

24.
24

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Estudios Superiores CUAUTITLAN

EFECTO DEL NITROSCANATE EN DOSIS DIFERIDAS SOBRE LA
LARVA 2 SOMATICA DE Toxocara canis EN RATONES BLANCOS

T E S I S

Que para obtener el Título de
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA
P r e s e n t a

HERIBERTO JOSE CARMONA BAUTISTA

Asesor: M.V.Z. Pablo Martinez Labat

1984



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.

C O N T E N I D O

I.-	RESUMEN -----	1
II.-	INTRODUCCION -----	4
III.-	OBJETIVOS -----	26
IV.-	MATERIAL Y METODOS -----	28
V.-	RESULTADOS -----	34
VI.-	DISCUSION -----	41
VII.-	CONCLUSIONES -----	45
VIII.-	SUGERENCIAS -----	47
IX.-	BIBLIOGRAFIA -----	50

RESUMEN

Se realizó el presente trabajo para demostrar la eficacia del nitroscanate micronizado (Lopato1) sobre la larva 2 (L2) - somática de Toxocara canis, en ratones inoculados artificialmente.

Se utilizaron 5 grupos de 10 ratones cada uno, en los que figuraban 2 grupos como lotes testigos uno inicial y otro final, los otros 3 lotes fueron los que recibieron un tratamiento en dosis diferidas de 25 mgs/kg. de peso del lopato1, por un período de 15 días para los lotes 3 y 4 y de 20 días para el lote 5 todos ellos con diferentes intervalos.

El lote 3: 15 días post-inoculación, recibió 3 tratamientos con intervalos de 5 días entre cada uno, para el lote 4; fueron 5 tratamientos con intervalo de 3 días y para el lote 5 10 tratamientos con intervalo de 2 días.

Se dejaron pasar 15 días post-tratamiento, para que se produjera la eliminación de las larvas muertas, por mecanismos inmunológicos del organismo (21) y de esta manera se obtuvieron resultados lo más reales posibles.

Al final de este lapso se procedió al sacrificio de los ratones para extraer cerebro, pulmones, corazón, hígado, riñones, bazo, y músculo esquelético, sometiéndolos a una digestión artificial con jugo gástrico por un período de 24 hrs. a una temperatura de 38°C.

Posteriormente fué evaluada dicha digestión, observandose microscópicamente el sedimento de los órganos digeridos de manera individual, encontrándose mayormente afectados en este ex perimento a: Cerebro, músculo y pulmones, tanto en evaluación de los lotes testigos como de los lotes tratados.

Finalmente los resultados fueron analizados estadística-- mente (análisis de varianza) encontrándose que los resultados fueron estadísticamente significativos.

INTRODUCCION

La convivencia del hombre con las diferentes especies animales se da desde tiempos muy antiguos, siempre bajo diferentes circunstancias tales como: Trabajo, sustento familiar, compañía, guardia y protección, ornato, caza, etc.

En las diferentes especies, bovina, ovina, caprina, suina y aves, uno de los aspectos principales a considerar es el zootécnico y dentro del área de sanidad no excluimos los padecimientos infecciosos de naturaleza variada, ya que por la interacción de estos agentes infecciosos con los hospederos, provoca ciertas alteraciones de las que el hombre obtiene una mayor ó menor reutilizabilidad por este y otros factores en la explotación de las especies antes mencionadas.

Dentro de las especies menores, destaca la familia canídea, cuya relación es más constante y apegada con el ser humano y por lo tanto existe un mayor interés en cuanto a la transmisión de las diferentes enfermedades de carácter zoonótico - de etiología tanto bacteriana, viral ó parasitaria, que estos padecen y que en forma superficial representamos en el cuadro # 1.

CUADRO # 1

PRESENTACION DE ALGUNAS DE LAS
PRINCIPALES ZONOSIS EN EL PERRO

NOMBRE	ETIOLOGIA	EDAD DE PRESENTACION	TRANSMISION
BRUCELOSIS	<u>Brucela canis</u>	Toda edad	-Congénita -Venerea -Ingestion de materia infectada.
TUBERCULOSIS	<u>Mycobacterium tuberculosis</u> tipo bovino y hum.	Toda edad más en machos que hembras	-Secreciones. -Material infectado por animales enfermos
LEPTOSPIROSIS	<u>Leptospira canicola</u> <u>L. icterohaemorrhagiae</u>	Toda edad más en machos	-Contacto con orina. -Materia infectada con orina.
RABIA	virus (fam. Rhabdoviridae)	Cualquier edad	-Mordedura. -Aerosol. -Oral.
MICOSIS	<u>Trichophyton mentagrophytes</u>	Toda edad	-Contacto directo. -Material ó utensilios contaminados.
DIPILIDIASIS	Dipylidium caninum	Jovenes	-Huesped intermediario: consumo de pulgas.
ANCILOSTOMIASIS	<u>Ancylostoma caninum</u>	Jovenes	-Oral. -Calostro. -Piel.

Dentro de las enfermedades zoonóticas de etiología parasitaria, tenemos la toxocariasis que describiremos en forma más profunda, ya que es objeto del presente trabajo.

El agente etiológico de la toxocariasis es Toxocara canis (Werner 1782) (3), que tiene como hospederos naturales a perros, zorros y otros canideos (3,13), existiendo otros hospederos denominados parátenicos dentro de los que figuran los propios canideos adultos, otros mamíferos, las aves y algunos invertebrados (2,5), se incluye también al hombre y en él se conoce la enfermedad con el nombre de "Síndrome de Larva Migrans Visceral" (LMV), que se da como consecuencia de una migración errática de la larva somática (L₂) a los diferentes órganos tales como, cerebro, riñones, pulmones, etc. de dichos hospederos parátenicos (5), existiendo una mayor frecuencia de presentación en niños (1,3,9,15).

La frecuencia del parásito adulto se ha reportado en diferentes países con un rango entre el 2.5% y el 93%, dándose el mayor grado de presentación en cachorros de menos de 6 meses de edad (9). En México, por estudios realizados se encontró que de un 97.5% de perros parasitados por diversos géneros, el 93% tenían Toxocara canis y la edad de estos fue aproximadamente 6 semanas (22), por lo consiguiente este agente parasitario figura como el más frecuente en relación a los demás parásitos.

Su localización como parásito adulto es en el intestino delgado de los hospederos y accidentalmente en estómago, por

lo que es frecuente encontrarlos en vómito de perros infestados (1), que es de un color blanquesino, con una longitud promedio en el macho de 10 cms., en el caso de la hembra es de 18 cms., ambos poseen en la parte anterior alas cervicales dorsales inclinadas (1,9,12), además de poseer tres labios, una región esofágica que constituye menos de la tercera parte de su cuerpo; En la región posterior el ano (12), terminando la hembra en punta roma, el macho con alas caudales, un par de espículas, curvado y un apéndice digitiforme (1,9).

