



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN

3
12

"EFICIENCIA DE LA IVERMECTINA SOBRE LARVA 2
SOMATICA de Toxocara Canis EN RATONES
ARTIFICIALMENTE INFECTADOS"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO:
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

P R E S E N T A :

JAIME ALVAREZ ISLAS

DIRECTOR DE TESIS:
M. V. Z. PABLO MARTINEZ LABAT

CUAUTITLAN IZCALLI EDO. DE MEXICO

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.

" I N D I C E "
=====

	Pág.
I RESUMEN	1
II INTRODUCCION	3
III DESCRIPCION DEL PARASITO	5
IV CICLO BIOLOGICO	7
V BREVE DESCRIPCION DE LA TOXOCARIASIS EN HUMANOS . .	12
VI OBJETIVOS	30
VII MATERIAL Y METODOS	31
VIII RESULTADOS	37
IX DISCUSION	49
X CONCLUSIONES	53
XI BIBLIOGRAFIA	55

" R E S U M E N "
= = = = =

El presente trabajo se realizó con el propósito de determinar la eficacia de la ivermectina en su presentación comercial (IVOMEC), contra la Larva 2 somática de Toxocara canis (Werner 1782, Johnston 1916).

Se utilizaron 75 ratones blancos de laboratorio de aproximadamente 1 año de edad, a los cuales se les inocularon artificialmente, por vía oral 2,600 huevos infectantes de Toxocara canis a cada uno.

Al segundo día de la inoculación se formaron 3 lotes, tomando -- los ratones al azar, no importando sexo ni peso, quedando constituidos -- por 25 animales.

El sacrificio del Lote I Control se realizó a los 15 días de la inoculación, obteniendo los siguientes órganos: Cerebro, pulmón, corazón, hígado, bazo, riñón y músculo esquelético. Los cuales fueron sometidos a digestión artificial analizando el sedimento de los mismos, señalando la amplia distribución de la Larva en todos los órganos.

Después de haber tratado al Lote II al cual se le administró la ivermectina por vía subcutánea a razón de 200 mcg/kg pv. en una sola ocasión, se mantuvieron vivos los ratones por 3 semanas para favorecer la -- eliminación de las larvas muertas por efecto del antiparasitario y la res puesta inmune.

Finalizado el tiempo estimado para la eliminación de larvas, se procedió a sacrificar el Lote II; el Lote III Control se sacrificó ocho -- días después. Los órganos obtenidos, así como el procedimiento utilizado en el Lote I Testigo, fue el mismo para estos últimos 2 Lotes.

Los resultados encontrados en el conteo de larvas de los 3 Lotes nos señalan la amplia distribución de la Larva de Toxocara canis en todo el organismo del ratón, encontrando el número más alto de larvas en músculo esquelético y cerebro en los Lotes I y III (no tratados); en el Lote - II (Tratado) el órgano más afectado fue el músculo esquelético siguiendo en orden decreciente el hígado y cerebro, siendo mínima la diferencia entre los últimos 2 órganos.

El Lote II Tratado es el que presenta el número más bajo de larvas, tanto en la suma total como en el promedio de las mismas.

Los resultados obtenidos fueron evaluados en base a la disminución de las larvas encontradas en los distintos órganos de los ratones -- tratados, empleando la fórmula de Porcentaje de Eficacia expuesta por Hes-
cott y Lea Master 1982, encontrando una eficacia del 79.09%.

Los análisis estadísticos aplicados a las cantidades obtenidas -- nos indican que los resultados encontrados son estadísticamente significativos tanto en el análisis de ANOVA como en la Prueba de Tukey (Diferencia mínima significativa).

" I N T R O D U C C I O N "

= = = = =

Al hombre le han interesado siempre los animales, por la sencilla razón de que siempre ha convivido con ellos y porque, desde la antigüedad más remota ha tenido la necesidad de ellos. La humanidad prehistórica convivía con unas especies, tenía que luchar para librarse de los ataques de otras y matarlas para comer su carne. La necesidad de cazar, hizo que el hombre fabricase armas de piedra y su triunfo sobre los animales salvajes le puso en posesión de sus pieles y le enseñó a vestirse. Los grabados y pinturas sobre la roca, así como los objetos de hueso hallados, nos dicen que el hombre de la Edad de Piedra, tuvo como tema principal y casi único de su arte, los animales. En las cuevas, aparecen bisontes, caballos, mamuts y otras muchas especies de la fauna cuaternaria en actividades perfectamente naturales y aquí nos revelan los primeros intentos de la domesticación del más antiguo amigo del hombre: el perro (57).

Desde entonces, el perro ha proporcionado al hombre muchos beneficios.

Podemos formarnos una idea bastante aproximada de la relación entre el hombre prehistórico y el actual, estudiando las costumbres de los esquimales, quienes han llegado hasta nuestros días sin depender para nada de los vegetales, ni practicar ninguna clase de cultivo, pero tienen que pescar y cazar para sobrevivir teniendo como auxiliar indispensable al perro.

Así el hombre ha ido evolucionando y junto con él, el perro, el cual ha llegado a desempeñar labores altamente específicas como son: cazar, pastorear, detectar drogas, rastrear, lazarillos, siendo algunos de los muchos beneficios que le brinda al hombre actual, sin contar con los innumerables servicios dados en los laboratorios.

Junto con todos estos beneficios también ha traído consigo enfermedades como todo organismo vivo y algunas de ellas transmisibles al hombre, como la toxocariasis, que es el tema del presente trabajo.(57).

" DESCRIPCION DEL PARASITO "
=====

Toxocara canis (Werner 1782, Johnston 1916) es un parásito de -
perros y zorros en todo el mundo. Es el más grande de los ascáridos pre-
sentes en los cánidos.

En estado adulto, se localiza en el intestino delgado de los pe-
rros y zorros. En estado larvario puede encontrarse en la mayor parte de
los tejidos del organismo.

El perro es básicamente el hospedador natural, pero también lo -
son otros cánidos.

Los hospedadores no naturales (hospedadores paraténicos), son en
este caso una gran variedad de especies, entre las cuales se incluyen las
vacas, las cabras, los borregos, el ratón y el hombre que al igual que -
los demás, llega a intervenir accidentalmente en el ciclo de Toxocara ca-
nis (8, 16, 24, 25, 29, 35, 48, 57, 58, 67).

Toxocara canis es un parásito de forma cilíndrica, de color blan-
co cremoso, su longitud en el caso del macho es de 9 cm. y en la hembra -
es de 18 cm. promedio, ambos presentan alas cervicales (2, 48, 57), la co-
la del macho posee membranas similares (48), un par de espículas, y un --
corto apéndice.

En el extremo anterior presenta tres labios, uno dorsal y dos la-
teroventrales, los cuales algunas veces tienen protuberancias dentíferas,
presenta papilas labiales y boca.

El esófago tiene un pequeño bulbo musculoso en su extremo poste-
rior, además de una glándula y un poro excretor; en la primera cuarta par-
te del esófago presenta el anillo nervioso.

El extremo posterior de la hembra termina en punta roma; el del macho, es curvado, tiene alrededor de 20 pares de papilas precloacales, un par de papilas dobles frente a la cola y cinco pares de papilas en la cola cónica (postcloacales) (48, 57).

La vulva está en la primera cuarta parte del cuerpo, sus huevos son café verdoso, miden 90 x 75 micras, su forma varía de oval a esférica, presentan masa protoplasmática que ocupa casi todo el interior del huevo, están cubiertos por tres membranas de las cuales la más externa - (albuminosa) presenta finas fosetas, por lo que pueden diferenciarse fácilmente (2, 3, 25, 48).

La larva 2 ya liberada del cascarón es alargada y fusiforme, mide en promedio 400 micras de largo por 20 de diámetro; su interior presenta una muy ligera coloración café verdosa. El extremo anterior termina en punta roma presentando dos labios, el extremo posterior termina en punta aguda, y ocasionalmente se puede apreciar la larva con el extremo posterior curvado (54).

" CICLO BIOLÓGICO "
=====

Se inicia cuando el hospedador natural elimina los huevos no embrionados de este parásito en el excremento.

Se ha calculado que una sola hembra es capaz de poner hasta ---- 200,000 huevos diarios (32, 48).

Los huevos son muy resistentes a las condiciones climatológicas, y pueden permanecer vivos a la intemperie durante meses e incluso, años - (48).

Se ha reportado que resisten a bajas temperaturas durante largo tiempo. Las temperaturas arriba de 55° C por otra parte, logran destruir a los huevos (48).

También se ha comprobado que la radiación solar y la desecación los destruye rápidamente (48, 57).

Solo se conocen algunas sustancias químicas capaces de destruirlos, entre ellas el cresol y el fenol han sido las más eficaces, son sin embargo muy costosas y no pueden emplearse en los pastizales, porque destruirían a las plantas (48).

El desarrollo a la larva de segundo estadio infectante requiere de 9 a 11 días a 24° C, y de 3 a 5 días a 30° C, en presencia de una adecuada concentración de oxígeno y una humedad relativa del 75% (57). Sin embargo, el trabajo experimental ha mostrado que el huevo no es infestante inmediatamente después de que se ha formado la segunda larva. Por alguna razón desconocida, no es capaz de infestar al hospedero sino hasta que ha transcurrido un periodo posterior de tres semanas (39, 54).

Aunque el ciclo de Toxocara canis es directo, son extremadamente complejas las relaciones entre él y sus hospedadores, ya que varían dependiendo de si el hospedador es un perro joven, adulto, hembra gestante o, se trata de un hospedador no natural en el ciclo del parásito (29, 49, -- 57).

Los perros adultos, los roedores y otros animales, se infestan al ingerir huevos embrionados, la eclosión tiene lugar en el intestino -- delgado 2 ó 4 horas después de haber entrado al hospedero (57).

Las larvas se introducen en la mucosa intestinal, la mayoría de ellas penetran en los capilares de la vena porta, y son llevadas al hígado, algunas penetran a los capilares linfáticos, atraviesan los ganglios y van al corazón por el conducto torácico.

