

51
28



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA
VETERINARIA Y ZOOTECNIA

EFICACIA DE LAS IVERMECTINAS
EN PARASITOSIS GASTROINTESTINALES DEL PERRO

T E S I S

Que para obtener el título de
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

p r e s e n t a

MAURICIO LEONEL DUHART CASTILLO



CIUDAD UNIVERSITARIA, a 12 de Agosto de 1987



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 está 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.

INDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCION	2
ANTECEDENTES HISTORICOS	4
COMPOSICION QUIMICA	5
PROPIEDADES Y MODO DE ACCION	6
ESPECTRO	7
TOXICIDAD	8
OBJETIVO E HIPOTESIS	10
MATERIAL Y METODOS	11
DISEÑO EXPERIMENTAL, MUESTREO, TECNICA DE LABORATORIO Y TRATAMIENTO.....	13
ANALISIS ESTADISTICO Y RESULTADOS	14
DISCUSION	16
LITERATURA CITADA	18

INDICE DE CUADROS Y FIGURAS

FIGURA No. 1 (ESTRUCTURA BASICA DE LAS IVERMECTINAS)	5
CUADRO No. 1 (EFICACIA DE LAS IVERMECTINAS EN PERROS CONTRA . DIVERSOS PARASITOS A DIFERENTES DOSIS)	9
CUADRO No. 2 (DISTRIBUCION DE ANIMALES POR NUMERO DE JAULA) 12	12
CUADRO No. 3 (RESULTADOS)	15

RESUMEN

DUHART CASTILLO MAURICIO LEONEL. Eficacia de las ivermectinas - en parasitosis gastrointestinales del perro (bajo asesoría del MVZ LUIS ANTONIO CALZADA NOVA).

El presente modelo experimental, se realizó con el propósito de evaluar la efectividad de las ivermectinas en el tratamiento contra parasitosis gastrointestinal en el perro. Para dicho trabajo, se utilizaron 100 perros positivos a parásitos gastrointestinales sin especificar sexo, raza, edad, ni alimentación. La dosis aplicada en cada uno, fue de 10 microgramos por kilogramo, vía subcutánea en la región de la cruz. A cada lote de animales, se le realizó un examen coproparasitológico para determinarlos como positivos; una semana después del tratamiento, los animales fueron sometidos al mismo examen para evaluar la eficiencia del medicamento. Los resultados obtenidos demuestran que la aplicación de la ivermectina a dosis baja, tiene una efectividad de el 86 % contra Ancylostoma caninum, 71 % para Toxocara canis, y finalmente 43.75 % contra Toxascaris leonina.

INTRODUCCION

El parasitismo gastrointestinal en los mamíferos domésticos, ha sido un tema de amplio estudio en el ejercicio de la Medicina Veterinaria y la Zootecnia, ya que ocasiona efectos negativos desde diferentes aspectos, por ejemplo en la Salud Pública, las zoonosis parasitarias que tienen sus reservorios en los animales domésticos, son una importante causa de morbilidad para una gran proporción de la población mundial, tanto urbana como rural (1,31,63).

En bastas zonas, millones de habitantes que tiene contacto con especies de animales domésticos, se exponen a un riesgo elevado de contraer enfermedades transmitidas por ellos, debido a la estrecha convivencia, o por mantener condiciones sanitarias deficientes (1,31,57,63).

Las condiciones ecológicas, fluctuación de poblaciones animales, el comportamiento humano y los hábitos alimenticios, son los factores más importantes que en forma aislada o asociados, pueden contribuir a incrementar las probabilidades de exposición a parásitos (1,31,63).

Para poder apreciar la importancia que tienen los animales como parte del ciclo de la zoonosis, es necesario considerar previamente el problema de la especificidad del huésped. En lo general, se acepta que son muchos los animales que actúan como hospedadores de agentes productores de enfermedad, pero son pocas las enfermedades para las que se conoce con exactitud la amplitud y variedad de huéspedes para un agente infeccioso (1,31,57,63,81).

Actualmente, se entiende por zoonosis, a las infecciones que comparten el hombre y los animales en la naturaleza. Las zoonosis parasitarias, en lo general son muy numerosas, de alta trascendencia en la Salud Pública, pudiendo citar en pocos las de mayor importancia:

ANCYLOSTOMIASIS

Agente etiológico:

* Ancylostoma caninum

* Ancylostoma braziliense

DIROFILARIASIS

Agente etiológico:

* Dirofilaria immitis

ASCARIASIS

Agente etiológico:

* Toxascaris leonina

* Toxocara canis

La importancia que presentan las diversas parasitosis en los animales, ha hecho que surja la necesidad de la investigación científica, enfocada a la búsqueda de medicamentos que puedan controlar eficazmente este problema, desarrollando así compuestos químicos como son los anticestódicos, antinematódicos y fasciolicidas, entre otros (1,30,31,38,51,63).

