

100
2 ej



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Estudios Superiores "CUAUTITLAN"

EFICACIA DE LA IVERMECTINA COMO TRATAMIENTO
DE LA ASCARIASIS EN CACHORROS

TESIS PROFESIONAL

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

VICTOR MANUEL MENDEZ TORNELL



Director de Tesis: M.V.Z. Alfredo Cuéllar Ordáz

Cuautitlán Izcalli, México

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.

- I N D I C E -

I.-R E S U M E N	1
II.-I N T R O D U C C I O N	2
III.-O B J E T I V O S	15
IV.-M A T E R I A L Y M E T O D O S	16
V.-R E S U L T A D O S	19
VI.-D I S C U S I O N	24
VII.-C O N C L U S I O N	27

- R E S U M E N -

Este trabajo se realizó con el propósito de comprobar la actividad antihelmíntica de la ivermectina en su presentación comercial (IVOMEK) contra Toxocara canis adultos e inmaduros. Para esto se utilizaron 15 perros criollos de 2-3 meses de edad y 5 más de las mismas características para el lote control, formándose de esta manera tres lotes experimentales y uno control en donde se utilizaron dosis únicas de ivermectina de 50, 100 y 200 mcg/kg por vía subcutánea, administrando solo propilenglicol al lote control utilizando la misma vía. Cada lote de cinco perros se formó al azar, a cada uno de estos se les practicó un examen coproparasitoscópico para comprobar que fueran positivos al parásito utilizando la técnica de Mac Master. Después se administró a cada lote una dosis diferente examinando ocho días post-tratamiento diariamente la cantidad de huevos eliminados por gramo de heces en cada perro. De acuerdo a esto se comprobó que la ivermectina tenía una eficacia de 72.8% utilizando dosis de 50 mcg/kg, 98.6% para 100 mcg/kg y 100% para 200 mcg/kg, sin embargo los datos mencionados obtenidos de la relación de huevos encontrados en heces no correspondieron directamente a los obtenidos por la relación de parásitos encontrados a la necropsia. Este trabajo se realizó por la necesidad de verificar los reportes de diversos autores, utilizando condiciones y técnicas propias a nuestro país. Ya que la información que existe de este producto contra Toxocara canis en perros es muy escasa. Hay que aclarar que para la realización de este trabajo no se efectuaron exámenes histopatológicos.

I.- INTRODUCCION

A.-IMPORTANCIA DE LA ASCARIASIS

1.-Como enfermedad en el perro:

a.- Características del parásito.- El Toxocara canis como el más importante de los nematodos gastrointestinales en el perro, posee tres labios uno dorsal y dos subventrales. La hembra mide como promedio 17 cm. mientras que el macho solo mide 9 cm., ambos tienen alas cervicales y la hembra termina en un corto apéndice, la terminación del macho es generalmente curva. (Lapage, 1968)

Sus huevos son café-verdoso, miden de 20 a 75 micras, su forma varía de redonda a oval, están contenidos por una cáscara o cascarón de superficie irregular. Maduran entre 5-15 días a una temperatura que varía de 35.6° a 53.5°C lo que debe suceder antes del desarrollo larvario. Con respecto a su resistencia, pueden sobrevivir al invierno y aún la congelación, también son resistentes a la mayoría de los desinfectantes, la luz directa destruye la viabilidad de muchos de los huevos. (Lapage, 1968; Appel et al, 1979).

Su diseminación es generalmente mecánica o por medio de moscas, los perros adquieren la enfermedad por ingestión de huevos con larva dos infectante. Al llegar al estómago o intestinos las larvas son liberadas y penetran la pared intestinal hacia el torrente circulatorio, desde vena porta hacia hígado, corazón y pulmones. Las larvas rompen la pared alveolar y migran por tráquea, son deglutidas y regresan a los intestinos, donde maduran. Esto último se ha comprobado en cachorros a partir de la segunda semana de edad, si el cachorro es mayor de cinco semanas las larvas pasan por los capilares pulmonares, incorporándose al torrente circulatorio y distribuyéndose a varios tejidos del cuerpo. Así pueden quedar encapsulados y enquistarse. (Appel et al, 1979)

Si el animal llega a estar gestante, particularmente, entre el día 42 y 53 de gestación, las larvas somáticas provenientes de quistes activados probablemente por cambios de tipo hormonal, penetran las membra-

-nas placentarias y son llevadas hacia el hígado y pulmones de los fetos (Appel et al,1979).

Cuando estos nacen, las larvas migran hacia los pulmones, escapan de los alveolos y pasan por bronquios y tráquea, luego las larvas son deglutidas y maduran en aproximadamente tres semanas dentro del intestino del cachorro. Las larvas encapsuladas en los tejidos somáticos producto de exposiciones anteriores sólo pueden movilizarse durante la gestación, aparentemente una hembra puede transmitir dicho parásito a sus cachorros por varias gestaciones, aún si la perra adquirió los huevos larvacos mucho tiempo antes de quedar cargada. La transmisión de larvas a través de la leche de la hembra infestada hacia los cachorros es posible, también es probable que el perro se infecte al consumir ratones, cucarachas o lombriz de tierra, ya que en ellos se han encontrado larvas de T. canis. (Appel et al,1979)

b.-Signos.-Esta enfermedad se encuentra con mayor frecuencia en cachorros, más aún entre el mes y medio y los tres meses de edad, aunque es posible encontrarla también en animales adultos.

Al estar infestadas las madres, los cachorros adquieren la enfermedad, a consecuencia de esto pueden desarrollar bronquitis y neumonía; la muerte se presenta después de cumplir el mes de edad. Durante este período pueden no existir huevos del parásito en las heces.

Los cachorros sobrevivientes mostraron desnutrición, decaimiento, anemia, debilidad, letargo, diarrea, capa áspera, reseca y dura. El dolor abdominal se manifiesta en un marcado nerviosismo y/o convulsiones.

En animales adultos los signos clínicos de la ascariasis son mínimos, éstos pueden ser, falta de ganancia de peso y la presentación de heces de consistencia variable.

Debido a que los ascáridos adultos algunas veces migran hacia el estómago, no es raro encontrar por la irritación estomacal, la presencia de vómito. Estos nematodos pueden migrar hacia los conductos biliares causando obstrucción, ictericia o ruptura de la vesícula biliar. Los huevos pueden convertirse en núcleos de cálculos biliares (Appel et al,1979).