Las que están en el hígado lo atraviesan, llegando a los pulmones por la vena cava, corazón derecho y arteria pulmonar, pudiendo llegar el primer día después de la infestación, con el máximo durante los días -- 3 a 5, después de los cuales disminuye el número. Las larvas son arrastradas a la circulación general y llevadas a diversos órganos. Esto es conocido con el nombre de migración somática. En los tejidos las larvas permanecen en el segundo estadio, sin otro crecimiento (24, 25, 32, 45, 54, -- 57).

Cuando la infestación en perros se produce por la ingestión de -- los huevos, como se describe anteriormente, la migración traqueal es casi totalmente eludida, y la infestación intestinal es rara, si es que realmente se presenta (57).

Los cachorros son infestados en la etapa prenatal, a través de -- la placenta, posiblemente, bajo la influencia de las hormonas de la gestación, las larvas somáticas de alguna manera son reactivadas y penetran en los fetos alrededor del 42° - 43° día de la gestación.

Al final del período de gestación se acumulan en el hígado donde tiene lugar la segunda muda. Una semana después del nacimiento, aproximadamente, se encuentran en los pulmones, tráquea, esófago y estómago, donde mudan por tercera vez (L4). A partir de las dos semanas de estancia en el intestino, las larvas de cuarto estadio, tienen su cuarta y última muda. - El crecimiento es rápido, y son sexualmente maduros cuando los cachorros - tienen 2-3 semanas de edad (57).

En los cachorros infestados por la ingestión de huevos, la migración y el desarrollo de las larvas desde los pulmones es similar a la descrita anteriormente. Las larvas abandonan los vasos sanguíneos, penetran - en los alvéolos y emigran a los bronquiolos, bronquios y tráquea. Las que penetran en la faringe son deglutidas. La segunda muda tiene lugar en los pulmones, vías aéreas o esófago desde el primero hasta el quinto día después de la infestación, o más tarde (L3). Permanecen en el estómago hasta el día 10 después de la infestación aproximadamente. Durante este tiempo - mudan por tercera vez, alcanzando una longitud de 1-1,5 mm. (L4). Pasan -- aproximadamente 13 días en el duodeno, y prosiguen sus movimientos. La --- cuarta y última muda, que da paso al estadio adulto, se forma entre los -- 19° y 27°. Los gusanos son sexualmente maduros, y producen los huevos entre las 4 y las 5 semanas. Las larvas son eliminadas con las heces en diferentes estadios de desarrollo (32, 57).

La infestación oral en perros de más de 4 semanas de edad, no --- siempre nos lleva a una infestación intestinal manifiesta; este fenómeno - ha sido llamado resistencia de edad (32).

Como una condición excepcional tras el parto, las larvas somáti-- cas reactivadas se abren camino en el intestino de las perras exentas de - gusanos intestinales antes y durante la gestación, los cuales maduran a -- los 25-26 días del parto (la perra es un hospedero paraténico de este parásito).

Los gusanos persisten por término medio 60 días antes de ser ex-- pulsados espontáneamente (57).

Cabe mencionar que los cachorros pueden ser infestados a través de la leche, siendo ésta otra fuente de infestación (11, 54).

Los perros también pueden estar infestados por ingerir pequeños hospedadores (paraténicos); como el ratón, el cual tiene larvas en sus tejidos o por ingerir las larvas arrojadas en las heces de cachorros lactantes, constituyendo una fuente de infestación adicional para las madres, - que lamen las heces de su prole infestada. Estas larvas, como las de los ratones, emigran al intestino por vía traqueal, en vez de ir a los tejidos somáticos (32, 57).

Los huevos infestantes pueden transmitirse por las moscas, y las larvas por las lombrices terrestres (57).

La migración somática de la larva infestante de Toxocara canis en el perro adulto, causa lesiones granulomatosas en distintos órganos. En el ojo se han observado lesiones de engrosamiento, cuyo aspecto clínico e histológico es muy semejante al que se presenta en el hombre (32).

Los signos que se presentan a consecuencia de la migración de la larva de Toxocara canis en los animales domésticos, son escasamente palpables, incluso se atribuyen con frecuencia a otros padecimientos.

Cabe mencionar que la presentación clínica llega a carecer de interés debido a que es un padecimiento autolimitante, y que por lo mismo - no atrae la atención de un estudio más profundo.

En los cachorros, debido a la migración larvaria pueden desarrollar bronquitis y neumonía; presentándose la muerte después de cumplir el mes de edad. Los cachorros sobrevivientes muestran desnutrición, decaimiento, debilidad, letargo, diarrea; pelo áspero, reseco y duro.

El dolor abdominal se manifiesta en un marcado nerviosismo y convulsiones (8).

DIAGNOSTICO: En los cachorros se hace mediante la prueba de flotación o alguna otra técnica coproparasitológica, dándose positiva cuando se encuentran huevos del parásito. Además 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 áreas de hepaticización. Los lóbulos medio y caudal son los que generalmente se afectan -- con más severidad.

En los animales adultos solo se encuentran pequeños cambios durante la necropsia (2).

" BREVE DESCRIPCION DE LA TOXOCARIASIS EN HUMANOS "

=====

El síndrome de larva migrans visceral (LMV) es producido por la larva 2 somática de Toxocara canis.

Esta enfermedad alcanza mayor importancia en zonas marginadas, - donde la población infantil no realiza los hábitos mínimos de higiene, -- siendo ésta la más afectada por tener un estrecho contacto con los animales. Aunado a esto, tenemos un alto índice de perros sin dueño, por lo -- que los cuidados y atenciones que reciben son nulos, por tal motivo es -- muy raro que estos animales sean llevados periódicamente a un Médico Vete-- rinario, para que sean desparasitados correctamente (27, 33).

La presencia de Toxocara canis en perros ha sido reportada de ca-- si todas partes del mundo, encontrándose cifras desde 2.5 hasta un 93% en diferentes países, en cachorros de menos de seis meses de edad (32, 54).

En estudios realizados en la ciudad de México se encontró un 93% de perros con esta enfermedad, de tal manera que es el parásito más fre-- cuente en la población canina (27).

Toxocara canis está ampliamente distribuido a todo lo largo de - las zonas templadas y semitempladas. La frecuencia de infestación en los perros fluctúa con la variación de estación, pero en general este parási-- to es más predominante en climas cálidos, que en los climas extremosos de las zonas del norte (55). Siendo en los climas cálidos donde se encuentre una mayor prevalencia de anticuerpos anti Toxocara canis (30).

Como se observa, la presentación de la enfermedad llega a mani-- festarse en mucho mayor grado en los niños que en los adultos; la razón - se atribuye a que en los primeros es más probable la falta de normas hi-- giénicas al estar en contacto con los cachorros o con los lugares que es-- tos frecuentan, como son los jardines y parques públicos (29, 31, 32, 51, 62).

Hace más de 30 años Beaver (1952) introdujo el término de LMV - para describir una enfermedad de la niñez descrita primero por Perligiero y Gjörgy (1947) caracterizada por fiebre, infiltración pulmonar, hepatomegalia, eosinofilia e hiperglobulinemia (24, 32, 54). Encontraron que la enfermedad era producida por la migración de larvas de nematodos, en los tejidos de hospederos paraténicos, con la producción de lesiones granulomatosas, siendo la larva de Toxocara canis la más importante debido a que es la causa principal de dicho síndrome en el hombre; sin embargo éste puede ser causado por: Toxocara cati, Toxascaris leonina, Ancylostoma spp., Ascaris sumu, Gnathostoma spp y algunos espiruroideos (24, 30, - 54).

La patogénesis de la toxocariasis en el hombre aparece implicando daños mecánicos y traumáticos causados por la migración larvaria a través de los tejidos y una respuesta humoral exagerada (32, 45).

Desde el punto de vista biológico, Toxocara canis es un parásito extraordinario por sus recursos de variedad de hospederos y de mecanismos de transmisión (25, 29, 48, 57). El hombre se infecta principalmente recogiendo del suelo los huevos embrionados. Si consideramos la gran población de perros y los altos índices de Toxocariasis intestinal que se han registrado en estos animales domésticos (8, 36) cabe suponer que la infección en el hombre debe ser bastante común, pero gracias a -- que la granulomatosis requiere cierta abundancia de lesiones para manifestarse clínicamente, la toxocariasis grave no parece muy frecuente en los servicios médicos (28, 32, 33, 45, 54, 67).

Al producirse en el hombre la infestación por las larvas de segundo estadio que se encuentran en el huevo, éstas eclosionan en el intestino y penetran al torrente sanguíneo, llegando al hígado a través de la circulación portal (32).

Esta fase temprana de migración en humanos es acompañada por dolor abdominal, diarrea, vómito hepatomegalia y eosinofilia del 80% ó más.

Del hígado las larvas entran al sistema venoso y son transportadas a los pulmones. Durante el período pulmonar, la marcada eosinofilia - persiste, por lo que el síndrome ha sido descrito en humanos como asma -- con eosinofilia, eosinofilia tropical, pulmón eosinofílico, pseudoleuce-- mia eosinofílica, eosinofilia familiar y eosinofilia sintomática también denominada como Síndrome de Löeffler, granulomatosis larval y Weingar--- ten's disease (11, 13, 38).

Después de que las larvas entran al sistema circulatorio se distribuyen ampliamente; cuando la larva es tan grande como el vaso sanguí-- neo que la contiene, ésta perfora la pared del vaso y sigue su trayecto - en forma desordenada por todos los tejidos (32, 39, 54, 67).

En las infestaciones primarias, las larvas producen lesiones --- traumáticas, pero en las reinfestaciones hay respuesta de inmunidad celu-- lar, originándose los granulomas, así que a lo largo de su migración ori-- ginan mayor número de lesiones inflamatorias.

La mayoría de los órganos invadidos por la larva infestante, pre-- sentan marcadas lesiones granulomatosas localizadas, en varias fases de - evolución, con la presencia de áreas necróticas centrales rodeadas de cé-- lulas epitelioideas: Además se observan en todos los órganos invadidos, le-- siones caracterizadas por una densa infiltración de eosinofilos, neutrófi-- los, linfocitos y células plasmáticas.

En las lesiones granulomatosas maduras, podemos observar células gigantes multinucleadas, y rodeando a dicha lesión, fibras de colágena -- concéntricas (29, 52, 54).