IMPORTANCIA DE LAS IVERMECTINAS PARA EL CONTROL
PARASITARIO GASTROINTESTINAL

ANTECEDENTES HISTORICOS

De los muchos derivados de la fermentación microbiana que hasta ahora se ha descrito, solamente algunos compuestos poseen actividad antihelmíntica. De éstos, muchos pertenecen a la familia de los aminoglicósidos. La higromicina B y el antibiótico G-418, son activos contra nemátodos y céstodos respectivamente. La areca, bromhidrato de arecolina, acetarsol, diclorfen, resorantel, bitionol y la niclosamida, sólo son eficaces contra céstodos. Como antibióticos que poseen actividad contra nemátodos se encuentran: la antelvecina-neotripsin-relativa y aspiculamicina, entre otros. Con actividad antinematódica pero no siendo antibióticos se tiene a los derivados del antimonio, glicorbiazol, tolueno, niridazole, clorhidrato de tetramisol, tiabendazole, parabendazole, oxibendazole, hidrato de piperazina (en sal fosfato y en sal citrato), el febantel, haloxon, diclorvos, etc (30).

En 1978, se encontró 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 de Kitasato, a partir de una muestra de el suelo que se colectó en Kawana, ciudad de Ito, prefectura de Shizuoka, Japón (2,27,29,49).

Estas muestras se enviaron a los laboratorios de inves-

tigación de la compañía MSD, con el propósito de hacerle un cuidadoso programa de pruebas comparativas. Las primeras pruebas, indicaron que tenía un espectro contra el Nematospiroides debiu-
sin en el ratón, con un exitoso intervalo de seguridad y sin ningún signo de toxicidad para éste (2,27,29,49).

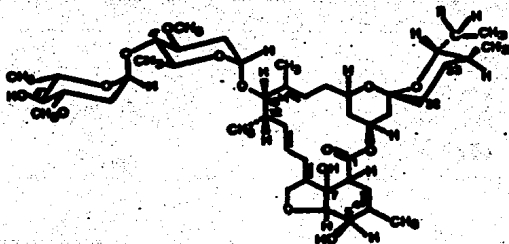
Subsecuentemente, su actividad antihelmíntica fue aislada e identificada como una familia de compuestos cercanos, con estructuras muy similares a las ivermectinas (2,27,29,49).

COMPOSICION QUIMICA

Las ivermectinas, son una serie de lactonas macrocíticas obtenidas del micelo Streptomyces avermitilis, son disacáridos - derivados pentacíclicos de 16 lactonas, sus enlaces entre el carbón 22 y el 23 marca su diferencia bioactiva en su hidroxilación (2,27,29,50,75,77,78).

Los componentes de esta familia son: ivermectina A1a, A2a, B1a y B2b que se encuentran en proporciones variables dentro de el compuesto, siendo sus componentes menores: A1b, A2b y B2a, - que son homólogos de los anteriores (2,27,29,50,75,77,78). La estructura fundamental de las ivermectinas, se muestra en la - Figura # 1 (2).

FIGURA #1- ESTRUCTURA BASICA DE LAS IVERMECTINAS



PROPIEDADES Y MODO DE ACCION

Dentro de sus compuestos, el más eficaz es el B1, seguido del B2 con sus respectivos derivados; esta relación existe cuando la administración es por vía oral variando inversamente cuando es por vía parenteral (2,4,27,48,49,50,60,66,75,77,78,80).

La mejor de sus propiedades es la de ser antihelmánticos con gran espectro, no afectando a platelmintos ni a protozoos -- rios. Este producto posee cierta capacidad antibacteriana y antimicótica (2,4,5,6,8,17,27,29,49,62,64,65,66,71,82,84).

Es muy poco tóxico y de rápida eliminación, siendo su principal residuo el 24-hidroxi-metilo, el cual se encuentra en mayor proporción en el hígado, músculo y riñón aún después de varias semanas de administrado el medicamento (2,4,6,29,37,40,-49,50,56,61,62,64,65,66,70,71,84).

En gusanos redondos, la ivermectina estimula la liberación del ácido-gamma-amino-butírico (GABA), desde las terminaciones nerviosas para posteriormente ayudar a fijarlo en ciertos receptores especiales de las uniones nerviosas, interrumpiendo así los impulsos nerviosos (8,27,48,50,60,66,75,82).

La estimulación del efecto del GABA en los artrópodos, se asemeja a la acción contra los gusanos redondos con la diferencia de que en los artrópodos, los impulsos se interrumpen entre las terminaciones nerviosas y la célula muscular (8,27,48,50,-60,66,75,82).

Se han realizado diversos estudios con diferentes técnicas para determinar el depósito de las ivermectinas en los tejidos, obteniendo resultados que demuestran su fácil eliminación. Al -- gunos ensayos en ganado bovino demuestran una eliminación de el

83 % del producto 28 días después del tratamiento; en ovejas, realizando el mismo experimento, la eliminación fué a los 14 días (77,78,80).

ESPECTRO

Las ivermectinas han sido utilizadas en muchos países como una buena opción para el control parasitario debido a su acción contra parásitos internos y externos en diferentes especies de animales domésticos y salvajes. Este medicamento se utilizó por primera vez en equinos, posteriormente se aplicó a otras especies como bovinos, cerdos, pequeños ruminantes, aves, perros, gatos, animales de laboratorio, animales salvajes e incluso el hombre, obteniendo resultados satisfactorios en la mayoría de los casos. Por todas estas razones ha surgido el interés por descubrir y estudiar todas las propiedades de éste compuesto (2,4,5,6,8,17,27,29,40,42,56,60,61,62,64,65-66,70,71,80,82,84).