Ahora bien para la presentación de esta enfermedad debemos tomar en consideración algunos aspectos ó factores epizootiológicos que favorecen su desarrollo, distribución y grado de infectividad, tales como: Ingestión de alimento contaminado, coprofagia (ingestión de materia fecal), agua contaminada, contacto con sitios donde han sido adheridos los huevos, ingestión de vómito de otros perros infestados, lamer los pezones de la madre contaminados por los animales lactantes; Todos estos factores influyen en forma directa al contagio de la toxocariasis, aunque tambien deben tomarse en cuenta algunos aspectos mecánicos que en forma secundaria ayudan a diseminar aún más la enfermedad tales como: Calzado, escobas ó utensilios -- contaminados, al igual que algunos aspectos generales ambientales que comprende, perrerías oscuras, lugares demasiado sombreados (mayor humedad), encharcamientos, etc. en donde pueden estar presentes los huevos del parásito (1), que son resistentes a cambios de temperatura aunque estos sean extremos y cuyo desarrollo de la larva (L₂) requiere de un tiempo promedio

de 15 días a temperatura favorable de 20 °C (2), con una adecuada concentración de oxígeno y una humedad relativa del 75% (3)

El ciclo biológico es directo y son extremadamente complejas las relaciones entre el parásito y sus diversos hospederos (3,9), por lo que hay que tomar en cuenta si se trata de un animal joven, adulto, hembra gestante ú hospedero paraténico (9).

Los cachorros se infestan por vía oral con huevos de Toxocara canis que contienen la L2, que eclosionan en el intestino para que despues de su liberación ésta penetre a los vasos linfáticos, posteriormente pasa a capilares venosos y de ahí a vena porta llegando al hígado, despues a corazón y pulmones de donde migra hacia la glotis, para que estas sean deglutidas y lleguen nuevamente al intestino para completar su desarrollo a parásito adulto (4,5).

Es importante mencionar que el período de prepatencia -- comprende una muda a L3 llevada a cabo en los pulmones aroximadamente a los 5 días post-infección y otra muda a L4 hacia el día 10, para que posteriormente entre los días 19 y 27 -- post-infección sufran una última muda hacia el parásito adulto pero en el intestino é iniciar la eliminación de huevos a las 4 ó 5 semanas (1,3).

El animal adulto, generalmente mayor de 6 meses de edad -

se parasita en forma diferente, adquiriendo los huevos larvados lamiendo a otro perro infestado ó por ingestión de un hospedero paraténico, que alberga la larva en forma enquistada - en sus diferentes órganos. Estas larvas infectantes al ser liberadas van a llegar a pulmones, pero en lugar de seguir la vía broncotraqueal y llegar a la glotis, se dirigen por vena pulmonar a corazón, (2) de ahí se distribuyen por todo el -- cuerpo, llegando principalmente a músculo estriado, hígado, - pulmones y otros órganos, dando lugar a una migración de tipo somático (2,3,13).

Para la infestación prenatal de cachorros, se toma en consideración la posible infestación de las hembras, mediante la forma descrita para animales adultos en donde la larva tiende a estar enquistada en los diferentes órganos de las mismas y se cree que ellas son liberadas por la intervención de ciertos mecanismos hormonales propios de la gestación (3), que la reactivan y hacen que migre por vías placentaria al hígado del feto (2,3,5), aunque es posible que también exista infesta---ción por medio de la leche (9).

Este tipo de infestación ocurre en el último tercio de la gestación (aprox. en el día 34 a 42)(3,5,13), y hacia el final de la misma se realiza una segunda muda a L₃ en el hígado del feto, para que de esta forma 1 semana después del nacimiento - las larvas se localicen en pulmones y tráquea, para que de esta manera sean deglutidos, pasando al intestino completando su ciclo evolutivo mediante la transformación a parásito adulto - (2,3,9,13).

En el caso de hospederos paraténicos, entre los que se incluye al humano, el ciclo biológico no llega a su término tal como sucede en los hospederos naturales, ya que estos al ingerir los huevos larvados pasan al intestino liberando la L2, - la cual migra a travez de la pared intestinal y se propaga por vía linfática, sangre y espacios tisulares a los diferentes - órganos tales como, hígado, cerebro, retina, etc. (12,14) observando una predilección de la larva por el tejido nervioso y de ahí el porque de su localización en los órganos antes -- mencionados (cerebro,retina)(12).

Despues de esta migración la larva ocasiona hemorragias y necrosis en dichos órganos y consecuentemente una reacción celular inflamatoria dando lugar a un enquistamiento de la larva, de donde raramente son activadas para seguir su ruta normal de migración ya que en la mayoría de las veces aunque la larva puede vivir por lapsos de 1 a 2 años muere, por lo que se desarrolla una reacción fibrosa, favoreciendo de esta manera una recuperación (9,12).

Dentro de las manifestaciones clínicas en hospederos normales infestados por este parásito es muy variada y en cierta forma se ve influenciada por factores como, edad del animal, - grado de infestación y mecanismo de infestación con los huevos de Toxocara canis.

Asi tenemos que en cachorros infestados prenatalmente ó de edad temprana, varía desde la presentación de mortinatos, muerte de cachorros despues del nacimiento, diarreas mucoides, de-

-caimiento, adelgazamiento con un abultamiento de cavidad abdominal, vómito que algunas veces se acompaña con la eliminación de parásitos, anemia y ocasionalmente ataques epileptiformes, problemas neumónicos dados ya sea por la migración larvaria pulmonar ó por complicaciones bacterianas y consecuentemente puede sobrevenir la muerte por estas causas y en otros casos a consecuencia de obstrucciones intestinales en invasiones masivas por este parásito (2,3,5,13,15).

Los animales adultos párasitados suelen ser asintomáticos ó tener manifestaciones menos severas (2,3) y algunas veces como únicos indicios de la enfermedad, presentan diarreas y emaciación marcada (5).

En los hospederos paraténicos la enfermedad es conocida bajo el nombre de LMV (1,2,3,4,5,6,8,11,13,15,20,21,22,23) y que además tiene como sinonimias: Weingarten's disease, síndrome de Loeffler, pseudoleucemia eosinofílica, eosinofilia tropical, eosinofilia familiar y eosinofilia sintomática (3,5).

El agente etiológico descrito en la mayoría de las investigaciones es Toxocara canis, aunque tambien se mencionan otros agentes como: T. cati, T. leonina, Capillaria hepatica, Ancilostoma spp., Ascaris summ, algunos espiruroideos y Dirofilaria spp.(4).