Ocasionalmente y posiblemente en conjunción con el desarrollo de una reacción inmunológica, la penetración de las larvas de los ascáridos dentro de la pared intestinal, pueden llegar a causar una gastroenteritis eosinofílica en el perro. Las larvas pueden también llegar a encapsularse en tejidos vitales como cerebro, ojos y riñones. Pudiéndose formar nódulos granulomatosos en éstos, causando diversos signos. (Appel et al, 1979)

c.-Diagnóstico.-Como principio todos los cachorros deben ser sospechosos de padecer la enfermedad, mientras que en animales adultos, los signos clínicos sugieren la infestación debida a T. canis y T. leonina. El diagnóstico se da positivo cuando se encuentran huevos de alguno de los anteriores parásitos en las heces, por pruebas de flotación o alguna otra técnica coproparasitológica. Además debe de tenerse en cuenta la simple presentación del parásito adulto en las heces. En los cachorros que mueren por una verminosis pulmonar complicada con una infección bacteriana secundaria, los pulmones tendrán úlceras o hepaticización gris o roja. Los lóbulos medio y caudal son los que generalmente se afectan con más severidad. En animales adultos solo se encuentran pequeños cambios durante la necropsia. (Appel et al, 1979).

d.-Tratamiento.-Son muchas las drogas que se han utilizado en contra de los ascáridos adultos en los perros, como el aceite de quenopodio, tetracloruro de carbono, tetracloroetileno, n-butilclorido, hexilresorcinol, tolueno, dietilcarbamazina, piperazina, ditiazamina, diclorvos, temim, fentión y pirantel entre otros. En general la mayoría de los productos antes mencionados no afectan ni larvas enquistadas ni las que estén migrando fuera del intestino (Appel et al, 1979).

e.-Control.-Para el control de esta enfermedad se recomienda la estricta higiene, utilizar desinfectantes efectivos y evitar las superficies

rugosas, debido a que los huevos pueden permanecer viables por meses y no ser destruidos por encontrarse ocultos en este tipo de superficie que ya en sí es difícil de limpiar. La eliminación de larvas enquistadas en perros es sumamente difícil e insegura en la mayoría de las veces y solo se logra con un riguroso tratamiento. Sin embargo la mayoría de nuestra atención se debe enfocar hacia los cachorros recién nacidos que se pueden tratar desde los 15 días con productos como la piperazina o el tiabendazol, estos productos son eficaces contra la maduración del parásito en el intestino de los cachorros recién nacidos. También es importante el control de roedores en la perrera ya que pueden ser hospedadores paraténicos (Appel et al, 1979).

2.- Como zoonosis:

Se han encontrado larvas como T. canis adultos en el humano, pero solo ocasionalmente. El mayor problema está en el síndrome de larva migrans visceral, esta condición es cosmopolita y ocurre cuando humanos y perros conviven estrechamente. El riesgo está en que los niños ingieran huevos embrionados de T. canis, cuando los huevos penetran en el tracto gastrointestinal del niño, la larva penetra por la pared intestinal hacia la sangre, hígado y pulmones, causando una hepatitis que puede ser de tipo medio o severo. Los signos clínicos son generalmente vagos e incluyen: fiebre intermitente, anorexia, dolor muscular, sudor e irritación, se observan algunas veces hepatomegalia y rigidez abdominal.

A este padecimiento se le ha denominado: Enfermedad de Weingarten, síndrome de Löeffler, pseudoleucemia eosinofílica tropical, eosinofilia familiar y eosinofilia sintomática.

Las larvas de Toxocara pueden atravesar el hígado, retornar a la sangre y volverse a enquistar en varios órganos como el cerebro y la retina. Entonces se forman granulomas eosinofílicos alrededor de estas larvas causando síntomas y signos que pueden ser graves.

Sin embargo algunos autores en Estados Unidos encuentran que el pro-

-blema causado por larva migrans visceral es considerado dentro de las zoonosis de menor importancia, dándosele mayor atención a Ancylostoma sp. y a Echinococcus sp., ocurriendo de manera inversa dentro de la República Mexicana (Appel et al, 1979; Brooks et al, 1977).

B.-LA IVERMECTINA ANTIHELMINTICO DE AMPLIO ESPECTRO

1.-Consideraciones

a.-Características de un antihelmínico

-Alta toxicidad para el parásito, de hecho lo debería matar siempre.

-Baja toxicidad para el hospedador, ya que al utilizarlo en animales de cría, se espera que incrementen el peso y en general su conversión alimenticia, algo que no sucedería si el medicamento fuera, por ejemplo hepatotóxico.

-Invariabilidad de la eficacia contra el parásito y la toxicidad para el hospedero, esto es, que sea lo más estable en su acción así como en la seguridad de administración.

-Facilidad de administración, según la vía de administración, el volumen del fármaco y el número de veces que debe de administrarse, varía la facilidad o dificultad de administración del antihelmintico y cuanto más sencilla sea ésta, mayor será la probabilidad de que el animal sea tratado correctamente.

-Factores económicos, por eficaz que sea el tratamiento, si no es lo suficientemente económico, no se utilizará. Pero también, por otro lado, por muy barato que sea este fármaco, si no es eficaz, tampoco resulta económico, sin embargo en el caso de pequeñas especies, estos razonamientos no son válidos debido al valor estimativo que a éstos se les da.

-Estabilidad química, lo mejor es que el medicamento sea totalmente estable y que no necesite condiciones especiales de almacenamiento, como refrigeración o de protección contra la luz (Spinelli, 1978)

b.-Factores que influyen en la eficacia de los antihelmínticos

-Características de su investigación, imparcialidad, tipo de técnica y capacidad de observación.

-Interrelación entre hospedero, fármaco y parásito, que depende del estado general de salud del animal, estado nutricional, edad, resistencia genética al parásito y estado inmunológico.

-Resistencia al efecto del antihelmíntico, que no crea resistencia con facilidad, lo que limitaría su uso.

-Dosis y programa de administración, éstos deberán ser los requeridos por el tipo de medicamento para que sea eficaz.

-Vía de administración, dependiendo del tiempo en que se absorba, de su toxicidad y de la rapidez de llegada al lugar de acción, se deberá encontrar la vía que optimice la eficacia de l fármaco (Spinelli, 1978)

c.-Factores que alteran la relación parásito-hospedador.

-Dosis parasitaria, que en sí es la cantidad de ejemplares del parásito.

-Virulencia del parásito, de acuerdo a ésta, varía la dosis parasitaria peligrosa.

-Rivalidad parasitaria, esto se debe a un equilibrio parasitario que existe dentro del organismo, en donde, si se ataca a un solo parásito otros pueden aumentar excesivamente y ser más patógenos.