En el perro, se tiene información de presentar actividad contra varios tipos de parásitos, tanto internos como externos, de los que hasta hoy se pueden mencionar :

Internos intestinales

- * Ancylostoma caninum (5,7,8,17,26,62,64,71,84).
- * Ancylostoma braziliense (5).
- * Capillaria obsignata (28,65).
- * Toxascaris leonina (5,8,84).
- * Toxocara canis (5,8,17,64,71,84).
- * Trichuris vulpis (5,8,17,64,71,84).
- * Unicaria stenocephala (33).

Internos cardiacos

* Dirofilaria immitis (3, 4, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 19, 20, 21, 25, 29, 32, 34, 35, 36, 39, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 52, 53, 54, 55, 58, 59, 62-65, 68, 71, 72, 73, 74, 76).

* Diplotalonnema reconditum (41).

Externos

* Cheyletiella vassuri (79).

* Ctenocephalides spp (64).

* Demodex canis (64, 69).

* Demacantor variabilis (40).

* Otodectes cynotis (22, 23, 62, 71, 83).

* Sarcoptes scabiei (15, 62, 64, 67, 71, 83).

TOXICIDAD

La presentación de las ivermectinas para los diferentes animales domésticos, enfatiza el uso del producto específicamente en las especies para las que fue elaborado, ya que la formulación y la dosis varían de una presentación a otra (61).

Recientemente se tiene informes del uso de ivermectinas en perros, aplicando la presentación para bovinos, pero debido a errores en la dilución y dosificación se han manifestado - signos de intoxicación como depresión, ataxia, ptialismo, coma y en algunos casos la muerte. En la mayoría de los casos, se ha reportado la raza "Collie" como la mas afectada, desconociendo la verdadera causa de la reacción (5, 6, 8, 29, 37, 40, 49, 56, 61, 62, 64, 65, 70, 84).

Cabe mencionar que se tienen reportes de innumerables trabajos de investigación en perros, obteniendo muy buenos resultados contra diferentes tipos de parásitos y a diferentes dosis.

CUADRO NO. 1 EFICACIA DE LAS IVERMECTINAS EN PERROS CONTRA DIVERSOS PARASITOS A DIFERENTES DOSIS

PARASITO	DOSIS (mcg/kg)*	VIA	EFICACIA %
Ankylostoma G.	50	SC **	99 (5,71)
	300 - 500	OR ***	83 (27)
	100 - 200	SC	100 (5,71)
Trichuris V.	100	SC	99 (5,8,17,71,84)
	200	SC	100 (5,8,17,71,84)
	200	SC	91 (5,8,17,71,84)
Toxocara G. (fase adulta) (fase larvaria)	100 - 200	SC	100 (5,71)
	200	SC	90 (5,71)
	200	SC	97 (5,71)
Toxascaris L.	100 - 200	SC	100 (5)
	50	SC	34 (5)
	100	SC	46 (5)
	200	SC	69 (5)
	400	SC	53 (5)
Diodectes G.	200	SC	80 (70)
Dirofilaria I. (fase larvaria)	3	OR	prevención (70)
	50 - 100	OR	prevención (70)
	100	SC	80 (9,14,71)
	100	SC	100 (71)
	200	SC	100 (9)
	200	SC	100 (27,71,72)
	200	OR	prevenc. (27,71,72)

* microgramos por kilo de peso
 ** vía de administración subcutánea
 *** vía de administración oral

OBJETIVO

Comprobar que debido al mecanismo de acción, baja toxicidad y amplio espectro, la ivermectina a bajas dosis puede ser utilizada con eficacia en perros, mejorando así aspectos importantes para la Salud Pública y el control parasitario gastrointestinal en México.

HIPOTESIS

El uso de la ivermectina a dosis de 10 mcg/kg es efectivo para el control de parásitos gastrintestinales en el perro.

MATERIAL Y METODOS

El experimento fue realizado en las instalaciones de "Albergues Caninos, A.C." situado en el kilómetro 17.3 de la carretera México-Toluca, a 19 grados, 30 minutos, latitud norte y 99 grados, 15 minutos, longitud oeste; pertenece al municipio de Cuajimalpa, Estado de México, la precipitación pluvial anual es de 900 mm., su altitud promedio es de 2650 m. sobre el nivel del mar, su clima se clasifica como templado-subhúmedo con lluvias en verano.

La sección destinada para el experimento, consta de 14 jaulas de malla de alambre, pudiéndose dividir en jaulas individuales, con pisos de cemento y techos de lámina de asbesto.

Los animales fueron distribuidos en las jaulas según la capacidad de cada una, como se explica en el cuadro 2.