El nombre de LMV fué propuesto por Beaver (1952), quien identificó por primera vez a la larva en el hígado de uno de sus pacientes (2,4,8,9) y además fué capaz de reproducir la

enfermedad en forma experimental para la observación de la --
sintomatología durante la migración de la larva (4).

El grado de presentación es mucho mayor en niños de 1 a 5 años de edad (2,8,9,20) por la razón de que estos ingieren -- polvo, tierra (2,4,11,19) ó por apetito pervertido (pica)(8,9, 12). Cabe también pensar en la intervención de factores de inmunidad por parte de estos hacia la larva, ya que no son del todo competentes como en las personas adultas.

Las vías de transmisión hacia las personas adultas no va-- ría en gran proporción, ya que solo se contemplarían aspectos de higiene personal, contaminación de utensilios tanto de uso personal como para el hogar en general, contaminación de pi-- sos y paredes por parte de perros infestados, también se toma en cuenta la contaminación de productos cultivables como le-- chuga y rabanos en áreas contaminadas con heces de perro (11, 12).

La enfermedad es caracterizada por una gran variedad de -- manifestaciones, que pueden ir desde un estado asintomático - con moderada eosinofilia, a manifestaciones clínicas fulminantes (6) dependiendo principalmente de la localización final - de la larva (2), número de huevos larvados ingeridos, frecuencia de reinfección, modelo de migración larvaria é intensidad de la respuesta inmune por el hospedador (6,9).

Se involucra dentro del efecto patógeno una acción traumática y otra histofaga, provocados por movimientos de desplazamiento y por destrucción de células por la larva respectiva--

-mente. El huevo larvado en el intestino previa ingestión, sufre la eclosión de la larva, la cual migra por el torrente circulatorio (vena porta) al hígado y por medio del sistema venoso se distribuye hacia los pulmones y a los diferentes órganos (2,9,21) provocando la aparición de un proceso granulomatoso alrededor de la larva (2,3), siendo de mayor cuidado cuando estas reacciones se dan en cerebro, donde el paciente manifiesta desde convulsiones, dolor de cabeza, incoordinación muscular, coma y hasta la muerte(9).

El síndrome de LMV, está caracterizado por la presentación de fiebre intermitente, tos, ronquera, infiltración pulmonar, hepatomegalia, esplenomegalia, leucocitosis, eosinofilia, elevación de los títulos de isohemoaglutininas anti-A y anti-B ó hiperglobulinemia (3,4,5,8,9,11,20,21,23). Todo esto generalmente ocurre con mayor frecuencia en niños y en los que se involucran además además erupciones cutáneas en piernas, tronco y región glútea (9), acompañándose de urticaria y prurito, y la muerte puede sobrevenir por invasión extensiva ya sea del cerebro ó del miocardio (2,4,9).

Además de la descripción de LMV, existe otra presentación de tipo ocular y que se denomina "Larva Migrans Ocular (LMO) y que es descrita en forma separada, ya que dicho síndrome ocurre en ausencia de manifestaciones sintomatológicas de LMV (9).

Wilder (1950), diagnosticó por primera vez un caso de LMO, ya que anteriormente estos fueron confundidos en su ma--

-yor parte con retinoblastomas (2,21) y que aparecen como una elevación blanca en forma discoidal, aunque tambien puede ser de forma irregular (12).

Para su estudio la LMO se divide en dos tipos de manifestaciones oculares.

- 1.- Endoftalmitis difusa con pseudoglioma, manifestada en -- los tejidos de mayor sensibilidad y menor resistencia -- (niños de edad preescolar).

- 2.- Granuloma corioretineal, localizado ya sea en el polo -- posterior ó periferia, manifestandose en tejidos poco sensibles y de una mayor resistencia. (4,9,20,21).

Las probables vías de acceso de la larva en dichas invasiones oculares, se cree que pueden ser por la circulación retineal ó por vía ciliar (12) y una vez en el ojo esta provoca lesiones como, ciclitis, retinitis, coroiditis y neuritis optica (21), siendo estas complicaciones de caracter unilateral y de mayor presentación en personas adultas y jovenes de mayor edad que los que presentan LMV y cuyas manifestaciones -- sintomatológicas principales comprende una disminución de la agudeza visual, estrabismo, dolor de cabeza ó del globo ocular, persistencia de eosinofilia y hepatomegalia (4,9,12,20).

Es realmente de verdadera importancia en humanos el realizar un diagnóstico acertado, ya que existen gran variedad -

-de pruebas serológicas pero no todas ellas son altamente con-
fiables, aunque en la prueba de ELISA se reporta una sensibi-
lidad de 78% y una especificidad de 92% (4,6,7,8,11,20,21).

Aunque pruebas como la de Ouchterlony y antígeno-ES (ex-
cretor secretor), son consideradas también de gran valor en -
el diagnóstico de LMV (6,19), estando en duda algunas otras -
pruebas serológicas.

Para el diagnóstico de LMO podríamos utilizar las pruebas
serológicas descritas para LMV y también basándonos en la his-
toria clínica ó manifestaciones sintomatológicas, pero tam-
bien se menciona la manera de identificación de la larva de -
Toxocara canis mediante cortes histológicos de un ojo enuclea-
do (12).

En cuanto a lo que se refiere al diagnóstico de la toxo-
cariasis en los hospederos naturales (perro principalmente) -
este se basa en el examen coprológico mediante la utilización
de la técnica de flotación y también en base a característi-
cas clínicas, aunque es difícil ya que muchas veces puede con-
fundirse con otros padecimientos y por ello nos podemos anegar
a la observación directa de las heces ó vómitos de los perros
infestados, donde pueden estar presentes los parásitos adul-
tos (1,3,4,13).

Ahora bien de acuerdo a la descripción total de la enfer-
medad es importante valorar el alto riesgo que ésta represen-
ta para la salud pública, por lo que habrían de ser tomadas -

-algunas medidas de prevención hacia la misma y de esta manera ejercer un control de la enfermedad tanto en los animales como en el humano. Aunque para ello debemos tomar en consideración que existen ciertos desacuerdos en cuanto al planteamiento de los puntos de prevención, pero que a continuación mencionamos los más importantes.