-Resistencia del hospedador, generalmente es la edad la que da la resistencia, asociado a una relación antígeno-anticuerpo, en donde los anticuerpos pueden ser heredados o adquiridos por reacción a dosis parasitarias no letales de huevos o larvas, aquí es bien importante el estado de nutrición y la salud del animal.
(Daykin, 1965)

2.-Ivermectinas

a.-Antecedentes Históricos

De los muchos productos derivados de la fermentación microbiana que hasta ahora se han descrito, solo unos pocos tienen actividad antihelmíntica. De éstos, muchos pertenecen a la familia de los aminoglicósidos. La higromicina B y el antibiótico G-418 son activos en contra de nematodos y cestodos. La destomicina es solo eficaz en contra de los nematodos, así como la paramomicina y el antibiótico complejo S15-1 que son solo cestodicidas. Como antibióticos de otra clase estructural y que poseen actividad contra nematodos se encuentran: La antelvencina, netropsin relativa y dos antibióticos que contienen citosina, aspículamicina y la antelmicina. La mixina, la taimicina y la axenomicina son otros productos de la fermentación con actividad cestodocida. En 1978 se encontró (Bowen et al, 1981) un grupo de agentes antihelmínticos que no se había reportado en ninguno de los compuestos estudiados. Estos eran producidos por un actinomiceto que fue aislado en el instituto Kitasato, a partir de una muestra del suelo que se colectó en Kawana, ciudad de Ito, prefectura de Shizuoka, Japón (Burg et al, 1979). Estas muestras se enviaron a los laboratorios de investigación de la compañía Merck, Sharp & Dohme, con el propósito de hacerle un cuidadoso programa de pruebas comparativas. Las primeras pruebas indicaron que tenía un espectro activo contra el Nematospiroides dubius en el ratón y un exitoso rango de seguridad sin signo de toxicidad para éste.

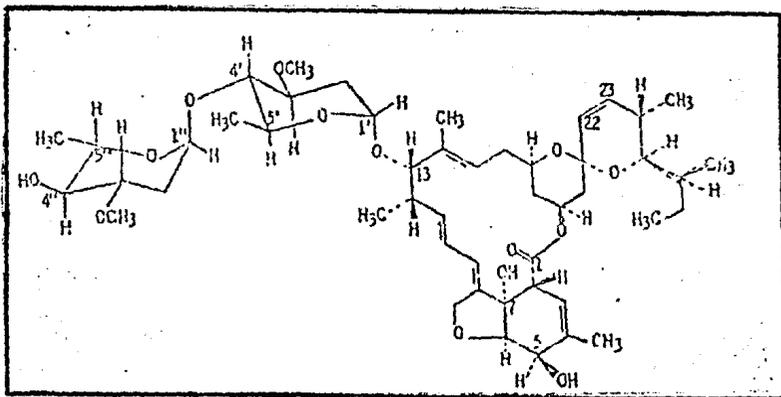
Subsecuentemente, su actividad antihelmíntica fue aislada e identificada como una familia de compuestos cercanos con estructuras muy similares a las ivermectinas (Burg et al, 1979).

b.-Composición química

Obtenidos de la parte del micelo del Streptomyces avermitilis, las ivermectinas son una serie de lactonas macrocíclicas, son disacáridos derivados pentacíclicos con 16 miembros lactonas, sus enlaces entre el carbón 22 y 23 y su hidroxilación es la que marca su diferencia bioactiva (Burg et al, 1979; Chabala et al, 1980).

Así los componentes principales de ésta familia son: Ala, A2a, B1a y B2b que se encuentran en proporciones variables dentro del compuesto. Y sus componentes menores Alb, A2b, B2a y B1b que son pequeños homólogos de sus componentes mayores (Miller et al, 1979).

En general la composición química de estos compuestos se simplificaría con el siguiente esquema:



Esquema 1.-Estructura básica de las ivermectinas (Pong et al, 1982)

c.-Propiedades

Dentro de sus compuestos el que es más eficaz es el B1 seguido del B2 con sus respectivos derivados, esta relación existe cuando la administración es por vía oral variando a la inversa cuando se administra por vía parenteral.

La mejor de sus propiedades es la de ser antihelmíntico con gran espectro, no afectando a platelmintos ni a protozoarios. Este producto posee cierta capacidad antimicótica y antibacteriana.

Es muy poco tóxico y de eliminación rápida siendo su principal residuo, el 24-hidroxi metilo el cual se encuentra en mayor proporción en hígado, músculo y riñón aún de varias semanas de administrado el medicamento.

(Buhs et al, 1983).

En un estudio de genotoxicidad demostró no ser mutagénico, sin embargo las ratas recién nacidas eran muy susceptibles, siendo muy tóxico.

También se encontró que era muy tóxico para la mayoría de las especies marinas (nessel et al, 1983).

Debido a que con una sola aplicación se obtiene el efecto y resultado necesario no se recomienda una segunda o tercera aplicación, aunque de esto no hay mucho material bibliográfico.

La dosis letal del medicamento es desconocida y variable aunque Seward (1983) indica que los signos de intoxicación aparecen con dosis superiores a 2000 mcg/kg.

Tampoco existen reportes que aclaren la eficacia de la ivermectina contra fases larvarias de Toxocara canis.

d.-Mecanismo de acción

Las principales teorías indican que su acción es la de bloquear la transmisión neuromuscular, lo que inmoviliza al parásito permitiendo así que sea desalojado (Bogan, 1981; Bowen et al, 1981; Pong et al 1980).

Es tal vez capaz de estimular la liberación del ácido gama aminobutírico (GABA), aún sin la presencia de Calcio (Pong et al, 1980)

Al estimular a este ácido, que se supone es un inhibidor de la transmisión, ésta se suspende y el parásito se paraliza. Esta parálisis es por bloqueo de la señal transmisora en los parásitos que utilizan el (GABA) en su sistema neuromuscular (Chabala et al, 1980; Miller et al 1979).

3.-Importancia de la Ivermectina como antiparasitario en el perro.

En un principio las ivermectinas se utilizaron solo para equinos, con el producto comercial EQVALAN, y en bovinos con el IVC-MEC, ambos de laboratorios MSD, distribuidos comercialmente con el principio activo 22-23 dihidroivermectina B1. Aunque se han utilizado en algunos países en caninos, a veces obteniendo resultados desafortunados, estos reportes indican que esto probablemente esté relacionado a un deficiente estado de salud o a un error en su medicación del animal. Se ha observado que existe cierta idiosincracia de raza en collies aunque no está claro a que presentación del medicamento, los signos que se presentan son: depresión, ataxia, coma y muerte (Seward, 1983). Se ha encontrado que la preparación para caballos tiene un estabilizador químico, que se sabe, produce reacción en los perros y probablemente en otras especies, aunque no está clara la relación con el problema que se presenta en el Collie (Seward, 1983).