CUADRO NO. 2 DISTRIBUCION DE ANIMALES POR NUMERO DE JAULA

NUMERO DE JAULA		CAPACIDAD DE ANIMALES
1	*****	6
2	*****	7
3	*****	7
4	*****	6
5	*****	7
6	*****	8
7	*****	8
8	*****	9
9	*****	5
10	*****	5
11	*****	7
12	*****	8
13	*****	8
14	*****	9
TOTALES		
14		100
JAUAS		ANIMALES

DISEÑO EXPERIMENTAL

El experimento se realizó en 100 perros criollos procedentes de Distrito Federal y zonas aledañas. Los animales se agruparon al azar, no importando sexo, edad, estado físico, ni alimentación.

MUESTREO

Las muestras de cada animal fueron recolectadas durante tres días consecutivos, para determinar cuales resultaron positivos a parasitosis gastrointestinal y así poder aplicar el tratamiento. Una semana después, se tomo otra serie de muestras a cada perro durante tres días para evaluar la eficacia del medicamento.

TECNICA DEL LABORATORIO

Para el experimento se utilizó la técnica cualitativa descrita como "Técnica de flotación en solución glucosada", para poder identificar los huevecillos de los parásitos por sus características morfológicas.

TRATAMIENTO

Los animales fueron sometidos a una sólo aplicación de ivermectina en su producto comercial "IVOMEC" para ganado bovino *, a dosis de 10 mcg/kg de peso, vía subcutánea en la región de la cruz. Se hicieron las diluciones necesarias con etilenglicol de manera que un kilogramo de peso correspondiera a 0.1 ml. de la dilución.

* Laboratorios MSD-AGVET, PRO-SALUD S.A. de C.V.

ANALISIS ESTADISTICO

Este análisis se realizó, únicamente sacando los valores medios de los datos obtenidos en el experimento (media \bar{x}), posteriormente se calculó el porcentaje de efectividad de las ivermectinas contra los parásitos detectados en las muestras.

RESULTADOS

En el cuadro #3 se puede observar, que el 100% de los animales tratados en el experimento resultaron positivos a parasitosis mixtas causadas por Ancylostoma caninum y Toxocara canis, solamente 16 ejemplares de la muestra, que representan el 16%, resultaron positivos a Toxascaris leonina.

Los resultados obtenidos después del tratamiento demuestran el porcentaje de efectividad de las ivermectinas a dosis bajas, utilizada contra parasitosis mixtas.

Cabe destacar que aunque las muestras se recolectaron individualmente por las mañanas, los animales convivían con todo el grupo durante el resto del día, por lo que la reinfestación entre ellos pudo haber sido constante.

CUADRO No 3 EFICACIA DE LAS IVERNECTINAS EN 100 PERROS CON PARASITOSIS MIXTAS A DOSIS UNICA DE 10 mcg/kg VIA SUBCUTANEA

No. JAULA	CAPAC.	MUESTRO x JAULA	DETECCION DE PARASITOS PRE-TRATAMIENTO			DETECCION DE PARASITOS POST-TRATAMIENTO (8 DIAS)		
			Ancylost.	Toxoc.c.	Toxasc.l.	Ancylost.	Toxoc.c.	Toxasc.l.
1	6	18	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)
2	7	21	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)
3	7	21	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)
4	6	18	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	(-)
5	7	21	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)
6	8	24	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	(-)
7	8	24	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)
8	9	27	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)
9	5	15	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)
10	5	15	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)
11	7	21	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)
12	8	24	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)
13	8	24	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)
14	9	27	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)
TOTAL	100	300	100 (+)	100 (+)	16 (+)	14 (+)	29 (+)	7 (+)
PORCENTAJE DE EFICACIA POST-TRATAMIENTO ←			86	71	43.75			

DISCUSION

Para poder evaluar el presente trabajo, se debe tomar en cuenta algunos aspectos de importancia, ya que de una u otra manera pudieron influir en los resultados expuestos:

- * Los animales sometidos a experimentación fueron elegidos al azar.
- * Se trabajó únicamente con muestras individuales de animales positivos a parásitos gastrointestinales.
- * Todos los animales permanecieron confinados en cada grupo dentro de sus jaulas.
- * La dosis de ivermectina que se utilizó, es única, baja y por vía subcutánea.
- * La evaluación de los resultados se efectuó 8 días después de el tratamiento.
- * El experimento se realizó en época de lluvias.

Anderson y Robertson (5), reportan una eficacia del 45% utilizando dosis de 50 mcg/kg, del 58.8% para 100 mcg/kg y del 91% para 200 mcg/kg en contra de Toxocara canis.

En 1981, obtienen 100% de eficacia contra el mismo parásito utilizando dosis de 100 a 200 mcg/kg, sin embargo Seward en 1983 (71), obtiene una eficacia de 90% utilizando dosis de 200 mcg/kg.

Observando los resultados en el cuadro #3, la respuesta obtenida no fue suficiente para erradicar ninguno de los tres tipos de parásitos tratados, puesto que algunos resistieron el efecto inicial del medicamento.

Posterior al tratamiento, no se encontró signo alguno de toxicidad producido por la ivermectina, esto puede deberse a que la

dosis aplicada es relativamente pequeña como para causar efectos tóxicos. Seward reporta en 1983 (71), tratamientos utilizando dosis de 500 a 2000 mcg/kg vía oral, con el fin de determinar niveles mínimos tóxicos.