- 1.- Exámenes coprológicos periódicos a perros, especialmente entre las 2 y 4 semanas de edad.
- 2.- Evitar que perros y gatos concurren a lugares donde juegan los niños, ya que estos pueden contaminar los lugares mencionados.
- 3.- Informar a los propietarios de perros y gatos sobre los riesgos de esta parasitosis.
- 4.- Esterilizar lugares contaminados con huevos de Toxocara canis mediante vapor ó fuego.
- 5.- Poner en vigencia las disposiciones de orden municipal, que prohíben dejar perros sueltos en la vía pública.
- 6.- Desecho diario del excremento de los animales.
- 7.- Desparasitación de verras destinadas a la reproducción.
- 8.- Control de hospederos parásitos. (roedores, zorra, oveja

lombris de tierra, cucarachas, gallinas, etc)

- 9.- Tratamiento rutinario, puesto en marcha desde las 2 semanas de edad independientemente del resultado del analisis fecal y repetir el tratamiento si se considera necesario.
- 10.- Evitar el hacinamiento de perros, ya que esto favorece la diseminación de la enfermedad.
- 11.- Cubrir con paja el área de parto, la cual debe ser removida y quemada periodicamente para evitar la contaminación del área. (2,3,5,10,11,12)

Con respecto a los diferentes tratamientos para la toxocarriasis, podemos decir que han sido utilizados gran variedad de productos antihelminticos que actuan de diferentes formas contra el agente causal de la enfermedad y que a continuación mencionamos:

T I A B E N D A Z O L

Este medicamento es poco confiable ya que el efecto sobre Toxocara canis es limitado, pero se ha observado notable mejora en cuanto a ciertas manifestaciones clínicas de LMV y LMO. Las dosis utilizadas son de 15 a 25 mgs/kg. de peso, por 6 y 4 días respectivamente (4,9,12).

F E N B E N D A Z O L

Este producto actúa generalmente en músculo esquelético -

destruyendo las larvas con la utilización de una dosis de 20 mgs/kg. de peso por 5 días (9).

D I E T I L C A R B A M A Z I N A

A la utilización de este fármaco los resultados han sido de cierta manera satisfactorios, ya que se ha notado mejoría en cuanto a ciertas manifestaciones clínicas de hospederos naturales y que comprende, fiebre, tos, malestar general y hepatomegalia.

La duración del tratamiento es desde luego prolongado de un período de 3 semanas mínimo con una dosis que va desde 50 mgs. por kg. de peso 4 veces al día, observandose el efecto en una reducción considerable de larvas en el hígado de ratones en experimentación (4,9).

C O R T I C O S T E R O I D E S

La utilización de estos generalmente es en problemas inflamatorios oculares, pero en tales casos puede ocasionar daños en retina. También es satisfactorio el efecto que este tiene en problemas de músculo esquelético y pulmón, desde luego en las dosis requeridas en cuanto al peso del animal (9,12).

Además han sido utilizados otros fármacos como: Adinato - de piperazina en dosis de 3 gra/kg. de peso y Mebendazol en dosis de 22 mgs/kg. de peso; Y en estos ó algunos otros fármacos los efectos son demasiado inciertos.

En forma relativamente reciente ha salido al mercado un principio activo denominado NITROSCANATE, fármaco antihelmíntico de amplio espectro y el cual describiremos en forma más profunda ya que es objeto del presente trabajo; cuyo nombre comercial es LOPATOL, expedido por los laboratorios CIBA-GEIGY y cuya fórmula química es: 4 ISOTIOCIANO-NITRODIFENILETER-MICRONIZADO.

CARACTERISTICAS Y PROPIEDADES:

La sustancia activa es un polvo cristalino de color -- ocre, practicamente inodoro, insoluble en agua pero soluble en disolventes orgánicos. Tiene una excelente estabilidad, por lo que se puede almacenar por períodos prolongados hasta de 3 -- años sin que su efectividad sea alterada.

Este puede ser administrado a cachorros jóvenes y perras preñadas, ya que su grado de toxicidad es realmente bajo y la vía de administración es oral y su presentación es en tabletas de 500 mgs.

Su eficacia antihelmíntica abarca los siguientes parásitos:

NEMATODOS

- Toxocara canis (adulte).
- Toxascaris leonina.
- Ancylostoma caninum
- Uncinaria stenocephala.

CESTODOS

- Taenia ovis.
- Taenia hydatigena.
- Taenia pisiformis.
- Dipylidium caninum.
- Echinococcus granulosus.

La dosificación recomendada en perros infestados por estos parásitos es como sigue: 1 comprimido/10 kgs. de peso vivo (50 mgs/kg) en una sola dosis, recomendada para infestación por nematodos y Cestodos.

Y para Echinococcus granulosus se utiliza 1 comprimido/5 kgs. de peso vivo, dos veces con intervalo de 48 hrs.

TOXICIDAD Y TOLERANCIA

DL (50), Por vía oral en ratas ----- 3,503 mgs/kg.

DL (50), Por vía dérmica en ratas -- mayor de 3,130 mgs/kg.

DL (50), Por vía intraperitoneal en ratas -- 2,554 mgs/kg.

DL (50), Por vía oral en conejos ---- mayor de 10,000 mgs/kg.

DL (50), Por vía oral en ratones ----- 3,177 mgs/kg.

(3)

La efectividad del producto se ha probado en perros Greyhounds infestados naturalmente y cuyos resultados se muestran en la siguiente tabla.

T A B L A 1

Especies	Numero de perros	Conteo de huevos antes del trat. me dia \pm Desv.St.	Conteo de huevos despues del trat. media \pm Desviación Standart.	Eficacia
<u>A. caninum</u>	28	897-1144	0.5-2.8	99.9
<u>T. canis</u>	12	1555-2264	5 16.6	99.6
<u>T. leonina</u>	11	1440-2323	0 0	100
<u>T. vulpis</u>	17	332-391	178 285	52.1

J.C. Boray 1979.

(folleto informativo CIBA GEIGY, 9)

T A B L A II

Eficacia del nitroscanate contra cestodos inmaduros de 28 días de edad, en perros artificialmente infestados.

Especies	Dosis mg/kg. perros	Num. de perros	N- de gusanos a la necropsia de media \pm Desv. standart.		Reducción de gusanos en %.	Perros libres de gusanos en %.
	25	26	0.46	1.3	87.2	84.6
<u>T. hydati</u>	33	6	0	0	100	100
<u>gena</u>	50	41	0.05	0.3	98.6	97.6
	75	10	0	0	100	100
	100	10	0	0	100	100
	control	58	3.62	2.4	--	5.2
<u>T. pisi-</u>	50	24	0.04	0.2	98.9	95.8
<u>formis</u>	control	11	3.8	2.8	--	9.0
<u>T. ovis</u>	25	9	1.67	2.5	85.6	66.6
	33	9	1.56	2.3	86.5	55.6
	50	9	0.22	0.7	98	88.8
	control	9	+11.56	9.4	--	11.1
<u>E. granu-</u>	25	10	750	1198	75.2	10
<u>losus</u>	50	20	438	802	85.5	15
	75	10	1025	1796	66.1	10
	2x100	10	337	1066	88.8	90
	200	10	104	90	96.5	20
	2x200	10	4	7	99.9	70

+algunos gusanos con desarrollo retardado.

J.C. Boray 1979.