De cualquier forma y a pesar de esto, los subsecuentes estudios han demostrado su eficacia en contra de ciertos parásitos en el perro, teniendo resultados variables para cada especie de parásito y dosis utilizada. Estos estudios se han realizado generalmente con dihidro 22-23 ivermectina, administrada por vía oral o subcutánea, con dosis que van de 50 a 500 mcg/kg de peso vivo, obteniendo resultados variables que promedian un porcentaje superior al 90% contra: Ancylostoma sp., microfilarias de Dirofilaria immitis, Toxocara canis, Trichuris vulpis, Otodectes cynotes y Sarcoptes scabiei (Anderson et al, 1982; Seward et al, 1983).

Parece ser que las filarias adultas en sangre son resistentes a su acción, recomendándose dosis de 50-100 mcg/kg por vía oral en la pre-

-vención del choque producido por el tratamiento contra dirofilarias utilizando dietilcarbamazina. Los resultados fueron notables asociando ivermectina en el tratamiento de microfilarias aunado a un compuesto arsenical como el metarsoprol que actua contra los parásitos adultos. (Anderson et al,1982; Boreham et al,1983).

Cabe mencionar que se han hecho innumerables trabajos de investigación en las diferentes especies domésticas con diferentes parásitos obteniendo resultados las más de las veces, satisfactorios, los cuales no mencionaremos, sin embargo se recopilaron datos de los principales trabajos de investigación realizados en caninos agrupándolos en la siguiente tabla comparativa:

TABLA # 1.-Eficacia de los ivermectinos en algunas parasitosis

de caninos.

CANINOS:	Dosis (mcg/Kg PV)	Vía	% Eficacia
<u>Ancylostoma caninum.</u>	50	SC.	99.0 (Seward, et. al., 1983; Anderson y Robertson, 1982).
	300-500	ORAL.	83.0 (Egerton, et. al., 1979)
	100-200	SC.	100.0 (Bowen, 1981).
<u>Trichuris vulpis.</u>	100	SC.	99.0 (Anderson y Robertson, 1982; Seward, et. al., 1983).
	100-200	SC.	100.0 (Bowen, 1981).
	200	SC.	91.0 (Anderson y Robertson, 1982).
<u>Toxocara canis (ADULTO).</u>	100-200	SC.	100.0 (Bowen, 1981).
	200	SC.	90.0 (Seward, et. al., 1983).
(LARVA).	200	SC.	97.0 (Anderson y Robertson, 1982).
<u>Toxascaris leonina.</u>	100-200	SC.	100.0 (Bowen, 1981).
	50	SC.	34.2 (Anderson y Robertson, 1982).
	100	SC.	46.2 (Anderson y Robertson, 1982).
	200	SC.	69.2 (Anderson y Robertson, 1982).
	400	SC.	53.8 (Anderson y Robertson, 1982).
<u>Dipylidium caninum.</u>	50-400	SC.	0.0 (Anderson y Robertson, 1982).
<u>Otodectes canis.</u>	200	SC.	80.0 (Seward, et. al., 1983).
<u>Sarcoptes scabiei var. canis.</u>	200	SC.	80.0 (Seward, et. al., 1983).
<u>Dirofilaria immitis (LARVA).</u>	3	ORAL	Previene maduración (Seward, infección).
	50	ORAL	Previene maduración (Seward, et. al., 1983).
		SC.	80.0 (Borsham y Atwell, 1983; Blair and Campbell, 1982).
	50-100	SC.	100.0 (Seward, et. al., 1983).
		SC.	80.0 (Blair y Campbell, 1979).
			Eliminan microfilarias de la sangre periférica.
	100	SC.	100.0 (Bowen, 1981).
	200	SC.	100.0 (Egerton, et. al., 1980)
			(2 meses post infección durante 5 días).

...

Nombre del Parásito	Dosis. (mcg./kg. PV).	Vía.	% Eficacia.
<u>rofilaria immitis</u> (LARVA).	200	SC.	Eliminan microfilarias de la sangre periférica (Seward, <u>et. al.</u> , 1983).
	200	ORAL.	Previene maduración (Seward, <u>et. al.</u> , 1983).
	250	ORAL.	(3 meses post-infección). Eliminan microfilarias de la sangre periférica (Seward, <u>et. al.</u> , 1983).

Abreviaturas empleadas:

mcg/kg PV = Microgramo por Kilogramo de peso vivo.

SC. = Vía de administración subcutánea.

IM. = Vía de administración intramuscular.

.- OBJETIVOS

- 1.- Demostrar la eficacia de la ivermectina en su presentación comercial (IVOMEC), utilizándola por vía subcutánea contra Toxocara canis en cachorros criollos.
- 2.- Observar la irritación que produce la ivermectina utilizada por vía subcutánea en la región del dorso de cachorros tratados, utilizando volúmenes estandarizados con propilenglicol. Determinar algún efecto tóxico que pudiera existir al utilizar las dosis de 50, 100 y 200 mcg/kg de peso vivo, además de encontrar la dosis mínima eficaz.
- 4.- Calcular, por medio del experimento, el costo por Kilogramo de peso vivo utilizando este tratamiento.
- 5.- Discriminar el efecto, si lo tiene, del vehículo que porta al fármaco utilizando un lote control.
- 6.- Valorar si es práctico y conveniente utilizar la ivermectina como un medicamento de elección en contra de Toxocara canis en cachorros.
- 7.- Determinar el tiempo promedio que requiere el producto para empezar a producir su efecto.

II.-MATERIALES Y METODOS

A.-LOCALIZACION Y CARACTERISTICAS DE LA EXPLORACION

El estudio se llevó a cabo en un criadero de perros Bloodhound situado en Francisco Días Covarrubias # 23, Cto. Ingenieros, C.C. Satélite, Naucalpan Edo. de México. Dicho lugar se encuentra a $19^{\circ}30'$ de latitud norte y $99^{\circ}15'$ de longitud oeste dentro del Estado de México, la temperatura media de la zona 15° , su precipitación pluvial es de 816.7 mm/a, su altitud promedio es de 2,650 mts., su clima es templado subhúmedo con lluvias en verano. (Alvarez, 1977) La explotación contaba con tres jaulas techadas y con piso de cemento con drenaje, perreras de concreto recubiertas con madera y dos corrales de ejercicio.

B.-DISEÑO EXPERIMENTAL

El experimento se realizó en 20 cachorros criollos que procedían de diferentes perreras municipales, su edad oscilaba entre los dos y tres meses. Los animales se agruparon en cuatro lotes experimentales de cinco perros cada lote, estos grupos se formaron al azar después de comprobar que fueran positivos a Toxocara canis.

C.-MUESTREO

Se tomaron muestras frescas de cada animal por recolección los días 5, 3 y 1 anteriores al tratamiento y diariamente durante los 8 días subsiguientes a éste.

D.-EXAMEN COPROPARASITOSCOPICO

Se utilizó la técnica de Mac Master para encontrar el número de huevos por gramo de muestra examinada.

E.-PESAJE

Los cachorros se pesaron en ayunas el día en que se les administró el tratamiento.