Tomando en cuenta la elección de la población con la que se trabajó, las condiciones ambientales y la época del año en que fueron muestreados, se facilitó obtener a los 100 animales positivos, y nos hace pensar en el grave problema que representa la población canina sin control parasitario en México, y sin considerar el alto porcentaje de perros que presentan parasitosis de manera subclínica siendo así portadores de enfermedades que causan zoonosis.

El costo del tratamiento utilizando dosis baja de ivermectina se calculó en \$0.8 (Pesos 80/100) por kilogramo hasta el mes de Julio del año en curso, ahora bien, si se recomienda utilizar dosis mayores del producto, no alcanzará cifras mas allá de lo que pueda costar otro antiparasitario de espectro reducido.

La elección del medicamento quedará a consideración del Médico Veterinario Zootecnista, tomando en cuenta los resultados expuestos en el presente experimento. Sin embargo se recomienda el uso de la ivermectina a dosis mayores de 10 mcg/kg para incrementar el porcentaje de eficacia en las parasitosis gastrointestinales causadas por Ancylostoma caninum, Toxocara canis y Toxascaris leonina, como lo sugieren otros autores, además de ser eficaz, atóxico, de amplio espectro y fácil administración, puntos que son de gran importancia en la elección de un antihelmíntico (24).

LITERATURA CITADA

1. Acevedo, H.; Escutia, S. I.; Quiróz, R. H. y Meza, B. R.: Ancilostomiasis, Dirofilariasis, Toxocariasis, Zoonosis Parasitarias (Memorias), México 1982, 152-397-412, FMVZ UNAM, (1982).
2. Albers-Schonberg, G.; Anison, B. H.; Chabala, J. C.; Douglas, A. W.; Eskola, P.; Fisher, M. H.; Hirshfield, J. M.; Hoogsteen, K.; Lusi, A.; Mrozik, H.; Smith, J. L.; Springer, J. P. and Tolman, R. L.: Avermectins, a new family of potent anthelmintic agents, Intersci. Conf. Antimicrob. Agents, Chemother., 18: 1-4, (1978).
3. Anantaphruti, M.; Kino, H.; Terada, M.; Ishii, A. I. and Sano, M.: Efficacy of ivermectin on the circulating microfilaria and embryonic development in the female worm of Dirofilaria immitis, Jpn. J. Parasitol., 31: 517-529, (1982).
4. Anantaphruti, M.; Kino, H.; Terada, M.; Ishii, A. I., and Sano, M.: Studies on Chemotherapy of parasitic helminths, Jpn. J. Parasitol. 31: XIII, (1982).
5. Anderson, D. L. and Roberson, E. L.: Activity of ivermectin against canine intestinal helminths, Am. J. Vet. Res. 43: 1681-1683. (1982).
6. Baker, K. P.: Ivomectin in dogs, Irish. Vet. J. 39: 74, (1985).
7. Blair, L. S., and Campbell, W. C.: Efficacy of avermectins against Ancylostoma caninum in dogs, J. Helminthol. 52: 305-307, (1978).
8. Blair, L. S., and Campbell, W. C.: Efficacy of avermectins against gastrointestinal helminths in dogs, 53rd. Annu. Meet. Am. Soc. Parasitol. Chicago: 5-10, (1978).

9. Blair, L.S., and Campbell, W.C.: Efficacy of avermectin Bla against microfilariae of Dirofilaria immitis, Am.J.Vet.Res. 40: 1031-1032, (1979).
10. Blair, L.S., and Campbell, W.C.: Efficacy of ivermectin against Dirofilaria immitis larvae in dogs 31, 60, and 90 days after infection, Am.J.Vet.Res. 41: 210B, (1980).
11. Blair, L.S., and Campbell, W.C.: Suppression of mutaration of Dirofilaria immitis in Mustela putoriusfuro by single dose ivermectin, J.Parasitol., 66: 691-692, (1980).
12. Blair, L.S.; Malatesta, P.F., and Ewancin, D.V.: Dose-response study of ivermectin against Dirofilaria immitis microfilariae in dogs with naturally acquired infections, Am.J.Vet.Res. 44: 476-477, (1983).
13. Blair, L.S.; Williams, E., and Ewancin, D.V.: Efficacy of ivermectin against third-stage Dirofilaria immitis larvae in ferrets and dogs, Res.Vet.Sci. 33: 386-387. (1982).
14. Borehain, P.F.L., and Atwell, R.B.: Absence of shock-like reactions to ivermectin in dogs infected with Dirofilaria immitis, J.Helminthol. 57: 279-281, (1983).
15. Burgos, C.E., and Huici, N.C.: Studies on the use of ivermectin in canine sarcoptic mange, Vet.Argent. 1: 158-162. (1984).
16. Calvert, C.A.: Ivermectin for treatment of internal parasitism and heartworm in dogs, Mod.Vet.Pract. 66: 307-308, (1985).
17. Camacho, A.A.; Scatena, A.P.; Seba, J.A.; Machado, R.Z., e Santana, A.-