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad en el hombre depen-- den del número de larvas ingeridas, de la frecuencia de la infestación, - de la distribución de la larva en el cuerpo y de la intensidad de la res-- puesta inmune del hospedador (28, 32, 45, 54, 67).

Los signos y síntomas en el ser humano incluyen fiebre, hepatomegalia, esplenomegalia, leucocitosis, persistente eosinofilia, hipergamaglobulinemia, y elevación de isohemoaglutininas anti A y anti B (24, 28, 29, 30, 32, 51, 54, 62, 67).

También se han observado tos, ronquera, neumonitis recurrente -- con respiración jadeante, en placas radiográficas infiltración homogénea hacia los campos pulmonares, erupciones y ulceraciones cutáneas en piernas, tronco y región glútea, acompañándose en algunas ocasiones de urticaria y prurito, además convulsiones, alteraciones neurológicas focales y miocarditis (24, 30, 32).

En la invasión del Sistema Nervioso Central (SNC) el paciente manifiesta convulsiones, dolor de cabeza, incoordinación muscular, coma y muerte (31, 50, 54). Lo más común es la infestación asintomática (38).

Los niños afectados, principalmente entre 1 y 5 años de edad, -- suelen tener antecedentes de haber presentado apetito pervertido (28, 30, 54, 62, 67).

Con el transcurso de las semanas, las larvas de Toxocara canis -- tienen predilección por irse concentrando en el SNC incluyendo la retina, fenómeno conocido como Larva Migrans Ocular (LMO). Este padecimiento ha -- adquirido bastante importancia en los años recientes (32, 33, 39, 54).

Generalmente es unilateral, se presenta en personas adultas y en niños; estos últimos son de mayor edad que los que presentan la forma sistémica (24, 32, 62).

La invasión ocular usualmente se observa en ausencia de otros -- signos y síntomas de LMV (62).

Entre los signos y síntomas de LMO se encuentran: hepatomegalia -- eosinofilia, manifestación muy sobresaliente de los vasos conjuntivales, -- disminución de la agudeza visual, estrabismo y en ocasiones dolor de cabeza o del globo ocular (24, 30, 32, 39).

Los niños con la presentación ocular; usualmente no tienen historia de presentar apetito pervertido (32).

Wilder en 1950, diagnosticó por primera vez un caso de LMO, ya que estos fueron confundidos en su mayor parte con retinoblastomas (28, 60, 62, 66, 67, 68) la cual aparece como una elevación blanca en forma discoidal -- aunque también puede ser en forma irregular (43).

Existen dos formas de presentación de la LMO, una es la Endoftalmitis difusa con pseudoglioma, que se manifiesta en niños de edad pre-esco---lar; y la otra es el Granuloma corioretinal, localizado en el polo poste---rior o en la periferia del fondo ocular; aparece en niños de mayor edad y - en adultos (11, 24, 30, 32, 39, 62).

En hospedadores anormales como es el caso del hombre el ciclo bio---lógico de Toxocara canis no es completado y el segundo estado larvario ocasiona hemorragias y necrosis de los tejidos de los diferentes órganos, consecuentemente una reacción inflamatoria que da lugar a un enquistamiento de - la larva.

Estas larvas son esporádicamente activadas, para reanudar la migra---ción a través de los tejidos o para ser destruidas por las células mediadoras de la respuesta inmune (24).

La larva puede quedar viable en los tejidos del hombre por un año o más, pero ellas eventualmente mueren, dando lugar a la formación de tejido fibroso, favoreciendo de esta manera la recuperación del tejido afectado (37, 43, 54).

La sintomatología como ya se mencionó, resulta del daño mecánico causado por la migración larvaria, el número de larvas ingeridas, de la frecuencia de la infestación, de la distribución de la larva en el cuerpo y de la intensidad de la respuesta inmune del hospedador (28, 32, 45, 54, 67).

Por lo que el diagnóstico del padecimiento es verdaderamente importante, ya que existe una gran variedad de enfermedades con las que se puede confundir.

Como es el caso de la endoftalmitis que se ha confundido con tumores intraoculares, sobre todo por la falta de distinción entre ambas lesiones, llegándose a realizar enucleaciones innecesarias (24, 30, 38, 55, 61, 62).

Los otros cuadros viscerales se confunden con diversos padecimientos y permanecen como problema de diagnóstico, obviamente no manejados de manera adecuada desde el punto de vista terapéutico (36, 55).

Es importante mencionar que cuando el niño presenta apetito pervertido (pica), puede ser debido a otras helmintiasis, tales como Ascariasis y Estrongiloidosis, así como también debido a una intoxicación por plomo, anemia por deficiencia de hierro y Toxoplasmosis (32).

El diagnóstico diferencial de LMV incluye reacciones alérgicas, leucemia eosinofílica y otras manifestaciones parasitarias caracterizadas por eosinofilia.

El diagnóstico puede ser establecido con base a la identificación de las larvas en el esputo o en los granulomas tisulares. La biopsia hepática con cortes seriados de la muestra podrá revelar granulomas eosinofílicos o bien larvas del parásito (3, 49, 51, 52).

Actualmente se realiza la prueba de ELISA (ensayo enzimático), -- utilizando antígenos específicos de la larva de Toxocara canis reportándose una sensibilidad de un 78% y una especificidad del 92% (24, 27, 32, 33, 34, 62).

Se ha encontrado una asociación significativa entre títulos positivos de esta última prueba y, el conteo de células blancas, el porcentaje de eosinófilos, el apetito pervertido y el título de las isohemoaglutininas (30).

TRATAMIENTO: Son muchas las drogas utilizadas contra los ascáridos adultos en los perros, como ejemplo pondré algunos: Aceite de quenopodio, - tetracloruro de carbono, tetracloro etileno, hexilresorcinol, tolueno, mebendazol, piperazina, ditiazanina, diclorvos, temín, fentión, pirantel, -- etc. En general los productos antes mencionados no afectan ni larvas en---quistadas ni las que están migrando fuera del intestino (2).

Para el tratamiento del síndrome LMV, se han empleado varios productos como son:

La Dietilcarbamazina (CARICIDE Lab. Cyanamid).

El mecanismo de acción de la droga no se conoce, pero se cree que sensibiliza a las larvas para que puedan ser fagocitadas por los macrófagos fijos del sistema retículo endotelial. La dosis es de 250 Mg/Kg. repartida en 5 tomas cada tercer día (17, 35).

Tiabendazol (EPROFIL Lab. Columbia).

La eficacia de este producto es incierta, pero existen reportes de mejoría en casos de Toxocariasis ocular y Toxocariasis sistémica (24, - 30, 32). La dosis es de 15 a 25 Mg/Kg. por 6 y 4 días respectivamente.

Febendazol (PANACUR Lab. Hoechst).

Este producto destruye las larvas en músculos esqueléticos de perros (32), a dosis de 50 mg/kg. p.v.

Nitroscanate micronizado (LOPATOL Lab. Ciba-Geigy).

Estudios hechos en ratones con este producto a dosis de 25 Mg/Kg. nos muestran una disminución de las larvas somáticas, tanto en la suma total de las larvas, como en el promedio de las mismas 15 días post-tratamiento (16, 37).

En cuanto al producto utilizado en el presente trabajo, mencionaré a continuación varias de sus características:

Ivermectina IVOMEC (Merck Sharp and Dohme).

ANTECEDENTES HISTORICOS:

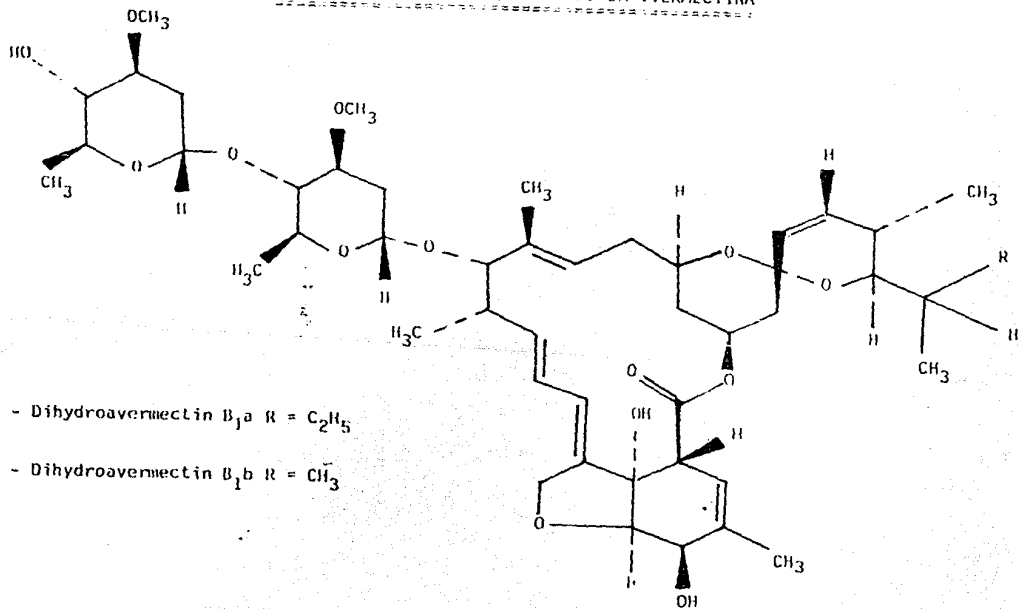
En 1976, se detectó un grupo de agentes antihelmínticos que no se habían reportado con anterioridad (10).

Estos son un complejo de principios químicamente relacionados, - los cuales muestran una actividad antihelmíntica sumamente potente, (Burg 1979) y se constituye como una nueva familia, producto de la fermentación e hidrogenación química del organismo del suelo llamado Streptomyces avermitilis, conocidos con el nombre de avermectinas (10, 15, 46, 50, 51).

COMPOSICION QUIMICA:

Obtenidas de la parte del micelio de este actinomiceto, las avermectinas (Fig. 1), constan de una serie de lactonas macrocíclicas con dos azúcares anexos, los que al ser eliminados hacen que pierda su actividad.