F.-TRATAMIENTO

El tratamiento de los animales se hizo por vía subcutánea en el dorso de los animales utilizando un producto comercial para uso en bovinos llamado "IVOMEQ" cuyo principio activo es la 22-23 Dihidro-ivermestina Bla de laboratorios MSD. La dosificación fue de 50,100 y 200 mcg/kg de peso vivo para los lotes 2,3,y 4 respectivamente. Se hicieron diluciones requeridas utilizando propilenglicol de tal manera que a cada Kilogramo de peso le correspondiera una décima de la dilución, que para el grupo control fue del 0%, para el segundo fue del 0.05%, para el tercer grupo del 0.1% y para el cuarto del 0.2%.

G.-SACRIFICIO

Para el sacrificio de los animales se procedió primero a tranquilizarlos con propiopromazin (Com-belen), a una dosis de 0.05 ml/kg de peso vivo. Después de treinta y cinco minutos se les administró de 10-20 ml intracardiacos de solución saturada de Sulfato de Magnesio, se sacaron los aparatos digestivos con todo el contenido con el propósito de buscar parásitos adultos dentro de ellos.

H.-EVALUACION DE EFICACIA

Esta se sacó para cada lote durante los ocho días después del tratamiento, para esto se relacionó la cantidad de huevos antes del tratamiento de cada lote con el obtenido en cada día post-tratamiento. Sacando así una eficacia diaria para cada lote.

Para esto se utilizó la siguiente fórmula:

$$\% \text{ DE EFICACIA} = \frac{\bar{X} \text{ de huevos de } \underline{T. canis} \text{ en cachorros no tratados} - \bar{X} \text{ de huevos de } \underline{T. canis} \text{ en cachorros tratados}}{\bar{X} \text{ de huevos de } \underline{T. canis} \text{ en cachorros no tratados}} \times 100$$

(Wescott y Lea Master, 1982),

I.-CALCULO DE COSTO DEL TRATAMIENTO POR KILOGRAMO DE PESO

Este cálculo se realizó tomando en cuenta que el frasco de 50 ml de IVOMEC de laboratorios MSD tenía un precio promedio al 30 de junio de 1984 de 6000.00 pesos.

Cada mililitro está indicado, según los laboratorios para 50 Kg. de peso vivo a una dosis de 200 mcg/kg de peso vivo. De acuerdo a estos datos se hicieron reglas de tres para sacar el costo por Kg. de peso.

IV.- RESULTADOS

Después del tratamiento se obtuvieron los siguientes resultados: El lote control, tratado con propilenglicol, no mostró cambios significativos tras la administración del producto.

A dosis de 50 mcg/kg. de P.V. se obtuvo una eficacia del 72.8%, para el lote dosificado a 100 mcg/kg de P.V. se observó una eficacia del 98.6% y para el lote tratado con una dosis de 200 mcg/kg de P.V. la eficacia fue del 100%, estos resultados se obtuvieron 8 días post-tratamiento (cuadro 2).

A la necropsia se encontró que el 100% de los animales tratados con propilenglicol pertenecientes al grupo control, tenían parásitos adultos en intestino. Para el grupo que se trató con 50 mcg/kg de Ivermectina, solo se encontraron parásitos en el 40% de los animales experimentales. A dosis de 100 mcg/kg se encontraron parásitos en el 20% de los perros, mientras que los tratados con dosis de 200 mcg/kg no tuvieron ningún parásito adulto (Cuadro 3).

Trás el tratamiento de los animales solo se observó dolor en el momento de la administración en el 100% de los animales.

Además se encontró una zona de inflamación de aproximadamente 22 mm. en el dorso de uno de los animales perteneciente al grupo control, esta zona desapareció por completo al día siguiente sin presentar ningún tipo de complicación.

No se detectó signo aparente de intoxicación en ninguno de los animales tratados en los diferentes lotes con sus respectivas dosis.

Con respecto al costo del tratamiento, éste fue de 2.4 pesos por Kilogramo de peso vivo.

CUADRO 1

EFICACIA DE LAS IVERMECTINAS COMO TRATAMIENTO

DE Toxocara canis EN CACHORROS

PROMEDIO DIARIO DE HUEVOS DE T. canis POR

GRAMO DE MUESTRA EN CADA LOTE

DIA	LOTE # 1	LOTE # 2	LOTE # 3	LOTE # 4
	DCSIS DE # 0 mcg./kg.	DCSIS DE 50 mcg./kg.	DCSIS DE 100 mcg./kg.	DCSIS DE 200 mcg./kg.
-5	370	2420	2360	10730
-3	490	1320	5690	2070
-1	480	780	2230	1760
T R A T A M I E N T O				
1	330	450	1340	2450
2	470	1210	410	1020
3	240	310	380	130
4	310	30	370	80
5	270	120	110	48
6	400	130	30	90
7	440	180	60	0
8	410	410	50	0

Junio de 1984

-20-

Ivermectina

Abreviaturas.- mcg/kg.= Microgramo por Kilogramo de peso vivo.

CUADRO 2

EFICACIA DE LA IVERMECTINA CONTRA Toxocara canis
EN CACHORROS (%)

DIA	LOTE CONTROL PROPILEN- GLICOL	LOTE # 2 IVERMECTINA 50 mcg./kg.	LOTE # 3 IVERMECTINA 100 mcg./kg.	LOTE # 4 IVERMECTINA 200 mcg./kg.
1	26.1	70.1	60.9	49.8
2	5.2	19.7	88	79.1
3	46.1	79.4	88.9	97.3
4	30.6	96	89.2	98.4
5	39.6	92	96.8	99
6	10.4	91	99	98.2
7	1.5	88	98.3	100
8	8.2	72.8	98.6	100

Junio de 1984

Nota.-Se tomó como base para el cálculo de la eficacia el promedio de huevos antes del tratamiento para cada lote respectivamente.

Abreviaturas.-mcg/kg. = Microgramo por Kilogramo de peso vivo.

CUADRO 3

EFICACIA DE LA IVERMECTINA CONTRA

Toxocara canis EN CACHORROS

EVALUACION A LA NECROPSIA

Toxocara canis

Retención parasitaria

ANIMAL	MACHOS	HEMBRAS	<u>T. canis</u> INMADUROS	% DE ANIMALES PARASITADOS/ LOTE
1	3	3	—	100 % del lote 1
2	2	7	—	
3	3	0	—	
4	1	1	—	
5	0	3	4	
6	0	0	—	40 % del lote 2
7	0	0	—	
8	1	0	—	
9	0	0	—	
10	4	7	2	
11	0	0	—	20 % del lote 3
12	0	0	—	
13	2	1	—	
14	0	0	—	
15	0	0	—	
16	0	0	—	0 % del lote 4
17	0	0	—	
18	0	0	—	
19	0	0	—	
20	0	0	—	

CUADRO 4

EFICACIA DE LA IVERMECTINA CONTRA T. canis
EN CACHORROS A LA NECROPSIA.