- E.: Antiparasitic activity of ivermectin against gastrointestinal helminths of dogs, VIII Encontro Pesquisas Vet. Univ. of Jaboticabal Brazil 90-91, (1983).
18.
Campbell, W.C.: Efficacy of the avermectins against filarial parasites: A short review. Vet. Res. Commun. 5: 251-262, (1981-1982).
19.
Campbell, W.C., and Blair, L.S.: Efficacy of avermectins against Dirofilaria immitis in dogs: J. Helminthol. 52: 308-310, (1978).
20.
Campbell, W.C., and Blair, L.S.: The avermectins: a new family of compounds with activity against Dirofilaria immitis, Heartworm Symp. Am. Heartworm Soc., Dallas, Texas, 122-125, (1980).
21.
Campbell, W.C.; Blair, L.S., and Seward, R.L.: Ivermectin vs. heartworms: the present status, Heartworm Symp, Am. Heartworm Soc. Orlando, Florida. 11-13, (1983).
22.
Chauve, C.: Prospects for a parenteral treatment for ortodectic mange in dogs and cats, Sci. Vet. Med. Comp. 86: 41-43, (1984).
23.
Chauve, C. and Reynaud, M.C.: Parenteral treatment of ortodectic mange in dogs and cats: efficacy of ivermectin, Sci. Vet. Med. Comp. 86: 189-192, (1984).
24.
Daykin, P.W.: Farmacología y terapéutica veterinaria. 3a. imp. CECSA, México, (1980).
25.
Dzimianski, M.T.; McCall, J.W.; Blair, L.S.; Seward, R.L., and Plue, R.E.: Confirmation of heartworm prophylaxis with single dose ivermectin at one month postinoculation by serology and late necropsy, 30th. - Annu. Meet. Am. Assoc. Vet. Parasitol., (1985).

26. Egerton, J.R.; Eary, C.H., and Suhayda, D.: Dose-titration studies of ivermectin against experimental Ancylostoma caninum and Unicaria Stenocephala infections, Am. J. Vet. Res. 46: 1057-1059, (1985).
27. Egerton, J.R.; Ostilind, D.A.; Blair, L.S.; Eary, C.H.; Suhayda, D.; Cife - lli, S.; Riek, R.F., and Campbell, W.C.: Avermectins new family of po - tent anthelmintic agents, Antimicrob. Agents Chemother. 15: 372- 378, (1979).
28. Evinger, J.V.; Kazacos, K.R., and Cantwell, H.D.: Ivermectin for treat - ment of nasal capillariasis in dog, J. Am. Vet. Med. Assoc. 186: 174- 175, (1985).
29. Fisher, M.H.; Chabala, J.C.; Mrozik, H.; Egerton, J.R.; Blair, L.S., and Campbell, W.C.: Ivermectin a new broad spectrum antiparasitic agent, 182nd Am. Chem. Soc. Nat. Meet., New York, : 23-28, (1981).
30. Fuentes, O.V., y Sumano, S.H.: Farmacología veterinaria, 2a. Ed.: 131- 159 FMVZ UNAM, 1982.
31. Georgi, D.V.M.: Parasitology for veterinarians, 3a. Ed. 160-170 W.B. Saunders, Philadelphia, USA, (1980).
32. Hayasaki, M., and Oishi, I.: Chemotherapy of canine dirofilariasis, J. of Vet. Med. 754: 284-288, (1984).
33. Henriquez, J.E.; Martin, R., and Sievers, G.: Efficacy of ivermectin against Unicaria Stenocephala in dogs, Arch. Med. Vet. 17: 99-102, (1985).
34. Jackson, R.F., and Seymour, W.G.: Efficacy of avermectins against microfilarial of Dirofilaria immitis, Proc. Heartworm Symp,

Am. Heartworm Soc., Dallas Texas: 131-136, (1980).

35.

Jackson, R.F.; Seymour, W.G., and Beckett, R.: Lower dose of ivermectin as a microfilaricide 0.05 mg/kg. Proc. Heartworm Symp. '86

Am. Heartworm Soc., (1986).

36.

Jackson, R.F.; Seymour, W.G., and Beckett, R.: Routine use of 0.05 mg/kg of ivermectin as a microfilaricide, Proc. Heartworm Symp.

'86, Am. Heartworm Soc., (1986).

37.

Jerram, P.J.S.: Adverse reaction to ivermectin in a rougcoated Collie, N.Z. Vet. J. 33: 216, (1985).

38.

Kirk, W.R.: Terapautica veterinaria, Cap X, tomo II, Ed. Continental, México, : 922, (1984).

39.

Knigh, D.H.; Campbell, W.C.; Weiner, D.J., and Washabaw, R.J.: Microfilaricidal efficacy of ivermectin in adulticide treated and untreated heartworm infected dogs, Proc. Heartworm, Symp. '86, Am. Heartworm Soc., (1986).

40.

Lancaster, J.L.; Kilgore, R.L., and Simco, J.S.: Efficacy of low level daily doses of ivermectin in calves against three species of ticks, Southwest Entomol. 7: 116-118, (1982).

41.