" FIG. 1.- ESTRUCTURA QUIMICA DE LA IVERMECTINA "



22, 23 - Dihydroavermectin B₁a R = C₂H₅

22, 23 - Dihydroavermectin B₁b R = CH₃

Miller 1979

Así los principales componentes de esta familia son: A1, A2, B1 y B2 con variantes cada una (a y b) (52).

El componente más ampliamente investigado es la avermectina B1; descrita como un alfa - L - oleandrosido de lactona, cuyos compuestos activos son 22, 23 dihydroavermectin B1a (No menos del 80%) y 22, 23 dihydroavermectin B1b (No más del 20%), a los que se les asignó el nombre de Ivermectina, difieren únicamente por un grupo metilo (CH₂) (3, 4, 7, 10, 15, 20, 21, 23, 46, 66, 68).

PROPIEDADES:

El primer compuesto se reportó inicialmente por su potente actividad antihelmíntica en bovinos y ovinos (4), el segundo contra la microfilaria de Dirofilaria immitis en el perro (9, 68) y la infección vascular por Strongylus vulgaris del caballo, previniendo en este caso la arteritis y trombosis de la arteria mesentérica craneal (10).

De acuerdo con Egerton (1979), la actividad de la Ivermectina se extiende a un mínimo de ocho familias de nematodos, las cuales son: Filariidae, Oxyuridae, Trichinellidae, Trichuridae, Metastrongylidae, Trichostongylidae y Strongylidae.

Se menciona que son activos contra helmintos y artrópodos en dosis menores de 10 mcg/Kg. pv (9).

Cuando la ivermectina se administra por vía oral es menos efectiva que por la vía subcutánea (51).

Administrada por vía subcutánea en dosis de 300 mcg/Kg. pv. fue en un 94.7% efectiva contra la mayoría de los nematodos de cerdos y 100% efectiva contra Sarcoptes scabiei var. suis y Haematopinus también, poseen actividad insecticida (12, 19, 42, 59).

Como se observa, la mejor de sus propiedades es la de ser un antihelmíntico con un amplio espectro teniendo cierta capacidad antimicótica y antibacteriana.

Es muy poco tóxico y de eliminación rápida siendo su principal residuo, el 24 hidroximetilo el cual se encuentra en mayor proporción en el hígado, músculo y riñón aún después de varias semanas de administrado el medicamento (13).

Debido a que con una sola aplicación se obtiene el efecto y resultado requerido, no es necesaria una segunda aplicación, favoreciendo de esta manera el uso de este producto.

Una probable limitante para el uso de la Ivermectina es que no posee actividad en contra de trematodos y cestodos, sin embargo, como ya se mencionó, ejercen una marcada acción sobre varios ectoparásitos importantes (42, 59).

Como este producto no tiene ninguna relación con los desparasitantes disponibles en la actualidad en su modo particular de actuar, que es totalmente distinto, no se presenta resistencia cruzada (53).

MECANISMO DE ACCION:

Las principales teorías indican que su acción es la de bloquear la transmisión neuromuscular, lo que inmoviliza al parásito permitiendo así que sea desalojado (10, 60).

En los nematodos, impide la transmisión de los impulsos de las interneuronas del cordón ventral a las neuronas motoras, estimulando la liberación del ácido gamma-aminobutírico (GABA) agente inhibidor de la neurotransmisión en las terminales nerviosas, presinápticos, así como potencializando la fijación del GABA en los receptores postsinápticos. Los

parásitos quedan inmovilizados y eventualmente mueren (26, 44, 60).

La función del GABA es producir inhibición acompañada de hiperpolarización por aumento de la conductancia del cloro en la membrana muscular postsináptica, cuando solo podrían estar entrando iones de sodio, de este modo, las motoneuronas permanecen cargadas negativamente y así la señal inhibitoria o excitatoria, no es registrada por las células receptoras. Dichas células conservan su capacidad de acción, pero no pueden recibir - el estímulo, de este modo se induce un estado de parálisis por bloqueo de la recepción de señales de estimulación y/o recepción (35).

Los artrópodos también utilizan el GABA como inhibidor de la neurotransmisión en las sinápsis, pero a diferencia de los nematodos éste no actúa entre las células nerviosas, sino en la unión neuromuscular.

La falta de actividad de la ivermectina en contra de trematodos y cestodos, se debe a que estos no emplean el GABA en su neurotransmisión (60).

En dosis terapéuticas, la ivermectina no tiene efecto en los sistemas GABA de los mamíferos, ya que estos se encuentran confinados al S.N.C. (Sistema Nervioso Central) hasta el cual no penetra la ivermectina fácilmente. Esta es la razón que garantiza el alto grado de seguridad en los animales hospederos (10).

METABOLISMO:

Se han estudiado los residuos tisulares de la ivermectina, utilizando ivermectina marcada con tritio. A varias especies de animales se les administró dosis únicas de 300 a 400 mcg/Kg. pv por vía subcutánea y oral, sacrificándose los animales entre 1 a 28 días posteriores a la medicación, obteniéndose 25 fluidos y tejidos corporales para las pruebas de radiactividad residual total.

De los tejidos comestibles, el hígado y la grasa contienen el -- más alto residuo radiactivo en todas las especies; en tanto que los más - bajos niveles se encontraron en el riñón y el músculo (41).

Se desconoce el mecanismo de la biotransformación, aunque los La boratorios Merck Sharp and Dohme han descrito que se excreta como tal por orina y heces.

SEGURIDAD:

La ivermectina tiene un amplio margen de seguridad, en caballos, los signos de intoxicación pueden esperarse en dosis de 3 mg/Kg. pv, la - muerte puede ocurrir solo cuando se dosifica exageradamente, 12 mg/Kg. -- pv., siendo la dosis recomendada de 200 mcg/Kg. pv (63).

En las dosis sugeridas, ocurre reacción en el sitio de la inyec- ción en una pequeña proporción de los caballos tratados (63).

Los signos clínicos de intoxicación son: Letargia seguida de ata xia, midriasis, tembor intermitente, respiración forzada y recumbencia la teral.

Estos signos aparecen en los animales a los que se les inyectó - ivermectina por vía subcutánea en dosis de 30 mg/Kg. pv (150 veces la do-- sis); en los sujetos experimentales tratados con dosis de 15 mg/Kg. pv., esto no ocurrió (12).

La utilización de ivermectina en cerdas gestantes a dosis de --- 600 mcg/Kg pv. en dos ocasiones (días 1 y 28, 6 y 24, 12 y 30) durante la gestación temprana o a intervalos de 28 días durante los dos últimos ter- cios no produjo efectos adversos, y los lechones fueron paridos normalmen te. La calidad del semen del verraco no varía tras la administración del producto (12).

TOXICIDAD:

A dosis recomendadas no se observan reacciones tóxicas.

La ivermectina no fue mutagénica en estudios acumulativos de genotoxicidad.

Únicamente el compuesto origina efectos teratogénicos en ratas, - conejos y ratones.

Estudios de reproducción y multigeneración han demostrado que las ratas recién nacidas poseen una mayor susceptibilidad a los efectos tóxicos de la ivermectina. También se encontró que era muy tóxico para la mayoría de las especies marinas (56).

IMPORTANCIA EN EL PERRO:

Los productos existentes en el mercado solo se utilizan para --- equinos, con el nombre de EQVALAN, y en bovinos con el nombre de IVOMEC, ambos de laboratorios Merck Sharp and Dohme, distribuidos comercialmente con el principio activo 22-23 dihydroavermectin B1.

En algunos países se han utilizado estos productos en caninos, - obteniendo no muy buenos resultados, posiblemente relacionados a un deficiente estado de salud o a un error en su medicación.

Se ha observado que existe cierta idiosincracia en la raza Co--- llie, los signos que se presentan son: ataxia, coma y muerte (65).

La inyección intravenosa de poliabsorbato 80, un surfactante con tenido en la formulación, puede causar reacción alérgica o anafiláctica, la cual llega a ser fatal, sobre todo en animales hipertensos, por lo que la ivermectina fue formulada para inyección intramuscular profunda y nunca por vía intravenosa (Resultados no publicados Merck Sharp and Dohme Research Laboratories Rahway, New Jersey, U.S.A.)

Se ha encontrado que este estabilizante químico produce reacciones en los perros y otras especies, aunque no está clara la relación con el problema que se presenta en el Collie (65).

De cualquier forma y a pesar de esto, los subsecuentes estudios han demostrado su eficacia en resultados variables para cada especie de - parásito y dosis utilizada (Tabla 1).

Estos estudios se han realizado generalmente utilizando el pro-- ducto comercial, administrado por vía oral o subcutánea, con dosis que -- van de 50 a 500 mcg/Kg. de pv., obteniendo resultados variables que promedian un porcentaje superior al 90%.

TABLA No. 1.- EFICIACIA DE LAS IVERMECTINAS EN ALGUNAS PARASITOSIS DE CANINOS

PARASITOS DE CANINOS	DOSIS (mcg/kg pv)	VIA	EFICACIA	BIBLIOGRAFIA
<u>Ancylostoma caninum</u>	50	SC.	99.0	(2, 64, 65)
	300-500	Oral	83.0	(24)
	100-200	SC.	100.0	(11)
<u>Trichuris vulpis</u>	100	SC.	99.0	(2)
	100-200	SC.	100.0	(11)
	200	SC.	91.0	(2)
<u>Toxocara canis</u> (Adulto)	100-200	SC.	100.0	(11)
	200	SC.	90.0	(65)
(Larva)	200	SC.	97.0	(2)
<u>Toxascaris leonina</u>	100-200	SC.	100.0	(11)
	50	SC.	34.2	(2)
	100	SC.	46.2	(2)
	200	SC.	69.2	(2)
	400	SC.	53.8	(2)
<u>Dipylidium caninum</u>	50-400	SC.	0.0	(2)
<u>Otodectes caris</u>	200	SC.	80.0	(65)
<u>Sarcoptes scabiei</u> var. <u>canis</u>	200	SC.	80.0	(65)
<u>Dirofilaria immitis</u> (Larva)	3	Oral	Previene madura-- infección	(65)
		(28 días)		
	50	Oral	Previene madura-- infección	(65)
		SC.	80.0	(10, 8)
		100.0	(65)	

PARÁSITOS DE CANINOS	DOSIS (mcg/kg pv)	VIA	% EFICACIA	BIBLIOGRAFIA
	50-100	SC.	80.0 (Eliminan microfilarias de la sangre periférica)	(7)
	100	SC.	100.0	(11)
	200	SC. (2 meses --- post-infec-- ción durante 5 días)	100.0	(23)
<u>Dirofilaria immitis</u> (LARVA)	200	SC.	(Eliminan microfilarias de la sangre periférica).	(64, 65)
	200	Oral (3 meses --- post-infec-- ción)	Previene madura--- ción)	(64, 65)
	250	Oral	(Eliminan microfilarias de la sangre periférica).	(64, 65)

ABREVIATURAS EMPLEADAS:

mcg/kg pv = Microgramo por kilogramo de peso vivo.