Haciendo una valoración de los datos porcentuales obtenidos en las tablas anteriores 1 y 2 podemos observar el grado de eficacia del nitroscanate, tanto para nematodos como para cestodos inmaduros respectivamente.

En la tabla 1, se muestra que para los nematodos de los géneros T. canis, T. leonina, A. caninum, el grado de eficacia esta comprendido entre un 99.6% y 100% aunque para T. vulpis el efecto de este medicamento no fué considerado dentro de lo aceptable.

Ahora bien con respecto a la tabla 2, se muestra la eficacia sobre cestodos inmaduros, en donde para T. hydatigena fué un 98.6% efectivo con la utilización de una dosis de 50 mgs. por kg. de peso, para T. pisiformis con la misma dosis anterior la reducción de gusanos fué de un 98.9% mientras que para T. ovis fué de un 98%.

Para E. granulosus los resultados tambien fueron aceptables utilizando una dosis de 200 mgs/kg. de peso una sola vez ó dos veces la misma dosis.

Tambien se reportan efectos del nitroscanate sobre D. caninum y U. stenocephala, utilizando dosis de 33, 50, 75 y 100 mgs/kg. de peso con resultados casi del 100% para D. caninum y del 100% para U. stenocephala.

(folleto informativo CIBA GEIGY, 9)

Otros estudios demuestran el efecto del nitroscanate sobre, Ancylostoma caninum, Toxocara canis, Dypilidium caninum, Capillaria sp. é Isospora sp. siendo la eficacia de un 99% va ra estos helmintos (17).

OBJETIVOS

- Demostrar la eficacia del nitroscanate (Lopatol) en dosis diferidas sobre la larva 2 somática de Toxocara canis ya que es la que representa un riesgo de salud pública.
- Conocer cual programa de dosificaciones es el más efectivo para eliminar las larvas somáticas en ratones inoculados - artificialmente.

M A T E R I A L

Y

M E T O D O S

MATERIAL Y METODOS

REACTIVOS

1.- Jugo gástrico artificial.

formula: 6 grs. de pepsina.

1 Lt. de agua destilada.

3 ml. de ácido clorhídrico.

2.- Formaldehído al 1% y 10%.

MATERIAL BIOLÓGICO

1.- 50 ratones machos (blancos).

2.- Parásitos adultos de Toxocara canis (hembras), obtenidos a partir de perros infestados y cuyo diagnóstico positivo fué por técnica de flotación.

MEDICAMENTO

- Fórmula química.- 4 Isotiociano-4-Nitrodifeniléter micronizado. (folleto informativo de CIBA GEIGY).

- Dosis utilizada en el experimento.- 25 mgs/kg. de peso.

PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

- Para dicho procedimiento fué utilizado el siguiente material de laboratorio:

Jaulas para ratones, jeringas para insulina, sondas gástricas, portaobjetos, matraces de Erlenmeyer, gradillas, mor

-tero, cajas de petri, tubos de ensaye, pipetas Pasteur, pipetas terminales. centrifuga (Sol-bat), refrigerador, gasas esteriles, estufa de incubación, microscopio compuesto, los cuales fueron utilizados en el transcurso de los siguientes pasos.

- a).- Se determino la presencia de Toxocara canis en perros jóvenes mediante examen coproparasitoscopico por la técnica de flotación.
- b).- Posteriormente dichos perros fueron desparasitados, para la obtención de los parásitos adultos, utilizando Lopatol a las dosis indicadas. Ya obtenidos los parásitos se procedio a hacer una separación de hembras en base a características morfológicas diferenciales con los machos.
- c).- Ya realizada esta separación, las hembras fueron incididas con agujas de disección en el primer tercio de su cuerpo, siendo esta la localización de los uteros y por lo consiguiente los huevos fueron liberados dentro de una caja de petri conteniendo una solución formolada al 1%.
- d).- Despues de la total recolección de huevos a partir de los uteros grávidos de dichas hembras, estos fueron sometidos en incubación a 28 C durante un período de 15 días.

e).- Cumplido el plazo de incubación, se realizó una evaluación de viabilidad de los huevos, obteniéndose así un porcentaje de 1,020 huevos viables/gota y un equivalente en 1 ml. un total de 21,424.7 huevos viables.

f).- De acuerdo a esta evaluación fueron inoculados 5 lotes - de 10 ratones cada uno, adicionando 20 ratones más como margen de seguridad pensando en posibles bajas por muertes durante el desarrollo del trabajo.

Se les administró la cantidad de 2500 huevos larvados-viables a cada raton mediante sondeo gástrico, teniendo las debidas precauciones tanto en el manejo del animal, como tambien en la introducción de la sonda y de esta manera evitar al maximo situaciones de stress, traumatismos ó asfixia por paso de liquido a pulmones.

g).- A los 15 días post-inoculación, se procedio a administrar los tratamientos todos ellos con diferentes lapsos:

LOTE 1 Testigo ----- Sin tratamiento (control).
LOTE 2 Testigo ----- Sin tratamiento (control).
LOTE 3 --- 1 Dosis + cada 5 días de LOPATOL, por 15 días.
LOTE 4 --- 1 Dosis + cada 3 días de LOPATOL, por 15 días.
LOTE 5 --- 1 Dosis + cada 2 días de LOPATOL, por 20 días.

+ La dosis fué de 25 mgs/kg. de peso.

h).- En forma conjunta al inicio del tratamiento, fué sacrificado el LOTE Testigo 1, tomándose en cuenta el siguiente procedimiento:

- 1.- Todas las muestras tanto de lotes testigos como de los lotes tratados fueron sometidos a los siguientes pasos.
- 2.- Los ratones fueron sacrificados por desnucamiento y se colocaron en forma ordenada del 1 al 10.
- 3.- Se incidieron en la línea media ventral desde la región mandibular hasta la región púbica, quedando de esta manera en forma clara la visualización de los órganos.
- 4.- Primeramente se desprendió la piel en su totalidad y posteriormente se extrajeron los siguientes órganos: Cerebro, corazón, pulmones, bazo, riñones, hígado y una muestra representativa de 5 grs. que se tomo de la canal.
- 5.- Dichos órganos fueron cortados en pequeños fragmentos, colocados en un pedazo de gasa esteril, depositados en tubos de ensaye con la identificación del órgano y numero de raton del que se trata y el cual contenía jugo gástrico artificial.
- 6.- Estos tubos fueron colocados en gradillas dentro de una estufa a temperatura de 37 C durante un período de 24 hrs.
- 7.- Despues de esta incubación, los tubos fueron centrifugados a 1500 r.p.m., procediendo a eliminar el sobrenadante y de esta manera se observara netamente el sedimento mediante la utilización del microscopio compuesto; Y al no

ser revisadas todas las muestras, se les adicionó a cada tubo 2 ml. de solución formolada al 10% para la fijación de la larva, metiendolas al refrigerador y posteriormente hacer su lectura.