Lindemann, B.A., and McCall, J.W.: Microfilaricidal activity of ivermectin against Diplotalonia reconditum, J. Vet. Pharm. Ther. 6: 75-76, (1983).

42.

Louis, M.R., and Lee, C.D.: Canine heartworm infection in African Cape Hunting dogs, Annu. Meet. Am. Assoc. Zoo. Vet. Louisville, Kentucky: 137, (1984).

43.
McCall, J.W.; Cowgill, L.M.; Plue, R.E., and Evans, T.: Prevention of natural acquisition of heartworm infection in dogs by monthly treatment with ivermectin, Proc. 1983 Heartworm Symp. Am. Heartworm Soc.; Orlando, Florida: 99-113, (1983).
44.
McCall, J.W.; Dzimianski, M.T.; Plue, R.E.; Seward, R.L., and Blair, L.S.: Ivermectin in heartworm prophylaxis, Proc. Heartworm Symp. '86, Am. Heartworm Soc., (1986).
45.
McCall, J.W.; Dzimianski, M.T.; Plue, R.E., and Seward, R.L.: Ivermectin in heartworm prophylaxis, 11th. Conf. World Assoc. Adv. Vet. Parasitology: 110, (1985).
46.
McCall, J.W.; Linemann, B.A., and Porter, C.A.: Prophylactic activity of avermectins against experimentally induced Dirofilaria immitis infection in dogs, Proc. Heartworm Symp. Am. Heartworm Soc., Dallas Texas: 126-130, (1980).
47.
McManus, E.C., and Pulliam, J.D.: Histopathologic features of canine heartworm microfilarial infection after treatment with ivermectin, Am. J. Vet. Res. 45: 91-97, (1984).
48.
Mellin, T.N.; Busch, R.D., and Wang, C.C.: Postsynaptic inhibition of invertebrate neuromuscular transmission by avermectin B1a, Neuropharmacology 22: 89-96, (1983).
49.
Miller, T.W.; Chalet, L.; Cole, D.J.; Fior, J.F.; Goegelman, R.T.; Gullo, V.P.; Monaghan, R.L.; Ormond, R.E., and Putter, I.: Avermectins a new family of potent anthelmintic agents, 18th, Intersci. Conf. Antimicrob. Agents, Chemother. Atlanta, (1978).

50.
Miwa, G.T.; Walsh, J.S.; Vandenheuvel, W.J.A.; Arison, B.; Bestokas, E.; Bush, R.; Rosegay, A.; Avermitilis, S.; Lu, A.Y.H.; Walsh, M.A.; Walker, R.W.; Taub, R., and Jacob, T.A.: The metabolism of avermectins B1a, H2B1a, and H2B1b by liver microsomes, Drug Metab. Dispos. 10: 268-274, (1982).
51.
Otto, H.S. y Clearance, M.F.: El manual Merck de Veterinaria, Ascariasis, : 576-580, Merck & Co. Inc., (1983).
52.
Panel Report: Heartworm in dogs, Mod. Vet. Pract. 65: 961-962, (1984).
53.
Paul, A.J.; McCall, J.W., and Tood, K.S.: Efficacy of ivermectin against Dirofilaria immitis larvae in dogs fortyfive days after induced infection, Proc. Heartworm Symp. '86. Am. Heartworm Soc., 33-35, (1986).
54.
Paul, A.J.; Tood, K.S.; Di Pietro, J., and Liv, F.: Evaluation of ivermectin as a microfilaricide in Dirofilaria immitis infected dogs, 30th. Annu. Meet. Am. Assoc. Vet. Parasit., (1985).
55.
Paul, A.J.; Tood, K.S.; Sundberg, J.P.; Di Pietro, J.A., and McCall, J.M.: Efficacy of ivermectin against Dirofilaria immitis larvae in dogs 30 and 45 days after induced infection, Am. J. Vet. Res. 47: 883-884, (1986).
56.
Paul, A.J.; Tranquilli, M.J.; Seward, R.L., and Tood, K.S.: Clinical observations following oral ivermectin administration to fourteen Collies, 31st. Annu. Meet. Am. Assoc. Vet. Parasitol., Atlanta, Georgia, (1986).

57.
Payró,D.J.L.: El perro y su mundo, Loera Chávez Cap. I, II,
México, (1981).

58.
Plue,R.E.;McCall,J.W.;Seward,R.L.;Tanner,P.A.,and Jung,J.:
Further observations on the prophylactic activity of iver-
mectin against experimental Dirofilaria immitis infections
in beagles, 29th Annu.Meet.Am.Assoc.Vet.Parasitol. New Or-
leans, (1984).

59.
Plue,R.E.;Seward,R.L.;Acre,K.E.;Cave,J.S;Schlonoithaver,
J.C.,and Stromberg,B.E.: Clearance of Dirofilaria immitis
microfilariae in dogs using 200 mcg/kg ivermectin subcu-
taneously, '83 Heartworm Symp.,Am.Heartworm.Soc., Orlando,
Fla., (1983).

60.
Pong,S.S.,;Wang,C.C.,and Fritz,L.C.: Studies on the mecha-
nism of action of avermectin Bia, J.Neurochem 34: 351-358,
(1980).