SC. = Vía de Administración Subcutánea.

" O B J E T I V O S "
= = = = =

Corroborar la eficiencia de la Ivermectina en su efecto sobre la larva 2 somática de Toxocara canis en ratones.

Se detectarán efectos tóxicos que pudieran existir al utilizar el medicamento:

Revalorar si es conveniente utilizar la ivermectina como un medicamento de elección contra este parásito, sirviendo la información obtenida de base para el tratamiento de especies más comunes como es el perro.

MATERIAL Y METODOS:

EQUIPO Y MATERIAL DE LABORATORIO:

Microscopio compuesto.

Microscopio estereoscópico

Centrífuga

Tubos de ensaye y tubos de centrífuga.

Portaobjetos, cubreobjetos y pipetas Pasteur.

Estufa de incubación.

Matraces Erlenmeyer de 125 ml. y 500 ml.

Cajas de Petri.

Pipetas de 10 ml.

Morteros, Gradillas y Gasas estériles.

Sonda gástrica nasoesofágica del No. 22

Jeringas de insulina.

Probetas graduadas.

Aguja de disección, bisturf, pinzas de dientes de ratón, tijeras de mayo.

Baño María.

Refrigerador.

Jaulas completas para ratones.

Bomba de aire para pecera marca Star 64.

MATERIAL BIOLÓGICO:

Se utilizaron 75 ratones blancos machos y hembras, de aproximadamente un año de edad, los cuales se dividieron en grupos homogéneos de 25 ratones.

Los ratones se mantuvieron en el laboratorio de Parasitología, su alimentación fue a base de alimento para perros.

PARASITOS:

Se utilizaron hembras adultas de Toxocara canis obtenidas de cachorros infestados naturalmente. Los parásitos se obtuvieron a la necropsia de dichos cachorros, los cuales fueron sacrificados en el área de técnicas quirúrgicas y en el laboratorio de anatomía, de la F.E.S. - Cuautitlán.

Reactivos - Jugo gástrico artificial

Fórmula: 6 g. de pepsina.

6 ml. de Acido clorhídrico concentrado.

1 L. de H₂O destilada.

Solución Salina fisiológica (Na Cl al 0.9%)

Cloroformo

Formaldehido al 2% y 10%.

MEDICAMENTO:

22 23 dihydroavermectin B1a (no menos del 80%) y

22 23 dihydroavermectin B1b (no más del 20%),

conocidos con el nombre de IVERMECTINA

Vía de administración: Subcutánea.

Nombre comercial: IVOMEC (Solución al 1%).

Laboratorio: Merck Sharp and Dohme.

LUGAR:

Laboratorio de Parasitología de la F.E.S. - Cuautitlán.

METODO EXPERIMENTAL:

1. Elaboración del cultivo larvario.

- a) Obtención del parásito adulto a partir de cachorros infestados, naturalmente, utilizando como método de obtención - la necropsia.
- b) Separación de las hembras adultas, en base a las características morfológicas que las diferencian de los machos.
- c) De las hembras adultas de Toxocara canis se obtiene el útero, sacándolo por medio de una incisión hecha en el primer tercio del cuerpo del parásito.

Los úteros se colocan en una caja de petri y son liberados los huevos, en solución salina fisiológica con formol al - 2%.

- d) Se incuban los huevos a 28° C, durante un período de 15 -- días para lograr el desarrollo de la larva II infectante - pasiva,

Al término se toma una muestra del cultivo y se verifica - su viabilidad, mediante la observación al microscopio compuesto del movimiento larvario.

El cultivo se cuantifica utilizando una bomba de aire para acuario, la cual mantiene homogéneo al cultivo, se toman - del cultivo 5 gotas, se cuentan los huevos de cada una de ellas, obteniendo un promedio de 1,300 huevos por gota.

- e) Una vez obtenidos los resultados de la evaluación del cultivo, se inocuian la totalidad de los ratones al mismo -- tiempo, así como 25 ratones más tomándolos como un margen de seguridad para reemplazar posibles bajas durante el desarrollo del trabajo.
2. Los 100 animales en estudio se dividen en 3 lotes de 25 ratones cada uno, dejando los sobrantes como margen de seguridad, en caso de muerte al momento de la inoculación.

Todos fueron inoculados de igual manera; administrándoles --- 2,600 huevos larvados a cada uno de ellos.

Para la inoculación, cada ratón fue sujetado por la cola con una mano, y por la piel de la región dorsal del cuello y nuca con la otra, utilizando una sonda gástrica para lactantes, la cual se introdujo en la cavidad bucal para pasar al esófago y así introducir los huevos larvados directamente al estómago.

3. A los 15 días de la inoculación, se realizó la necropsia del Lote I Control; para ello se desnucaron los animales y se colocaron en forma ordenada de acuerdo a la identificación del lote al que pertenecían.
- a) Se efectuó una incisión por línea media, continuándose el corte por el esternón para poner los órganos al descubierto (previo desollado del ratón).
- b) Ya expuestos los órganos se extrajeron corazón, pulmones, hígado, riñones, bazo y una muestra de 1 gramo de músculo esquelético.

Una vez limpia la canal se pesa para poder obtener el número de larvas contenidas en todo el músculo esquelético.

- c) Por separado se incide cavidad craneal para obtener el ce
rebro.
4. Para comprobar la presencia de larvas en estos órganos se pro
cedió a realizar la técnica de digestión artificial.

DIGESTION ARTIFICIAL: Los órganos antes mencionados se cortan en pequeños fragmentos, para después colocarlos en gasas esté
riles y depositarlos en tubos de ensayo, con su identifica---
ción (órgano, lote y número de ratón), el cual contiene jugo
gástrico artificial.

Todos los tubos ya identificados se acomodan en gradillas y -
se incuban a una temperatura de 37° C durante un período de -
36 a 48 horas, agitándolos cada 12 horas para efectuar la li-
beración de la larva 2 Somática localizada en el tejido.

Después se colocan en tubos de centrifuga y se centrifugan a
1,500 rpm. durante 30 seg.

Se tira el sobrenadante y se revisa el sedimento al microscopio
compuesto.

Puesto que es imposible revisarlos todos en un día se procede
a refrigerar las muestras e ir sacando conforme se vayan revi
sando.

La infestación se da como positiva habiendo encontrado larvas
vivas o muertas.

5. Al día siguiente de haberse realizado la necropsia de los ra-
tones del Lote I Control, se inicia el tratamiento en anima--
les del Lote II (Tratado).

Administrándoles 200 mcg/Kg. de ivermectina por vía subcutánea.

6. La necropsia del Lote II se realizó tres semanas después del tratamiento, esto con el objeto de favorecer la eliminación de las larvas en los tejidos, por efecto del medicamento y acción del propio organismo.
7. Después de una semana de haberse sacrificado el Lote II Tratado, se procedió a hacer la necropsia del Lote III Control al cual no se le administró el medicamento, con el fin de hacerse una evaluación comparativa entre los lotes.
8. El procedimiento de inoculación sacrificio, toma de muestra y -- preparación de la misma, así como la lectura del sedimento de cada tejido fue el mismo para los tres lotes, descrito con anterioridad en los incisos No. 2, 3 y 4.
9. Los resultados fueron expresados en cuadros para hacer una evaluación comparativa entre los lotes.
10. Evaluación de la Eficacia: Esta se evaluó en base a la disminución de larvas en los tejidos de los ratones tratados, empleando la fórmula de ANOVA, la prueba de Tukey (diferencia mínima significativa) y la fórmula de porcentaje de eficacia expuesta por -- Wescott y Lea Master 1982.

" R E S U L T A D O S "
= = = = =

CUADRO A

El "Cuadro A" corresponde al Lote I Control, el cual fue sacrificado 15 días después de la inoculación, mostrándonos un alto número de -- larvas por ratón, comprobando así la infestación generalizada de cada animal.

El ratón 6 fue el que presentó un mayor número de larvas, acumulando un total de 3,241 larvas, siendo el ratón 17 el que obtuvo el menor número de ellas, presentando solo 203.6 larvas.

El órgano más afectado fue el músculo esquelético, siguiéndole -- el cerebro acumulando estos 2 tejidos un total de 19,989.9 larvas, equivalente al 94.76% de las larvas encontradas en el lote.

El tejido que mostró el menor número de larvas fue el Bazo con -- tan solo 10 larvas, siguiendo en orden ascendente el riñón y corazón.

El número promedio de larvas encontradas por ratón en el Lote I Control, fue de 1,017.

Es bueno comentar las muertes que sucedieron durante la inoculación, defectos en cuanto al manejo de los animales y las producidas por -- la misma enfermedad, las cuales sumaron un total de 40, por lo que, al -- analizar los cuadros, ningún lote reporta 25 ratones.

" CUADRO A "

LOTE I CONTROL (SIN TRATAMIENTO)

EFICIENCIA DE LA IVERMECTINA SOBRE LARVA 2 SOMATICA DE Toxocara canis EN RATONES ARTIFICIALMENTE INFECTADOS

Número de larvas de Toxocara canis que se encontraron en cada tejido; así como la suma total por ratón y por tejido.