- 8.- El sacrificio de los ratones correspondientes a los lotes 3,4 y 5 se llevó a cabo a los 15 días despues de la finalización del tratamiento de cada uno respectivamente, esto con el objeto de favorecer la eliminación de las larvas muertas a consecuencia del medicamento.
- 9.- El lote Testigo 2, fué sacrificado al día siguiente de la finalización del tratamiento de los lotes experimentales 3,4 y 5.

RESULTADOS

En el lote 1 testigo sacrificado a los 15 días post-inoculación, el mayor numero de larvas fueron encontradas en el raton # 3 con un total de 199 larvas y en el que se obtuvo la menor cantidad fué el raton # 10 con 22 larvas.

Los órganos más afectados por las larvas fueron: Cerebro, músculo y pulmones, en menor grado de invasión, corazón y bazo. El promedio de larvas en este lote fué de 85.8 larvas/raton (ver tabla III).

"EFECTO DEL NITROSCANATE EN DOSIS DIPERIDAS SOBRE LA LARVA 2 SOMATICA DE Toxocara canis EN RATONES BLANCOS"

T A B L A III

CANTIDAD DE LARVAS SOMATICAS DE Toxocara canis, ENCONTRADAS EN VISCERAS Y MUSCULO DIGERIDOS ARTIFICIALMENTE DEL LOTE 1 (control).

RATON	CORAZON	RINON	BAZO	PULMON	CEREBRO	HIGADO	MUSC.	TOTAL
1	-	1	-	5	6	3	16	31
2	-	2	1	-	22	5	24	54
3	2	9	2	12	57	6	111	199
4	1	3	1	8	90	3	60	166
5	-	13	-	6	32	3	45	99
6	1	5	-	3	49	-	37	95
7	-	2	-	6	38	-	20	66
8	1	1	2	7	32	2	52	97
9	-	-	1	7	11	2	8	29
10	-	3	-	-	9	1	9	22

H.J.C.B. 1984.

Para el lote testigo # 2 sacrificado al día siguiente de finalizado el tratamiento, el conteo larvario demuestra que el raton # 4 fué el más afectado con un total de 306 larvas, mientras que el raton # 7 solo le fueron encontradas 13 larvas.

Siendo cerebro, músculo y pulmones, los órganos de mayor -- conteo larvario y tanto corazón, como bazo, los hallazgos larvarios fueron mínimos. El promedio larvario en este lote fué de 83.06 larvas/raton (ver tabla IV).

"EFECTO DEL NITROSCANATE EN DOSIS DIFERIDAS SOBRE LA LARVA 2 SOMATICA DE Toxocara canis EN RATONES BLANCOS"

T A B L A IV

CANTIDAD DE LARVAS SOMATICAS DE Toxocara canis, ENCONTRADAS EN VISCERAS Y MUSCULO DIGERIDOS ARTIFICIALMENTE DEL LOTE 2 (control).

RATON	CORAZON	RIÑON	BAZO	PULMON	CEREBRO	HIGADO	MUSC.	TOTAL
1	-	-	-	3	28	-	11.8	42.8
2	-	-	-	3	17	1	14.42	35.42
3	-	-	-	5	5	-	18.58	28.58
4	1	3	1	5	198	-	98	306
5	-	1	-	-	4	2	7	14
6	-	2	-	-	15	1	8.52	23.82
7	1	-	1	2	6	-	3	13
8	-	2	-	4	49	3	35	93
9	1	-	-	4	38	-	169	212
10	-	-	1	1	46	2	12	62

H.J.C.B. 1984.

El lote # 3 recibió tres tratamientos con intervalos de 5 días cada uno y observamos que el raton # 8 contenía la mayor cantidad de larvas que fueron 47, siendo el de menor -- cantidad el raton # 9 con un total de 8 larvas.

Los órganos más afectados en este lote fueron cerebro, músculo é hígado y de afección menor para corazón y bazo. El promedio larvario en este lote fué de 18.67 larvas/raton (ver tabla V).

"EFECTO DEL NITROSCANATE EN DOSIS DIFERIDAS SOBRE LA LARVA 2 SOMATICA DE Toxocara canis EN RATONES BLANCOS"

T A B L A V

CANTIDAD DE LARVAS SOMATICAS DE Toxocara canis, ENCONTRADAS EN VISCERAS Y MUSCULO DIGERIDOS ARTIFICIALMENTE, DEL LOTE 3 (tratado).

RATON	CORAZON	RIÑON	BAZO	PULMON	CEREBRO	HIGADO	MUSC.	TOTAL
1	-	1	-	-	19	-	15	35
2	-	1	-	-	16	1	3	21
3	-	2	1	-	10	-	-	13
4	-	-	-	2	11	-	5.62	18.62
5	-	-	-	1	3	-	7	11
6	-	-	-	-	10	2	-	12
7	-	-	-	-	3	1	-	4
8	-	-	-	-	43	-	4	47
9	-	-	-	-	7	1	-	8
10	-	-	-	1	13	-	3.15	17.15

H.J.C.B. 1984.

Para el lote # 4 al cual correspondió dar 5 tratamientos con intervalos de 3 días cada uno, se observó una mayor cantidad de larvas en el raton # 2 con un total de 55 larvas y obteniéndose el raton # 5 libre de larvas.

Los únicos órganos con mayor presencia de larvas, fueron cerebro, músculo é hígado, ya que para los demás órganos la invasión fué mínima. El promedio larvario en este lote fué de 15.93 larvas/raton (ver tabla VI).

"EFECTO DEL NITROSCANATE EN DOSIS DIFERIDAS SOBRE LA LARVA 2 SOMATICA DE Toxocara canis EN RATONES BLANCOS"

T A B L A VI

CANTIDAD DE LARVAS SOMATICAS DE Toxocara canis, ENCONTRADAS EN VISCERAS Y MUSCULO DIGERIDOS ARTIFICIALMENTE, DEL LOTE 4 (tratado).

RATON	CORAZON	RIÑON	BAZO	PULMON	CEREBRO	HIGADO	MUSC.	TOTAL
1	-	-	-	1	1	-	4	6
2	-	-	-	-	1	2	52	55
3	-	1	-	-	30	2	-	33
4	-	-	-	-	1	-	-	1
5	-	-	-	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	1	-	-	1
7	-	-	-	-	10	-	-	10
8	-	-	-	-	2	-	-	2
9	-	-	1	-	5	6	41.36	47.36
10	-	-	-	-	3	1	-	4

H.J.C.B. 1984.

El lote # 5 recibió 10 tratamientos con un intervalo de 2 días cada uno, la mayor cantidad de larvas fué de 26 y que correspondían al raton # 9, en esta tabla tambien se encontró 1 raton libre de larvas y este fué el # 7.