% DE PARASITOSIS A LA NECROPSIA *

Número de parásitos encontrados por lote a la necropsia		% de Eficacia
Lote control	23 <u>T. canis</u>	Representa el # de parásitos en cachorros no tratados.
Lote 2	12 <u>T. canis</u>	47.6
Lote 3	3 <u>T. canis</u>	89.9
Lote 4	0 <u>T. canis</u>	100

Junio de 1984

Comparación del número de parásitos encontrados durante la necropsia en el lote control contra los encontrados en cada uno de los demás lotes, para esta comprobación no se tomaron en cuenta los parásitos inmaduros.

La fórmula utilizada fue la siguiente:

$$\% \text{ DE EFICACIA} = \frac{\bar{X} \text{ de parásitos en el lote control.} - \bar{X} \text{ de parásitos en el lote tratado.}}{\bar{X} \text{ de parásitos en el lote control.}} \times 100$$

V.-DISCUSION

Para poder valorar los resultados obtenidos en el presente trabajo deberá tomarse en cuenta que los animales experimentales se trataron con tres diferentes dosis de 50,100 y 200 mcg/kg, teniendo para cada lote una dosis además del grupo control al que solo se le administró propilenglicol.

Así los datos variaron de acuerdo a la dosificación empleada. La mayoría de los reportes utilizados mostraron este mismo modelo experimental.

Anderson y robertson (1982) demuestran que la ivermectina tiene una eficacia del 45% para dosis de 50 mcg/kg, del 58.8% para 100 mcg/kg y del 91% para 200 mcg/kg contra Toxocara canis.

Bowen (1981) reporta 100% de eficacia contra el mismo parásito utilizando dosis de 100-200 mcg/kg y Seward (1982) obtiene un 90% de eficacia en el tratamiento contra T. canis con dosis de 200 mcg/kg de ivermectina.

Después de lo anterior y observando los resultados del cuadro 1, se observará que tras la administración del medicamento, nuestro promedio de huevos en heces bajaba pero de una manera poco importante durante los tres primeros días post-tratamiento, fue hasta el sexto día en el que se observó un cambio radical y constante en el que disminuía considerablemente el número de huevos de T. canis en heces.

Para el grupo al que se administró 50 mcg/kg se observó que la máxima eficacia del producto se manifestaba durante el cuarto día post-tratamiento. Sin embargo éste no se mantuvo constante e incluso aumentó considerablemente para el día 8 post-tratamiento. Estos resultados se pueden explicar ya que el número de huevos eliminados en heces es variable aunque el número de parásitos permanezcan constantes en el animal (Lapage, 1968).

Esto aunado a que la dosis del medicamento no fue suficiente para erradicar a los parásitos adultos, los cuales parecieron haber resistido el efecto inicial del medicamento.

Los resultados de eficacia parecen estar de acuerdo a los datos ya reportados por otros autores, aclarando sin embargo que este trabajo fue realizado solamente en cachorros (Cuadro 2).

Los resultados obtenidos en el lote tratado con 50 mcg/kg fueron variables y poco satisfactorios (72.8%), lo cual puede deberse a la dosis tan pequeña que se utilizó. Para el lote tratado con 100 mcg/kg los resultados fueron mucho más estables aumentando progresivamente del día 1 al 8 post-tratamiento alcanzando una eficacia del 98.6% al octavo día, dato importante que se puede explicar por la magnitud de la dosificación. Para el grupo tratado con 200 mcg/kg los resultados obtenidos fueron importantes, desde el punto de vista eficacia, desde el tercer día post-tratamiento en el que se alcanzó una eficacia del 97%, estos valores fueron aumentando paulatinamente hasta encontrar en el séptimo día un 100 % de eficacia (Cuadro 2).

Este cambio se puede explicar por la dosificación empleada, que fue la mayor de los tres grupos y la más eficaz.

Estas justificaciones se basan en la observación hecha por autores, donde la variación a estas dosis se da proporcionalmente según vaya aumentando o disminuyendo (Anderson y Robertson, 1982; Bowen, 1981; Seward, 1982).

Por otra parte habrá que hacer notar que de acuerdo a los datos encontrados en el cuadro 1, se observó que de alguna manera el promedio de huevos de T. canis en heces para los grupos 1, 2, 3 y 4 fue aumentando. Sin embargo, de spués de hacer el análisis estadístico se concluyó que aunque los cambios entre los lotes eran grandes, los grupos permanecían siendo homogéneos.

No se encontró signo alguno de toxicidad producido por la ivermectina en los animales experimentales a las dosis utilizadas, aunque esto se

puede deber a que las dosis fueron relativamente pequeñas como para poder descartar algún efecto tóxico ya que Seward(1983) reporta tratamientos en los que utiliza de 500 a 2000 mcg/kg por vía oral con el fin de encontrar efectos tóxicos.

Para el grupo control no se verificó ningún cambio importante después de la administración del propilenglicol, esto se puede deber a que éste por si solo no tiene actividad desparasitante(Cuadros 1 y 2).

Analizando los resultados a la necropsia se observó que el porcentaje de retención parasitaria variaba de manera indirecta según la dosis que se empleaba, así para el lote control se encontró una retención del 100%, para el segundo lote fue del 40%, para el tercero del 20%, mientras que para el cuarto grupo la retención fue nula (Cuadro 3).

Estos datos se relacionan de manera directa a los resultados obtenidos para los cuadros 1 y 2, sin embargo no se olvidará que la relación parásito-huevo es muy variable, razón por la cual los resultados de los cuadros 2 y 4 no corresponden de una manera exacta.

De acuerdo a todo lo antes mencionado debemos concluir que las dosis pequeñas de ivermectina no son suficientes para eliminar al 100% de los parásitos adultos e inmaduros por lo menos durante los primeros ocho días post-tratamiento, mostrando éstos más resistencia a las dosis de 50 y 100 mcg/kg.

VI.-CONCLUSIONES

1.- La ivermectina utilizada como tratamiento para Toxocara canis en cachorros demostró tener 100% de eficacia a dosis de 200 mcg/kg, 98.6% para dosis de 100 mcg/kg y una eficacia del 72.8% para dosis de 50 mcg./kg.

En todos los lotes la administración fue por vía subcutánea, llegando el medicamento a su máxima acción en 6-8 días post-tratamiento.

2.-Debido a que solo se encontró en un perro una pequeña zona de inflamación y a que éste pertenecía al lote control no se puede descartar del todo el efecto irritante que pudiera tener el propilenglicol por si mismo.