RATON No.	CEREBRO	CORAZON	PULMON	BAZO	RIRON	HIGADO	MUSCULO	TOTAL
1	18	1	4	2	0	0	360	385
2	192	1	1	3	0	3	215.9	415.9
3	104	1	7	0	3	5	224.9	344.9
4	55	0	0	0	1	1	185.3	242.3
5	116	0	11	0	6	0	566.4	699.4
6	82	0	6	0	0	3	3150	3,241
7	449	6	28	2	7	9	2709	3,210
8	59	2	9	1	0	6	919.6	996.6
9	91	1	16	0	2	2	768.6	880.6
10	109	2	25	1	2	4	1115.2	1,258.2
11	84	1	16	0	4	6	1377.5	1,488.5
12	13	2	11	1	2	2	1125	1,156
13	87	4	5	0	1	5	1134.9	1,236.9
14	11	1	3	0	0	11	1467.2	1,493.2
15	6	1	3	0	0	3	264.1	277.1
16	70	1	1	0	0	15	1003.2	1,090.2
17	8	0	24	0	0	0	171.6	203.6
18	3	2	0	0	1	8	924.6	938.6
19	74	3	4	0	2	0	190.5	273.5
20	85	4	2	0	0	19	400.4	510.4
SUBTOTAL:	1,716	33	176	10	31	102	18273.9	20,341.9

CUADRO B

El "Cuadro B" corresponde al Lote II Tratado, el cual fue sacrificado 3 semanas después de terminado el tratamiento, mostrando los siguientes resultados.

El número máximo de larvas encontradas fue de 461.4 correspondiente al ratón 7 y el ratón que mostró el menor número de ellas fue el 5 con un total de 35 larvas.

El tejido más afectado fue el músculo con un total de 2,578.1 -- larvas, que corresponde a un 60.94% del total de larvas encontradas en el lote.

Le siguen en orden decreciente el hígado, cerebro y pulmón.

En el órgano que se encontró un menor número de larvas fue el Bazo, siguiendo en orden ascendente el riñón y corazón, coincidiendo con -- los resultados del "Cuadro A" correspondiente al Lote I Control.

El número promedio de larvas por ratón en este Lote II, fue de - 192.27 larvas por ratón.

" CUADRO B "

LOTE II TRATADO

EFICIENCIA DE LA IVERMECTINA SOBRE LARVA 2 SOMATICA DE Toxocara canis EN RATONES ARTIFICIALMENTE INFECTADOS

Número de larvas de Toxocara canis encontradas en cada ratón; así como el número de ellas por tejido y la suma total de cada uno.

RATON No.	CEREBRO	CORAZON	PULMON	BAZO	RIRON	HIGADO	MUSCULO	TOTAL
1	16	1	5	5	3	17	67.5	109.5
2	11	0	3	1	2	14	118	149
3	9	1	1	0	0	25	105	141
4	0	0	0	0	1	16	76.5	23.5
5	0	0	0	2	0	15	18	35
6	52	1	0	0	1	35	177.6	266.6
7	65	4	0	0	0	344	48.4	461.4
8	14	0	0	0	1	16	160.2	191.2
9	56	1	7	0	0	32	61.5	157.5
10	47	0	9	0	0	27	238.7	321.7
11	26	0	0	0	1	11	119.7	157.7
12	6	2	6	0	0	13	345.6	372.6
13	8	0	8	0	0	4	71.6	91.5
14	23	0	0	0	0	35	62.1	120.1
15	57	2	0	0	0	15	43.6	117.6
16	27	0	24	0	0	21	63.6	135.6
17	127	4	16	1	5	29	124.6	306.6
18	35	1	11	0	0	31	185.4	263.4
19	23	0	20	0	0	34	72	149
20	27	0	13	0	1	71	284.7	396.7
21	1	0	17	0	0	10	20.6	48.6
22	12	0	10	1	0	8	113.4	144.4
SUBTOTAL:	642	17	150	5	15	823	2,578.1	4,230.1

CUADRO C

En el 'Cuadro C' correspondiente al Lote II: Control, se observa que el número de ratones a descendido, probablemente debido al avance de la enfermedad o infecciones secundarias las cuales los fueron matando.

Este lote se sacrificó 8 días después de haber sacrificado el Lote II Tratado, obteniendo los siguientes resultados.

El ratón con mayor número de larvas fue el 18 con un total de 4,742.6 larvas, siendo el ratón 14 el que alcanzó el número más bajo con 134.8 larvas.

El músculo fue el órgano más afectado con un total de 12,453.5 larvas, siguiéndole el cerebro y el hígado, siendo notoria la diferencia en cuanto a los demás órganos.

En este cuadro puede apreciarse la notable predilección de las larvas de migrar al músculo y tejido nervioso en este caso, el cerebro, siendo órganos con mucha actividad y gran flujo sanguíneo, características que se encuentran también en hígado, teniendo estos órganos el mayor número de larvas durante la realización del trabajo.

El órgano que mostró el menor número de larvas fue el riñón, siguiéndole el bazo y el corazón.

No habiendo gran diferencia entre los dos primeros.

El número promedio de larvas encontradas en el lote fue de 821.8 larvas por ratón.

" CUADRO C "

LOTE III CONTROL (SIN TRATAMIENTO)

EFICIENCIA DE LA IVERMECTINA SOBRE LARVA 2 SOMÁTICA DE Toxocara canis EN RATONES ARTIFICIALMENTE INFECTADOS

Número de larvas somáticas de Toxocara canis encontradas en vísceras y músculos digeridos artificialmente del Lote III Control, el cual no recibió ningún tratamiento.

RATON No.	CEREBRO	CORAZON	PULMON	BAZO	RINON	HIGADO	MUSCULO	TOTAL
1	24	1	4	0	0	6	182.2	222.2
2	174	2	2	12	0	12	256	456
3	53	2	3	0	1	9	157.2	225.2
4	23	3	0	2	0	3	284.4	315.4
5	160	4	38	2	2	311	462	979
6	37	1	8	1	0	28	934.8	1,009.8
7	17	0	7	1	0	66	399.6	490.6
8	28	1	3	0	0	1	526.1	559.1
9	32	0	1	0	0	0	684	717
10	72	1	25	1	1	3	444	547
11	19	5	9	2	0	11	483	529
12	70	0	1	1	0	9	243.1	324.1
13	123	0	15	0	2	6	850.7	996.7
14	18	0	0	0	0	2	114.8	134.8
15	156	0	3	0	0	5	672	836
16	265	3	5	1	2	16	742.4	1,034.4
17	67	0	0	1	0	8	197.6	273.6
18	298	0	7	0	0	18	4419.6	4,742.6
SUBTOTAL:	1,636	23	141	12	8	514	12458.5	14,792.5

CUADRO D

En este cuadro se encuentran agrupados el número total de larvas encontradas en cada uno de los tejidos estudiados de cada lote; así como la suma total de los tres lotes.

En la presente, se puede efectuar una evaluación comparativa - entre los tres lotes, observándose claramente cuales fueron los órganos más afectados por esta larva.

Efectuando un análisis de los resultados, podemos observar que los lotes no tratados son los que muestran un mayor número de larvas, - tanto en la suma total por lote, como también en el promedio de larvas por ratón, el cual fue de 1017 para el Lote I Control y de 821.80 para el Lote III Control.

La lista de órganos a partir de un número mayor de larvas hacia uno menor, quedaría de la siguiente manera: Músculo esquelético, cerebro, hígado, pulmón, corazón, riñón y bazo.

" CUADRO 3 "

=====

No.	LOTE	CEREBRO	CORAZON	PULMON	BAZO	RINON	HIGADO	MUSCULO ESQUELETICO	TOTAL
I	Control	1,716	33	176	10	31	102	18,273.9	20341.9
II	Tratado	642	17	150	5	5	823	2,578.1	4230.1
III	Control	1,636	23	141	12	8	514	12,458.5	14792.5
SUBTOTAL:		3,994	73	467	27	54	1,439	33,310.5	<u>39364.5</u>

=====

CUADRO E

En el "Cuadro E" se puede apreciar el porcentaje de larvas que ocupa cada órgano dentro del lote; así como el global de larvas de cada órgano.

Se observa que casi el 90% de las larvas fueron encontradas en músculo esquelético, ocupando el segundo término el cerebro, se obtuvo también el porcentaje de eficacia, utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{PORCENTAJE DE EFICACIA} = \frac{\bar{X} \text{ de lar. en ratones no tratados} - \bar{X} \text{ de lar. en ratones tratados}}{\bar{X} \text{ de larvas en ratones no tratados}}$$

(Wescott y Lea Master 1982)

Obteniendo un porcentaje de eficacia del 79.69%.

" CUADRO E "
 =====

PORCENTAJES

No.	LOTE	CEREBRO	CORAZON	PULMON	BAZO	RIÑON	HIGADO	MUSCULO ESQUELETICO
I	Control	8.43	.16	.86	.05	.15	.50	89.83
II	Tratado	15.17	.40	3.54	.11	.35	19.45	60.94
III	Control	11.06	.15	.93	.08	.05	3.47	84.22
GLOBAL:		10.14	.18	1.18	.06	.13	3.65	84.62

=====

EFICIENCIA DE LA IVERMECTINA SOBRE LARVA 2 SOMATICA DE Toxocara canis EN RATONES ARTIFICIALMENTE INFECTADOS

En el caso de la Prueba de análisis de varianza los resultados encontrados se resumen en la siguiente tabla:

F. V.	G. L.	S. C.	C. M.	F. C.
Tratamientos	2	7832834	3916417	6.87
Error	57	32509893	570349	
Total	59	40342727		

F.V. = Fuente de Variación.

g.l. = Grados de libertad.

S.C. = Suma de Cuadrados.

C.M. = Cuadrados Medios.

F.c. = F. calculada.

F.t. = F. tablas.

Comparar la F.c. = 6.87 con la F.t. para $\alpha = 1\%$ y 2 y 57 g.l. F.t. = 4.98.

Considerando Hipótesis:

Si F.c. es mayor que F.t. se rechaza la Hipótesis donde el promedio de larvas es igual para los 3 lotes.

Por lo que si existe suficiente evidencia estadística al nivel 1% de que hay una diferencia en el promedio de larvas entre los lotes.