El grado de mayor presencia de larvas por órgano fué para cerebro y músculo, mientras que la afección mínima se observó en corazón y bazo. El promedio larvario para este lote fué de 10.00 larvas/raton (ver tabla VII).

"EFECTO DEL NITROSCANATE EN DOSIS DIFERIDAS SOBRE LA LARVA 2 SOMATICA DE Toxocara canis EN RATONES BLANCOS"

T A B L A VII

CANTIDAD DE LARVAS SOMATICAS DE Toxocara canis, ENCONTRADAS EN VISCERAS Y MUSCULO DIGERIDOS ARTIFICIALMENTE, DEL LOTE 5 (tratado).

RATON	CORAZON	RIÑON	BAZO	PULMON	CEREBRO	HIGADO	MUSC.	TOTAL
1	-	-	-	1	10	-	-	11
2	-	-	-	-	6	-	-	6
3	-	-	-	-	9	1	-	10
4	-	-	-	-	16	-	3	19
5	-	-	-	-	-	1	-	1
6	-	-	-	1	2	-	3	6
7	-	-	-	-	-	-	-	-
8	-	1	-	1	7	-	9	18
9	-	5	-	1	20	-	-	26
10	-	-	-	2	4	1	7.01	14.01

H.J.C.B. 1984.

**EVALUACION LARVARIA TOTAL
POR LOTES Y POR ORGANOS**

T A B L A VIII

LOTE	CORAZON	RIÑON	BAZO	PULMON	CEREBRO	HIGADO	MUSC.	TOTAL
Test. 1	5	39	7	54	346	25	382	858
Test. 2	3	8	3	27	406	9	374.6	830.62
Nº 3	-	4	1	4	135	5	37.77	186.77
Nº 4	-	1	1	1	54	5	97.36	159.36
Nº 5	-	6	-	6	74	3	22.01	109.01

En esta tabla se observa en forma general y comparativa de los lotes testigos con los lotes tratados, además de ver la afinidad de la larva por los diferentes órganos.

Dentro de las cantidades totales de larvas por lotes, los más afectados son los lotes 1 y 2 (testigos) con 858 y 830.62 larvas respectivamente y la menor cantidad fué encontrada en el lote Nº 5, el cual recibió 10 tratamientos con intervalos de 2 días cada uno y el conteo total para este lote fué de 109 larvas.

De los totales correspondientes a cada órgano el más afectado fué el cerebro y en forma decreciente continuó con, músculo, pulmones, riñones, hígado, bazo y corazón, tanto en la apreciación general, como en forma individual de los lotes.

Los resultados fueron sometidos a una prueba de analisis de varianza, encontrandose estadisticamente significativos.

DISCUSSION

Dentro de la variedad de productos antihelminticos utilizados para la toxocariasis , es altamente motivante el encontrar alguno cuyo efecto positivo y grado de confiabilidad --- sean aceptables; Tal es el caso del LOPATOL, cuyos efectos -- son mostrados en las tablas de resultados del presente trabajo con la utilización de una dosis de 25 mgs/kg. de peso, administrada en forma diferida por un lapso de 15 y 20 días, -- que fué altamente eficaz al grado de reducir de un promedio - de 85.8 larvas/raton existentes en el lote testigo 1, a un -- 10.90 larvas/raton correspondiente al lote # 5 tratado con el nitroscanate micronizado.

Haciendo una comparación de las tablas V, VI, VII, correspondientes a los lotes tratados, podemos observar que dichos resultados, fueron acorde a los intervalos y a la duración -- del tratamiento, de tal manera que los promedios para estos - lotes fueron de 18.67, 15.93, 10.90 larvas/raton respectiva-- mente, existiendo una mínima diferencia entre los lotes 3 y 4 siendo más significativa de estos con respecto al lote # 5.

Contemplamos una marcada predilección para cerebro, músculo y pulmon en nuestra evaluación general para los 5 lotes de mostrable en la tabla VIII, en cerebro su mayor localización-- se explica por un marcado tropismo que la larva tiene por el tejido nervioso (9,14); tambien figuran como los órganos me-- nos afectados bazo y corazón, este ultimo en algunas investi-- gaciones, se sugiere que aunque la larva se distribuye por -- vía sistémica la cual no permanece en el tejido cardiaco (14),

esto posiblemente se deba a la rapidez y a grandes volúmenes de sangre en el mismo (9).

Todo esto viene a apoyar a la mayor parte de la información referente a este padecimiento y que se encuentran como órganos más afines a la larva tanto a cerebro (14), como a músculo esquelético (7) y cuya característica en común se menciona la alta actividad que estos realizan (9).

Es importante mencionar que en los lotes tratados existieron decesos de ratones, todos ellos dentro de los lapsos, --- post-inoculación, tratamiento y post-tratamiento, siendo para el lote # 3 de 5 ratones, para el lote # 4 de 1 raton y para el lote # 5 de 3 ratones, reponiendose a partir de nuestro lote de margen de seguridad, respetando las actividades correspondientes.

Ahora bien la aceptación del medicamento utilizandolo en una dosis de 25 mgs/kg. de peso, es satisfactoria desde el punto de vista estadístico en cuanto a la reducción en el número de larvas (5%), comparando las encontradas en los lotes testigos con los hallazgos en los lotes tratados.

Por lo que cabe pensar en la realización de estudios posteriores, con la utilización de esta misma dosis en forma diferida, pero por un lapso mayor y respetando los intervalos entre cada tratamiento.

Otra opción sería la de aumentar la dosis del medicamento, también bajo diferentes intervalos, ya que en este caso de padecimiento de LMV nuestro mayor interés es el de encontrar la dosis indicada así como de la duración del tratamiento.

CONCLUSIONES

La alta eficacia del Lopatol sobre la L₂ somática de Toxocara canis, es respaldada por tres lotes de ratones infectados artificialmente y que fueron sometidos a tratamiento, utilizando una misma dosis (25 mgs/kg), pero en forma diferida y con diferentes intervalos dentro de un lapso de 15 y 20 días.

Nuestra valoración de efecto positivo sobre la larva es en base a una comparación con 2 lotes testigos que no recibieron tratamiento (control), representados en las tablas III y IV comparandolas con las tablas V, VI y VII, correspondientes a los lotes tratados. Siendo el mayor efecto del fármaco sobre el lote # 5 (VII), cuyo promedio larvario fué de 10.90 -- larvas/raton, mostrando las larvas una alta afinidad por cerebro y músculo ya que la suma total entre dichos órganos nos da 96.01 larvas, lo cual significa que para los demás órganos correspondieron solo 13.01 larvas, exepctuando corazón y bazo de los cuales no se reportó ninguna.

