamedicasuis/article/view/2583/2905
35. Davis JL. Recognizing and treating adverse drug reactions (Proceedings). NJ, USA: dvm 360; 2011. pp. 1–12. https://www.dvm360.com/view/recognizing-and-treating-adverse-drug-reactions-proceedings-0

In press

36. Martín-Jiménez T. Farmacocinética I: absorción y distribución/metabolismo, excreción y modelos farmacocinéticos. En: LM Botana, T Martín-Jiménez, MF Landoni, editores. Farmacología y Terapéutica Veterinaria. Madrid, España: McGraw-Hill; 2002. pp. 3–4, 33.
37. Castell JV. El metabolismo de fármacos, generación de metabolitos reactivos y su papel en el origen de las reacciones inmunológicas a fármacos. Valencia, España: Universidad de Valencia. 2018;95–123. http://www.uv.es/jcastell/Metabolismo_de_farmacos.pdf
38. Patel M, Taskar KS, Zamek-Gliszczynski MJ. Importance of hepatic transporters in clinical disposition of drugs and their metabolites. The Journal of Clinical Pharmacology. 2016;56(S7);S23–39. doi: 10.1002/jcph.671.
39. Anadón Navarro A. Interacciones medicamentosas adversas en medicina veterinaria. En: Guía de Productos Zoosanitarios. 5a. ed. Madrid, España: Veterindustria. 1994. pp. 1247–1279.
40. Liu L, Liu X. Contributions of drug transporters to blood-brain barriers. En: X Liu y G Pan, editores. Drug transporters in drug disposition, effects and toxicity. Advances in Experimental Medicine and Biology. 2019;1141:407–466 p. doi: 10.1007/978-981-13-7647-4_9.
41. Paul JW. Clinical considerations regarding drug interactions in the bovine patient. The Bovine Practitioner. 1977;(12):9–14. doi: 10.21423/bovine-vol1977no12p9-14.
42. Servicio Nacional de Sanidad, Inocuidad y Calidad Agroalimentaria. Manual de Procedimientos para el Sacrificio Humanitario y la Disposición Sanitaria en Emergencias Zoosanitarias. 2011. 37 pp.

In press

https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/483431/Manual_de_procedimientos_para_el_sacrificio_humanitario_y_la_disposici_n....pdf

43. Comité de las Américas de Medicamentos Veterinarios. XX Seminario sobre Armonización del Registro y Control de Medicamentos Veterinarios. Ottawa, Canadá: CAMEVET-OIE; 2014. 66 p.
44. Palma C, Godoy C, Arboix M, Pérez R. Determinación de residuos de abamectina-triclabendazol en tejidos bovinos. Archivos de Medicina Veterinaria. 2006;38(3):265–271.doi: 10.4067/s0301-732x2006000300011.
45. Russell WMS, Burch RL. The Sources, Incidence, and Removal of Inhumanity. En. The Principles of Humane Experimental Technique. Wheathampstead, UK: The Universities Federation for Animal Welfare. 1992; pp. 64–146.
46. Scientific Committees G. Three Rs Principle (in Animal Experimentation). Comisión Europea. 2024. https://ec.europa.eu/health/opinions/es/primates-no-humanos/glosario/pqrs/principio-tres-erres.htm
47. Kramer M, Font E. Reducing sample size in experiments with animals: historical controls and related strategies. Biological Reviews. 2017;92(1):431–445. doi: 10.1111/brv.12237.
48. Centro Nacional de Servicios de Diagnóstico en Salud. Catálogo de Servicios [PDF]. 2022. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/706971/C001-8_Cat_logo_de_Servicios_.pdf
49. Sutherland JJ, Yonchev D, Fekete A, Urban L. A preclinical secondary pharmacology resource illuminates target-adverse drug reaction associations of

In press

marketed drugs. Nature Communications. 2023;14:4323. doi: 10.1038/s41467-023-40064-9.

50. Brown SA, Garry FB. Comparison of serum and renal gentamicin concentrations with fractional urinary excretion tests as indicators of nephrotoxicity. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 1988;11(4):330–337. doi: 10.1111/j.1365-2885.1988.tb00192.x.
51. Hsu H W, Ahrens FA. Drug interactions and adverse drug reactions. En: HW Hsu, editor. Handbook of Veterinary Pharmacology. Iowa, US: Wiley-Blackwell; 2008. pp. 461–470.
52. McDuffie JE, Gao J, Ma J, la D, Bittner A, Sonee M, *et al.* Novel genomic biomarkers for acute gentamicin nephrotoxicity in dog. Open Journal of Molecular and Integrative Physiology. 2013;3(3):125–133. doi: 10.4236/ojmip.2013.33018.
53. Velasco A, Velasco M. Reacciones adversas medicamentosas (RAM). Anales de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid. 2018;55:243–267. https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7141899
54. Miller WH, Griffin CE, Campbell KL. Bacterial skin diseases. En: WH Miller, CE Griffin, KL Campbell, editors. Muller and Kirk's small animal dermatology. 7th ed. St. Louis, Missouri, US: Elsevier; 2012. pp. 191–192.
55. Voie KL, Lucas BE, Schaeffer D, Kim D, Campbell KL, Lavergne SN. The effect of 'allergenic' and 'nonallergenic' antibiotics on dog keratinocyte viability *in vitro*. Veterinary Dermatology. 2013;24(5):501-e119. doi: 10.1111/vde.12060.

In press

56. Mancilla MG, Torres JFJ, Ayala Burgos AJ. Dosis, excesos y reacciones adversas del closantel en ovinos y caprinos en México. Bioagrociencias. 2022;15(1):39–46. doi: 10.56369/BAC.4255.
57. Villegas F, Angles R, Barrientos R, Barrios G, Valero MA, Hamed K, *et. al*. Administration of triclabendazole is safe and effective in controlling fascioliasis in an endemic community of the Bolivian altiplano. PLOS Neglected Tropical Diseases. 2012;6(8):e1720. doi: 10.1371/journal.pntd.0001720.
58. Lecaillon JB, Godbillon J, Campestrini J, Naquira C, Miranda L, Pacheco R, *et. al.* Effect of food on the bioavailability of triclabendazole in patients with fascioliasis. British Journal of Clinical Pharmacology. 1998;45(6):601–604. doi: 10.1046/j.1365-2125.1998.00725.x.
59. El-Karaksy H, Hassanein B, Okasha S, Behairy B, Gadallah I. Human fascioliasis in Egyptian children: successful treatment with triclabendazole. Journal of Tropical Pediatrics. 1999;45(3):135–138. doi: 10.1093/tropej/45.3.135.
60. Apt W, Aguilera X, Vega F, Miranda C, Zulantay I, Perez C, *et al.* Treatment of human chronic fascioliasis with triclabendazole: drug efficacy and serologic response. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 1995;52(6):532–535. doi: 10.4269/ajtmh.1995.52.532.
61. McCarthy JS, Moore TA. Drugs for helminths. En: JE Bennett , R Dolin R, MJ Blaser, editores. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. Vol. 1. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier; 2015. pp. 519–527. doi: 10.1016/B978-1-4557-4801-3.00042-4.

In press

62. Wolff K, Eckert J, Schneiter G, Lutz H. Efficacy of triclabendazole against *Fasciola hepatica* in sheep and goats. Veterinary Parasitology. 1983;13(2):145–150. doi: 10.1016/0304-4017(83)90074-2.

In-press