EFICIENCIA DE LA IVERMECTINA SOBRE LARVA 2 SOMATICA DE Toxocara --
canis EN RATONES ARTIFICIALMENTE INFECTADOS

En el caso de la prueba de Tukey (diferencia mínima significativa) se resumen los datos encontrados en la siguiente tabla:

COMPARACION	DIF. $X_i - X_j$	SIGNIFICANCIA
C - B	630	
C - A	195	0.05
B - A	825	

D.M.S. $\alpha = 5\%$

g.l. = 57

T.t. = 2.004

D.M.S. (2.004) (239.41) = 479.

La diferencia entre los promedios que excedan este valor se considerará estadísticamente significativas.

Por lo que a los datos respecta son estadísticamente significativos conforme al Lote II Tratado.

" D I S C U S I O N "
= = = = =

En este experimento se utilizó Ivermectina a razón de 200 mcg - por kilogramo de peso vivo. Los 100 ratones de estudio, fueron inoculados previamente con huevos infectantes de Toxocara canis.

En trabajos realizados en la Facultad de Estudios Superiores -- Cuautitlán, con distintos desparasitantes, se encontró que utilizando el nitroscanate en dosis única el efecto sobre la larva es mínimo, sin embargo a dosis diferidas con diferentes intervalos, se encontró que tiene un efecto altamente aceptable sobre la larva 2 somática de Toxocara canis (16, 37).

Utilizando dietilcarbamazina en la que se varía el número de -- aplicaciones (1, 5 y 10 ocasiones), se puede observar que los resultados son directamente proporcionales al número de tratamientos recibidos, reduciendo en alto grado el número de larvas encontradas, resultando altamente eficaz (17).

Para poder valorar los resultados obtenidos en el presente trabajo deberá tomarse en cuenta que solo uno de los 3 lotes formados, fue el que recibió el tratamiento en una sola ocasión por vía subcutánea a la dosis ya mencionada.

El número de animales al inicio del trabajo fue de 100 ratones, sin embargo se presentó la muerte de 25 ratones antes de formar los Lotes, debido a las fallas presentadas durante la inoculación y separación de los Lotes.

Al momento del sacrificio del Lote I Control (15 días post-inoculación), solo contó con 20 ratones, lo anteriores debido a la susceptibi

lidad de los animales ante la infestación a la que fueron sometidos.

Los ratones que murieron presentaron inapetencia, incoordinación, enflaquecimiento previamente a la muerte.

Del Lote II se sacrificaron 22 ratones, los cuales mostraron una notable mejoría después del tratamiento.

En el Lote III Control los signos de incoordinación se fueron haciendo más evidentes produciendo mayor número de muertes durante el transcurso del experimento, contando tan solo con 18 ratones al momento del sacrificio.

Esto influyó en el promedio de larvas por ratón, ya que los ratones más afectados murieron antes de sacrificar al Lote.

Cabe mencionar que en pulmón se encontraron huevos larvados de -- Toxocara canis vivos después de 4 meses de refrigeración, demostrando de esta forma su gran resistencia a las bajas temperaturas. Estos huevos fueron encontrados en trabajos similares utilizando distintos desparasitantes (17, 37).

En el Cuadro D podemos observar, la suma del número total de larvas encontradas por órgano de todos los ratones en cada Lote; aquí vemos - que el número total más alto de larvas corresponde al Lote I, el cual no - recibió tratamiento y cuyo tiempo entre la inoculación y la observación de los sedimentos de los distintos órganos fue el más corto de los 3 Lotes.

En este cuadro se puede apreciar que casi la totalidad de las larvas encontradas, se localizaron en músculo esquelético y cerebro, demostrando la gran afinidad de las larvas de Toxocara canis hacia tejidos de gran actividad.

También se puede observar que la distribución de la larva en los distintos órganos es similar a la encontrada en estudios previos realizados en la F.E.S. - C. (16, 17, 37).

En el mismo cuadro podemos observar que el número total de Larvas correspondiente al Lote II es el menor y que el número que ocupa el segundo lugar de larvas encontradas por órgano corresponde al hfgado y no al cerebro como se ve en los otros 2 Lotes. Esto fue debido a que el ratón 7 -- presentó una cantidad exagerada de Larvas en este órgano comparándolo con el resto de los ratones del Lote.

El promedio más alto de Larvas por ratón encontrado en los Lotes, corresponde al Lote I; a pesar de no haber recibido tampoco tratamiento el Lote III, lo cual se debe a que el sacrificio de los animales del Lote III ocurrió 1 mes después de haberse realizado el de los animales del Lote I, produciéndose de esta manera la muerte de los ratones más afectados por la larva; además hay autores que mencionan la resolución en tejido fibroso de las alteraciones granulomatosas que rodean a la larva o la simple muerte y desintegración de la misma en el transcurso de varias semanas (26, 36, 45, 55).

En cuanto a los órganos con un porcentaje mayor de larvas de Toxo cara canis, sobresalen claramente el músculo esquelético y el cerebro, teniendo estos 2 órganos como características en común su gran actividad y - abundante riego sanguíneo (26).

Siendo el corazón, riñón y bazo en orden decreciente, los que presentan los porcentajes más bajos.

En ellos se puede encontrar como denominador el flujo de grandes volúmenes de sangre que por cada uno pasan, además de la forma ágil en la que sucede.

Por lo anterior y recordando que la patogenia del síndrome "Larva migrans visceral", podemos deducir que el constante flujo sanguíneo en estos 3 órganos, demora el paso de la larva del vaso sanguíneo en el que se encuentra hacia el parenquima del órgano, obligándola de esta manera a con

tinuar su camino por la circulación.

Observando los totales de larvas por órgano de todos los Lotes -- (Cuadro D), podemos decir que la larva de Toxocara canis se comporta de -- una manera uniforme comparativamente entre los lotes. Encontrando una diferencia entre los Lotes II y III con el I, en cuanto al número de Larvas en contradas en hígado, el cual fue superior para los primeros 2 Lotes.

Otra diferencia apreciable en este cuadro es la notoria disminu-- ción de las larvas encontradas en músculo esquelético y cerebro del Lote - II, la cual nos muestra una mejoría considerable en cuanto a estos 2 órga-- nos respecta.

Los resultados obtenidos en este trabajo, fueron significativos - para el tratamiento del síndrome "Larva migrans visceral", con una sola dosis de ivermectina, tanto en el análisis de Anova como en la prueba de Tu-- key (diferencia mínima significativa), encontrando un porcentaje de efica-- cia del 79.09%.

Aunque es necesario el desarrollo de trabajos complementarios con el fin de analizar si a un plazo más amplio de sacrificio, con dosis repe-- tidas se produce una eliminación más abundante de larvas en los animales - tratados, con el fin de demostrar una eficacia cercana al 100%.

" C O N C L U S I O N E S "
= = = = =

La ivermectina en su presentación comercial IVO^MEC, utilizada - como tratamiento sobre la Larva 2 somática de Toxocara canis en ratones blancos artificialmente infectados, demostró tener un 79.09% de eficacia a dosis de 200 mcg/kg. de peso vivo.

No se observaron efectos tóxicos en los animales tratados con - ivermectina. Con ello se descarta la posibilidad de intoxicación por --- ivermectina administrada por vía subcutánea a la dosis recomendada.

No existieron lesiones en el sitio de administración del medi- camento durante el desarrollo experimental del presente trabajo.

Basándose en las necropsias realizadas, se reafirma la amplia - distribución de la Larva de este parásito en ratones infestados artifi-- cialmente.

Se demuestra la alta afinidad de la Larva de Toxocara canis ha- cia el músculo esquelético y cerebro comparándolos con los demás órga--- nos.

Los órganos con los números más bajos de larvas en orden ascen- dente fueron: Bazo, riñón y corazón.

El cuadro B el cual nos muestra el Lote Tratado, presentó las - cifras más reducidas de larvas, tanto en la suma total de larvas como en el promedio total del Lote.

Los análisis estadísticos aplicados nos indican que los resulta- dos son significativos tanto en el análisis de ANOVA como en la Prueba - de Tukey (Diferencia mínima significativa).

Notándose considerablemente la disminución de las larvas en músculo esquelético y no tan notoriamente en cerebro.

Por lo que pienso que la ivermectina a dosis única de 200 mcg/kg. de peso vivo, puede tener utilidad en el tratamiento del síndrome de "Larva migrans visceral", en ratones infestados artificialmente, pudiéndose extender estos resultados en especies más comunes como es el perro.

" B I B L I O G R A F I A "
= = = = =

1. Anderson, Denes L. and Robertson, Edward L. Activity of Ivermectin -- against canine intestinal helminths. Am. J. vet. Res., 43 (9): ---- 1681-1683. 1982.
2. Appel, M.J., etc. al. Canine medicine. 4a. ed., U.S.A., American Veterinary Publications I.N.C., U.S.A., 678. 1979.
3. Benz, GW. Ernest, J.V. Anthelmintic activities of bla fraction of avermectin against gastrointestinal nematodes in calves. Am. J. Vet. Res., 40 (8): 1187-1188, 1979.
4. Benz, G.W. Ernest, J.V. Anthelmintic efficacy of Ivermectin against immature gastrointestinal pulmonary nematodes in calves. Am. J. Vet. Res., 42 (12): 2097-2098. 1981.
5. Blagburn, B.L., Adams, J.H., et. al. Prevalence of heartworms in dogs Mod. Vet. Pract., 64: 811-814. 1983.
6. Blair, S.L. Campbell, W.C. Efficacy of Avermectin bla against microfilariae of Dirofilaria imitis. Am. J. Vet. Res., 40 (7): 1031-1032. 1979.
7. Blair, S.L. Campbell, W.C. Efficacy of ivermectin against Dirofilaria imitis. Larvas in dogs 31, 60 and 90 days after infection. Am J. Vet. Res., 41 (12): 2108. 1982.
8. Borchert, A. Parasitología veterinaria. Edit. Acribia. 3a. Edición, - 745. 1975.