En la evaluación general, comprendiendo los 5 lotes y representados en la tabla VIII, los órganos mayormente afectados son cerebro y músculo esquelético, en forma mínima los demás órganos exepctuando corazón del que no se reportó ninguna larva en los 3 lotes tratados.

Basandonos en el analisis de dichos resultados, podemos obtener como una de las conclusiones, que el LOPATOL tiene un efecto altamente aceptable como tratamiento sobre el "Síndrome de Larva Migrans Visceral".

SUGERENCIAS

De manera general las sugerencias estarían enfocadas hacia el problema de salud pública:

- Concientizando los propietarios el de llevar un programa de desparasitación en forma periódica de sus animales desde la edad más temprana.
- Que los propietarios destinen un área específica para alojamiento de sus perros (perrera).
- Divulgar en forma más amplia la real importancia del padecimiento, mediante carteles, pláticas ó medios informativos - como radio y televisión.
- Que se evite al maximo el contacto de niños muy pequeños - con los perros ó que compartan áreas dentro y fuera del hogar.
- Que el habitat del perro sea de un material de facil desinfección.
- Establecer un intercambio de opiniones con los medicos humanos sobre las medidas a tomar para el control de la enfermedad, proporcionandoles la más amplia información del padecimiento en los hoepederos normales, asi como de sus mecanismos de trasmisión.
- Que las personas que mas convivan con los animales, esta--

-blescan en forma rutinaria y periódica analisis en general, para que de esta manera en un momento dado pudiesen - detectar manifestaciones tempranas de LMV.

- Tomar en consideración medidas higienicas tanto personal co mo para el hogar en general.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Borchet Alfred Parasitología Veterinaria Edit. Acribia
3- Edición Pag, 220-225 1975
- 2.- Bunge Hardt TOXOCARIASIS ANIMAL Y HUMANA RESEÑA DE LA ENFERMEDAD Y EL CICLO EVOLUTIVO Rev. Farmacia Veterinaria
Año 1 N- 6 Pag. 4-11 1983.
- 3.- Cuellar J.A. Toxocariasis Apuntes Lab. de Parasitología
FES-C 1983.
- 4.- Fanning M., Hill A., Langer H.M. and Keystone VISCERAL LARVA MIGRANS (Toxocariasis) IN TORONTO. Can. Med. Assoc. J.
Vol. 124 Pag. 21-26 1981.
- 5.- Fuentes F. Fco. MANUAL DE ENFERMEDADES PARASITARIAS EN PEQUEÑAS ESPECIES Tesis FES-Cuautitlan 1981.
- 6.- Galant S.P., Glickman L.T., Loscialpo A.E. and Klein G. -
SEROLOGIC DIAGNOSIS OF Toxocara canis INFECTION South. -
Med. J. Vol. 73 Pag. 435-437 1980.
- 7.- Glickman L.T., Dubey J.P., Wilson L.J. SEROLOGICAL RESPONSE OF ASCARID-FREE DOGS TO Toxocara canis INFECTION --
Paras. Vol. 8 part.3 Pag. 383-387 1982.
- 8.- Glickman L.T., Schantz P.M. and Cypess R.H. EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS AND CLINICAL FINDINGS IN PATIENTS --
WITH SEROLOGICALLY PROVEN TOXOCARIASIS Trans.Roy.Soc.Med.

Hyg. Vol. 73 Pag. 254-258 1979.

- 9.- Gonzales L.J.C. EFECTO DEL LOPATOL A DIFERENTES DOSIS SOBRE LA LARVA MIGRANS VISCERAL DE Toxocara canis EN RATONES ALBINOS ADULTOS EXPERIMENTALMENTE INFECTADOS CON HUEVOS INFECTANTES DEL PARASITO Tesis FES-C 1983.
- 10.- Herd R. PREVENTING LARVA MIGRANS J. Am. Vet. Med. Assoc. Vol. 1974 serie 7-12 carta 1979.
- 11.- Jones W.E., Schantz M.P., Foreman K., Kay L., Witte E.J. Schooley D.E., Juranek D.D. HUMAN TOXOCARIASIS IN A RURAL COMMUNITY Am. J. Dis. Child. Vol. 134 Pag. 967-969. 1980.
- 12.- Jones W.L. Toxocara canis J. Am. optometrics Assoc. Vol. 50 Pag. 450-454 1979.
- 13.- Jubb and Kennedy K.V.F. PATOLOGIA Tomo II Ediciones - UPOME 1980.
- 14.- Marval F.H. y Marval M.J. TOXOCARIASIS EXPERIMENTAL (Larva migrans) EN RATONES C 57/BL Rev. Ib. de Paras. Vol.39 Pag. 191-201 1979.
- 15.- Merck and Co.Inc. Rahway N.J. USA EL MANUAL MERCK DE VETERINARIA 2- Edición 1970 Pag. 576-577 1981.

- 16.- Olson L.J., Jones F.R. PREPARATION OF STERILE Toxocara canis LARVAE J. Paras. Vol.60 N- 4-6 Pag. 741 1974.
- 17.- Prieto Hdez. Luis A. EFICIENCIA ANTIHELMINTICA DEL NITROSCANATE (LOPATOL) EN PERROS PARASITADOS NATURALMENTE Tesis FES-C 1984.
- 18.- Richards B., Olson L.J. and Q.T.Box SURVEY OF GALVESTON CHILDREN FOR ANTIBODIES TO Toxocara canis. J. Paras. - Vol. 48 Pag. 501 1962.
- 19.- Sabigny D.H. IN VITRO MAINTENANCE OF Toxocara canis AND A SIMPLE METHOD FOR THE PRODUCTION OF Toxocara ES-ANTI--GENS FOR USE IN SERODIAGNOSTIC TEST FOR VISCERAL LARVA - MIGRANS. J. Paras. Vol. 61 Pag. 781-782 1975.
- 20.- Schantz P.M., Meyer D. and Glickman L.T. CLINICAL SEROLOGIC AND EPIDEMIOLOGIC OF OCULAR TOXOCARIASIS. Am. J.Trop. Med. Hyg. Vol. 28 Pag. 24-28 1979.
- 21.- Schimek R.A., Perez W.A. and Carrera G.M. OPHTALMIC MANIFESTATIONS OF VISCERAL LARVA MIGRANS. Am. Med. Assoc. Vol. 11 Pag. 1387-1390 1979.
- 22.- Stiles T.J. INCIDENCE OF Toxocara canis AND OTHER HELMINTH PARASITES OF DOGS IN MEXICO CITY. J. Paras. Vol. 53 Pag. 822-823 1967.
- 23.- Ziai M., M.D. EOSINOPHILIA, FEVER, HEPATOSPLEGnomegalia AND WHEEZING. Clin. Pediatrics Vol. 18 Pag. 313 1979.