3.-No se encontró efecto tóxico en la Ivermectina a dosis de 50, 100 y 200 mcg./kg. de peso vivo administrada por vía subcutánea en cachorros entre 2 y 3 meses de edad.

4.-El costo del tratamiento contra Toxocara canis utilizando ivermectina a diferentes dosis, aún a 200 mcg/kg. no es elevado aún si se compara con productos como la piperazina.

5.-Debido a la poca significancia, de la variación en los datos del grupo control después de la administración del propilenglicol, se concluye que por sí mismo éste no es capaz de desalojar T. canis en cachorros de 2 y 3 meses de edad.

6.-La elección del medicamento quedará a consideración del médico, tomando en cuenta los resultados expuestos.

Sin embargo se recomienda el uso de ivermectinas en el tratamiento de T. canis en cachorros debido a que este es eficaz, atóxico y de fácil administración, puntos que son muy importantes en la elección de un antihelmíntico. (Daykin, 1980)

B I B L I O G R A F I A .

- 1.-Anderson, Dennis I y Robertson, Edward L. Activity of Ivermectin Against Canine Intestinal Helminths. Am. J. Vet. Res., 43(9):1681-1683, 1982.
- 2.-Appel, M.J., et. al. Canine Medicine. 4a. ed., U.S.A., American Veterinary Publications I.N.C., U.S.A., 1979.
- 3.-Benz, G.W. y Ernst, J.V. Anthelmintic Activities of Bla Fraction of Aavermectin Against Gastrointestinal Nematodes in Calves. Am. J. Vet. Res., 40 (8):1187-1188, 1979.
- 4.-Benz, G.W. y Ernst, J.V. Anthelmintic Efficacy of Ivermectin Against Inmature Gastrointestinal Pulmonary Nematodes in Calves. Am. J. Vet. Res., 42 (12):2097-2096, 1981.
- 5.-Benz, G.W. y Ernst, J.V. Anthelmintic Efficacy of 22-23-Dihydroavermectin Bla Against Gastrointestinal Nematodes in Calves. Am. J. Vet. Res., 42 (8):1409-1411, 1981.
- 6.-Blagburn, B.L., Adams, J.H., et. al. Prevalence of Heartworms in Dogs. Mod. Vet. Pract., 64:811-814, 1983.
- 7.-Blair, S.L y Campbell, W.C. Efficacy of Avermectin Bia Against Microfilariae of Dirofilaria imitis. Am. J. Vet. Res., 40 (7):1031-1032, 1979.
- 8.-Blair, S.L y Campbell, W.C. Efficacy of ivermectin Against Dirofilaria imitis Larvae in Dogs 31, 60 and 90 Days After Infection. Am. J. Vet. Res., 41 (12):2108, 1982.
- 9.-Blood, D.C., Henderson, J.A. y Radostis, O. Medicina Veterinaria. 5a. ed. México, Interamericana, 1983.
- 10.-Boreham, P.F.L. y Atwell, R.B. Absence of Shock-Like Reactions to Ivermectin in Dogs Infected with Dirofilaria imitis. J. Helminthol., 37: 279-281, 1983.
- 11.-Bowen, John M. The Avermectin Complex: a New Horizont in Anthelmintic therapy. Vet. Med. Small. An. Clin., 165-166, 1981.

- Brokken, E.S. y Barth, D. Ivermectin: a New Broad-Spectrum Antiparasitic Agent for Swine. Merck Symposium: "Recent Developments in the Control of Animal Parasites", XXII World Vet. Congr., Perth, Aust., Aug. 25-26: 35-36, 1983.
- Brooks, D.L., et. al. Animal Health Technology. 2a ed., U.S.A., American Veterinary Publications, 1977.
- Burg, Richard W., Miller, Brington M., et. al. Avermectins, New Family of Potent Anthelmintic Agents: Producing Organism and Fermentation. Antimicrob. Agents Chemother., 15:361-367, 1979.
- Campbell, W.C. y Egerton, J.R. The Avermectins: an Introduction. New Zealand Vet. J., 29: 174-178, 1981.
- Chabala, John C., Krozik, Helmut, et. al. Ivermectin, a New Broad Spectrum Antiparasitic Agent. J. Med. Chem., 23: 1134-1136, 1980.
- Courtney, C.H., Ingalls, W.L. y Stitzlein, S.L. Ivermectin for the control of Swine Scabies: Relative values of Prefarrowing Treatment of Sows and Weaning treatment in Pigs. Am. J. Vet. Res. 44 (7):1220-1223, 1983.
- Daykin, P. W. Farmacología y terapeutica Veterinaria. 3a. Imp. México, C.F.C.S.A, 1980.
- Di Pietro, J.A., Todd, K.S., et. al. Anthelmintic Efficacy of Ivermectin Given Intramuscularly in Horses. Am. J. Vet. Res., 43 :145-148, 1982.
- Di Pietro, J.A. y Lock, T.F. Clinical Trials of the Antiparasitic Activity of Ivermectin in Horses. Vet. Med. Small An. Clin., 1043-1046, 1982.
- Egerton, J.R., Birbaum, J., Blair, L.S., et. al. 22,23-Dihydroavermectin B_{1a}, a New Broad-Spectrum Antiparasitic Agent. Br. Vet. J., 136:88-97, 1980.
- Egerton, J.R., Brokken, E.S., Suhayda, D., et. al. The Antiparasitic Activity of Ivermectin in Horses. Vet. Parasitol., 8: 83-88, 1981.
- Egerton, J.R., Brokken, E.S., et. al. The Evaluation of Ivermectin as an Antiparasitic in Horses. Proceedings of the 25th. Annual Meeting of the American Association of Veterinary Parasitologist, Washington, D.C., July 20-22:4, 1980.