61.
Preston,J.M.: Adverse reactions to unapproved applica-
tions, Vet.Rec. 112: 286. (1983).

62.
Pugliese,A.;Peralta,A.;Pennisi,M.G.,and Catarsini,O.: Iver-
mectin against parasites of the dog and cat, Obiettivo Do-
cument; Vet 6: 57-58, (1985).

63.
Quiróz,R.H.: Parasitología y enfermedades parasitarias de
animales domésticos, Ed.Limusa .México,; 484, (1984).

64. Ramiz, A.: Efficacy of ivermectin against endo and ectoparasites in carnivorous animals, 3rd Int'l. Sci. Congr. Fur. Anim. Prod., 56, (1984).
65. Reed, L.: Effective treatment, DVM News 15: 4-6, (1984).
66. Sano, M.; Terada, M.; Ishii, A.I., and Kino, H.: Effects of ivermectine Bia on the motility of various parasitic helminths, Experientia 37: 844-846, (1981).
67. Scheidt, V.J.; Medfeau, L.; Seward, R.L., and Schwartzman, R.M.: An evaluation of ivermectin in the treatment of sarcoptic mange in dogs, Am. J. Vet. Res., 45: 1201-1202, (1984).
68. Schlotthauer, J.C.; Stromberg, B.E.; Paul, A.J.; Tood, K.S.; McCall, J.W.; Dzimianski, M.T.; Blagburn, B.L., and Hendrix, M.C.: Safety and acceptability of ivermectin in dogs with naturally acquired patent infection of Dirofilaria immitis, Proc. Heartworm Symp. '86 Am. heartworm Soc., 15, (1986).
69. Scott, D.W., and Walton, D.K.: Experiences with the use of amitraz and ivermectin for the treatment of generalized demodicosis in dogs, J. Am. Anim. Hosp. Assoc., 21: 535-541, (1985).
70. Seward, R.L.: Reactions in dogs given ivermectin, J. Am. Vet. Assoc., 183: 493, (1983).
71. Seward, R.L.; Blair, L.S.; Plue, R.E., and Brokken, E.S.: Recent developments in the control of animal parasites, XXII World Vet. Congr. Perth. Am. Assoc. Vet. Parasitol. Australia, 259-264, (1983).

72.
Seward, R.L.; Brokken, E.S., and Plue, R.E.: Ivermectin vs. Heartworm, Proc. Heartworm Symp. '86. Am. Heartworm Soc., 1-8, (1986).
73.
Simpson, C.F., and Jackson, R.F.: Lesions in the liver and kidney of Dirofilaria immitis infected dogs following - treatment with ivermectin, Zeitschrift fur parasitenkunde 71 :97-105, (1985).
74.
Suderman, M.T., and Craig, T.M.: Efficacy of ivermectin against Dirofilaria immitis microfilariae in naturally infected dogs, Am. J. Vet. Res. 45:1031-1032, (1984).
75.
Supavilai, P., and Karobath, M.: In vitro modulation by ivermectin B1a of the GABA/benzodiazepine receptor complex of rat cerebellum, J. Neurochem. 36:798-803, (1981).
76.
Swartz, E.D.: Treating for microfilaremia caused by heartworms, Vet. Med. 80:59, (1985).
77.
Tolan, J.W.; Eskola, P.; Fink, D.W.; Mrozik, H.H., and Zimmerman, L.A.: Determination of the avermectins in plasma using HPLC with fluorescence detection, Papers, ACS/CSJ Chem. Congr., Honolulu, 1-6, (1979).
78.
Tolan, J.W.; Eskola, P.; Fink, D.W.; Mrozik, H., and Zimmerman, L.A.: Determination of avermectins in plasma at nanogram levels using high-performance liquid chromatography with fluorescence detection, J. Chromatog. 190:347-376, (1980).

79.

Tolosa, J.S.; Degiovanni, C.D., and Tonello, N.J.: Canine cheyletiasis, Pet's Ciencia 2:198, (1986).

80.

Tway, F.C.; Wood, J.S., and Downing, G.V.: Determination of ivermectins in cattle and sheep tissues using high-performance liquid chromatography with fluorescence detection, J. Agric. Food. Chem. 29:1059-1063, (1986).

81.

Walter, E.W.: Department of small animal clinics, School Vet. Science Med. 3:21, (1981).

82.

Williams, M., and Yarbrough, G.B.: Enhancement of in vitro binding and some of the pharmacological properties of diazepam by a novel anthelmintic agent, avermectin B1a, Eur. J. Pharmacol. 56:273-276, (1979).

83.

Yazwinski, T.A.; Pote, L.; Tilley, W.; Rodrigues, C., and Greenway, T.: Efficacy of ivermectin against Sarcoptes scabiei and Otodectes cynotis infestations of dogs, Vet. Med/Small Anim. Clin. 76:1751, (1981).

84.

Yazwinski, T.A.; Tilley, W., and Greenway, T.: Efficacy of ivermectin in the treatment of artificially induced canine mixed gastrointestinal helminthiasis, Vet. Med/Small Anim. Clin. 77:225-226, (1982).