- 24.-Egerton, J.R., Ostlind, D.A., et. al. Avermectins, New Family of Potent Anthelmintic Agents: Efficacy of the Bla Component. Antimicrob. Agents Chemother., 15:372-378, 1979.
- 25.-Elliot, D.C. y Julian, A.F. The Removal of Inhibited Fourth Stages Ostertagia ostertagi from Yearling Cattle by MK-933, an Ivermectin Formulation. New Zealand Vet. J., 29: 68-69, 1981.
- 26.-Herd, R.P. y Donaham, J.C. Efficacy of Ivermectin Against Cutaneous Dra-schia and Habronema Infection (Summer Sores) in Horses. Am. J. Vet. Res. 42:1953-1955, 1981.
- 27.-Jacob, T.A., Bush, R.P., et. al. The Metabolism and Tissue Residue Profiles of Ivermectin. Merck Symposium: "Recent Developments in the Control of animal Parasites", XII World Vet. Congr., Perth, Aust., Aug. 25-26, 10-11 1983.
- 28.-James, P.S., Picton, J. y Rilk, R.F. Insecticidal Activity of the Avermectins. Vet. Rec., 106 (39):69, 1980.
- 29.-Klei, Thomas R. y Torbert, Betty J. Efficacy of Ivermectin (22,23-Dihydro-avermectin B1) Against Gastrointestinal Parasites in Ponies. Am. J. Vet. Res., 41 (11):1747-1750, 1980.
- 30.-Kocan, A.A. y Olsen, S.K. Ivermectin (MK-933) Versus Parelaphostrongylus tenuis. J. Wildl. Dis., 19 (suppl.3):4, 1983.
- 31.-Lapage, Geoffrey. Parasitologia Veterinaria. México, C.E.C.S.A., 1979.
- 32.-Lyons, E.T., Drudge, J.H. y Tolliver, S.C. Antiparasitic Activity of Ivermectin in Critical Test in Equids. Am. J. Vet. Res., 41 (12):2069-2072, 1980.
- 33.-Lyons, E.T., Drudge, J.H. y Tolliver, S.C. Ivermectin Activity Against Larval Strongylus vulgaris and Adult Trichostrongylus axei in Experimental Infections in Ponies. Am. J. Vet. Res., 43 (8): 1449-1450, 1982.
- 34.-Meleney, William P. Control of Psoroptic Scabies on Calves With Ivermectin. Am. J. Vet. Res., 43 (2): 329-331, 1982.
- 35.-Meleney, William P., Wright, Fred y Gillot, Frank S. Residual Protection Against Cattle Scabies Afforded by Ivermectin. Am. J. Vet. Res., 43 (10):1767-1769, 1982.

- 36.-Miller, Thomas, W., Douglas, Louis Ch., et. al. Avermectins, New Family of Potent Anthelmintic Agents: Isolations and Chromatographic Properties. Antimicrob. Agents Chemother., 15 (3): 368-371, 1979.
- 37.-Nessel, R.J., Jacob, T.A. y Robertson, R.T. The Human and Environmental Safety Aspects of Ivermectin. Merck Symposium: "Recent Developments in the Control of Animal Parasites" XII World Vet. Congr., Perth, Aust. Aug. 25-26, 12-13, 1983.
- 38.-Ostlund, D.A., Chell, S. y Lang, R. Insecticidal Activity of the Antiparasitic Avermectins. Vet. Rec., 58:155-159, 1979.
- 39.-Pong, Cheng-Shung, Wang, Ching C. y Pritz, Lawrence C. Studies on the Mechanism of Action of Avermectin Bla: Stimulation of Release of Gamma-Aminobutyric Acid from Brain Synaptosomes. J. Neurochem., 34 (2):351-358, 1980.
- 40.-Schröder, J. y Swan, G.E. Ivermectin as an Antiparasitic Agent in Horses. J. South African Vet. Ass., 53 (2):127-128, 1981.
- 41.-Seward, R.L., Blair, L.S., et. al. The Efficacy and Safety of Ivermectin in Dogs. Merck Symposium: "Recent Developments in the Control of Animal Parasites", XXII World Vet. Congr., Perth, Aust. Aug. 25-26, 37-38, 1983.
- 42.-Seward, R.L. Reactions in Dogs Given Ivermectin. J.A.V.M.A. 183(5):493 1983.
- 43.-Slocombe, J.O.D. y Mc.Craw, B.M. Controlled Tests of Ivermectin Against Migrating Strongylus vulgaris in Ponies. Am. J. Vet. Res., 42 (6): 1050-1051, 1981.
- 44.-Slocombe, J.O.D. y Mc.Craw, B.M. Evaluation of Pyrantel Pamoate, Nitramisole and Avermectin Bla Against Migrating Strongylus vulgaris Larvae. Can. J. Comp. Med., 44:93-100, 1980.
- 45.-Spinelli, J.S. Farmacología y Terapéutica Veterinaria, México, la ed. Interamericana, 1978.
- 46.-Stewart, T.B., Martin, O.G. y Hale, O.M. Efficacy of Ivermectin Against Five Genera of Swine Nematodes and the Hog Louse, Haematopinus suis. Am. J. Vet. Res., 42(8):1425-1426, 1981.

- 47.-Stewart, T.B., Marti, O.G. y Mc. Cormick, W.C. Efficacy of Ivermectin Against the Swine Kidney Worm, Stephanurus dentatus. Am. J. Vet. Res 42 (8): 1427-1428, 1981.
- 48.-Taffs, L.F. Helminths in the Pige. Vet. Res., 79:671-687, 1966.
- 49.-Tway, Patricia C., Wood, James S. y Dowing, George V. Determinance Liquid Chromatography with Fluorescence Detection. J. Agr. Food. Chem., 29:1059-1063, 1981.
- 50.-Wayne, Daniel W. Bioestadística: Base para el Análisis de las Ciencias de la Salud. México, Limusa, 1979.
- 51.-Wescott, R.B., Farrell, C.J., et al. Efficacy of Avermectin Bla for Treatment of Experimentally Induced Nematode Infections in Cattle. Am. J. Vet. Res., 41 (8): 1326-1328, 1980.
- 52.-Wescott, R.B. y Lea Master, B.R. Efficacy of Ivermectin Against Naturally Acquired and Experimentally Induced Nematode Infections in Sheep. Am. J. Vet. Res., 43 (3): 531-533, 1982.
- 53.-Williams, C., Knox, J.W., et al. Efficacy of Ivermectin Against Inhibited Larvae of Ostertagia ostertagi. Am. J. Vet. Res., 42(12): 2077-2080, 1981.
- 54.-Yazwinsky, T.A., Greenway, T., Presson, B.L., et al. Antiparasitic Efficacy of Ivermectin in Naturally Parasited Sheep. Am. J. Vet. Res., 44: 2186-2187, 1983.
- 55.-Yazwinsky, T.A., Greenway, T.A., Presson, B.L. y Williams, B.S. Bovine Gastrointestinal Helminthiasis: The Effectiveness of Ivermectin for Reducting. Vet. Med. Small. An. Clin., 877-879, 1981.
- 56.-Yazwinsky, T.A., Hamm, D. y Greenway, T. Antiparasitic Effectiveness of Ivermectin in Horse. Am. J. Vet. Res., 43: 1092-1094, 1982.
- 57.-Yazwinsky, T.A., Hamm, D., Williams, M. et al. Effectiveness of Ivermectin in the Treatment of Equine Parascaris equorum and Oxyuris equi Infections Am. J. Vet. Res., 43: 1095, 1982.
- 58.-Yazwinsky, T.A., Williams, M., Greenway, T. y Tilley, W. Anthelmintic Activities of Ivermectin Against Gastrointestinal Nematodes of Cattle. Am. J. Vet. Res. 42 (3): 481-482, 1981.