9. Boreham, P.F.L. Atwell, R.B. Absence of Shock-Like reactions to ivermectin in dogs infected with Dirofilaria immitis. J. Helminthol. - 37; 279-281. 1983.
10. Bowen, John M. The Avermectin complex: A new horizon in anthelmintic therapy. Vet. Med. Small. An Clin., 165-166. 1981.
11. British. Medical journal visceral larva migrans. Again: 335-436. 1979.
12. Brokken, E. S. Barth, D. Ivermectin: A new Broad-Spectrum antiparasitic agent for swine. Merck symposium. "Recent developments in the control of animal parasites", XII world vet. Congr., Perth, Aust., -- Aug. 25-26: 35-36, 1983.
13. 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.
14. Campbell, W.C. Egerton, J.R. The Avermectins: An introduction. New Zealand Vet. J., 29: 174-178. 1981.
15. Carcaño, C., Ivomec. Nueva era en la terapia parasitaria. Milciades - Editorial Círculo Farmacéutico, S.A.; México: 60-63. 1983.
16. Carmona Bautista H. J. Efecto del nitroscanate en dosis diferida sobre larva 2 somática de Toxocara canis en ratones blancos. Tesis --- FES-C UNAM. 1984.
17. Carrillo Miranda L. Evaluación de la eficiencia de la dietilcarbamazina en dosis diferida sobre la larva somática de Toxocara canis en ratones blancos. Tesis FES-C, UNAM, 1985.
18. Chabala, John C., Mrozik, Helmut, et. al. Ivermectin, a new broad spectrum antiparasitic agent. J. Med. Chem., 23: 1134-1136. 1980.

19. Courtney, C.H., Ingalls, W.L. y Stitzlein, S.L. Ivermectin for the control of swine scabies: Relative values of pre-farrowing treatment of sows and weaning treatment in pigs. Am. J. Vet. Res. 44 (7): 1220-1223 1983.
20. 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.
21. Di Pietro, J.A. Lock, T.F. Clinical trials of the antiparasitic activity of Ivermectin in horses. Vet. Med. Small Am. Clin., 1043-1046. -- 1982.
22. Egerton, J.R., Birbaum, J., Blair, L.S., et. al. 22, 23. Dihydroavermectin B1a, a new broad-spectrum antiparasitic agent. Br. Vet. J. 136: 88-97. 1980.
23. Egerton, J.R., Ostlind, D.A., et. al. Avermectins, new family of potent anthelmintic agents: Efficacy of the B1a component. Antimicrob. - Agents chemother., 15: 372-278. 1979.
24. Fanning, M.A.H., Langer H.M. and Keystone, J.S. Visceral larva migrans (Toxocariasis) in Toronto. Can. Med. Assoc. J. 124: 21-26. 1981.
25. Faust C.E. and Russel, S.P. Parasitología clínica. 1a. Ed. Edit. Salvat, México, D.F. 889. 1974.
26. Fritz., L.C. Wang., C.C. and Gorio, A. Avermectina B1a irreversibly blocks postsynaptic potentials at the lobster neuromuscular junction - by reducing muscle membrane resistance. Proc. Natl Acad. Sci. 76: --- 1062-2066. April 1979.
27. Fuentes Rangel Martha. Cálculo de la población canina en la ciudad de México, determinación de sus condiciones y destino. Tesis, FES-C, UNAM 2-43. 1979.

28. Galant, S.P., Glickman, T., Loscialpo, A.E., and Klein G. Serologic -- diagnosis of Toxocara canis infection. South, Med. J., 73: 435-437. April 1980.
29. Galliard, H. Larva migrans. Parasitic Zoonoses. Edited by J.L. Soulsby Academic Press, Inc.: 295-304. 1974.
30. Glickman, L., Cypess, R., Hiles D. and Gessner, T. Toxocara specific - antibody in the serum and aqueous humor of a pateint with presumed ocular and visceral toxocarasis. Am. J. Trop. Med. Hyg., 26: 29-35. 1979.
31. Glickman, L.T., Cypess, R.H., Hiles D. and Grummine, P.K. Toxocara infection and epilepsy in children. J. Pediatr. 94: 75-78. 1979.
32. Glickman, L.T., Schantz P.M. and Cyness, R.H. Canine and human toxocarasis: Reviw of transmission, pathogenesis, and clinical disease. J. Am. Vet. Med. Assoc.. 175: 1265-1269. 1979.
33. Glickman L.T., Schantz, P.M. and Cypess, R.H., Epidemiological characteristic and clinical findics in patients with serologically proven to xocarasis. 73 (3): 254-258. 1979.
34. Glickman L.T., Dubey J.P., Wilson, L.J. Serological responce of ascarid - free dogs to Toxocara canis infection. J. Paras. (8): 383-387. 1982.
35. Goodman & Gilman Alfred, Goodman S. Louis, Gilman Alfred. Las bases -- farmacológicas de la terapéutica. Edición 5a. Editorial Médica Panamericana. 1981.
36. Greve J. H., Quiroz Romero Héctor. Age resistance to Toxocara canis In ascarid - free dogs. 1165-1192. 1971.

37. González L.J.C. Efecto del IopatoI a diferentes dosis sobre la larva migrans visceral de Toxocara canis en ratones albinos adultos, experimentalmente infectados con huevos infectantes del parásito. Tesis --- FES-C. UNAM. 1983.
38. Harrison, George W. Thorn, Raymond D. Adams, Kurt J. Iseelbacher, Pe-tersdorf G. Robert. Medicina Interna. 5a. Edición, Ediciones Científicas. La Prensa Médica Mexicana. Tomo 1: 1982.
39. I. Karel, M. Paleska, M. Uhlilová and J. Hubner. Larva migrans lentis Ophthalmol. Basel. 174: 14-19. 1977.
40. Ivey H. Michael. Quantitative aspects of Toxocara antigen antibody -- with a modified passiva cutaneus a anaphylactic procedure. 16 (3): -- 315-319. 1979.
41. 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.
42. James, P.S., Picton, J. y Rilk, R.F. Insecticidal activity of the --- avermectins. Vet. Rec., 106 (39): 69. 1980.
43. Jones L. William O.D. Toxocara canis. Journal of the American opme---tric association, 50 (4): 450-454. April 1979.
44. Kass. I.S. Wang C.C., Walrond J.P. and Stretton A.O.W. Avermectine -- Bla paralyzing anthelmintic the effects. Interneurons and inhibitory motoneurons in ascaris. Proc. Natl, Acad. Scro 77: 6211-6215. Octubre 1980.
45. Kenney Michale. Scope monograph of cathoparasitology. Edit. Unjohn, - U.S.A. 1974.

46. Klei, Thomas R. Torbert, Betty J. Efficacy of Ivermectin (22, 23 -- Dihydroavermectin B1) against gastrointestinal parasites in ponies. - Am. J. Vet. Res., 41 (11): 1747-1750. 1980.
47. Kouts F.R., Groves H.F. Scothora M.W. The prenatal migration of Toxocara canis Larvae and theirs relation suip to infection in pregnant - bitches and pups. Departament of Veterinary. Col of Veterinary Medici ne, Ohio State University Columbus. 27 (118): 789-795. 1966.
48. Lapage, G. Parasitologia veterinaria. 5a. Ed. Edit. CECSA. México, -- D.F.: 790. 1979.
49. Lamina, J. Inmonodiagnosis of visceral larva migrans in man. Parasitic Zoonoses. Edited by J.L. Souls by. Academic Press, Inc. 305-311. 1974.
50. 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.
51. Mahmoud, A.F. and Warren, K.S. Ascariasis and toxocariasis. J. Infect Dis., 135: 868-872. 1977.
52. Marval, H.F. De Marval M.J. Toxocariasis experimental (Larva --- Migrans) en ratones C57/B1. Revis. Iber. de Parasit., 39: 191-201. -- 1979.
53. Miller, Thomas, W., Douglas, Louis Cha, et. al. Avermectins, new family of potent anthelmintic agents: Isolations and chromatographic properties. Antimicrob. Agents Chemother., 15 (3): 368-371. 1979.

54. Mikhael, N.Z. Vital, J.A., Montpetit, Manuel Orizaga, Harry C., Row--sell and Michael T. Richard. Toxocara canis Infestation with encephalitis. Can. J. Scien. neurological sciences 1: 114-120. 1974.
55. Mohsen Ziai. Eosinophilia, fever, hepatosplenomegaly and wheezing --- Clin. Pediatr., 14: 313. Mayo 1979.
56. Nessel, R.J., Jacob, T.A. Robertson, R.T. The human and environmental safety aspects of Ivermectin. Merck symposium: "Recent develop--ments in the control of animal parasites", XII World Vet. Congr. --- Perth, Aust. Aug. 25-26, 12-13. 1983.
57. Olsen W.O. Parasitología animal. Tomo II. 1a. Ed. Edit. Aedos, Méxi--co, D.F.: 719. 1977.
58. Olsen, L.J., Janes, F.R. Preparation of sterile Toxocara canis larvae Reserch note. Departaments of microbiology and ophthalmology. University of Texas Medical branob: 941.
59. Ostlind, D.A., Chell, S. and Lang, R. Insecticidal activity of the an tiparasitic avermectins. Vet. Rec., 58: 155-159. 1979.
60. Pong, Sheng-Shung, Wang, Ching C. and Fritz, 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.
61. Schimek, A., Robert, M.D. Pérez A. William M.D. and Carrera M.G., M.D. Ophtalmic manifestations of visceral larva migrans. Annals of Ophthal mology: 1367-1389. September 1979.
62. Schantz, P.M., Meyer, D. and Glickman, L.T. Clinical, serologic and - epidemiologic characteristics of ocular toxocariasis. Am. J. Trop. -- Med. HyG New York 28: 24-28. 1979.

63. Schröder, J. and Swam, G.E. Ivermectin as an antiparasitic agent in horses. J. South African Vet. Ass., 53 (2): 127-128. 1981.
64. 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.
65. Seward, R.L. Reactions in dogs given ivermectin. J.A.V.M.A. 183 (5) 493. 1983.
66. Stewart, T.B., Martin, O.G. and 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.
67. Wesley E. Jones, Schantz, P.M., Foreman, K. Smith, L.K., Witte, E.J Schooley, D.E. and Juranek, D. Human toxocariasis in rural community. Am. J. Dis. Child., 134: 967-969. 1980.
68. Yazwinsky, T.A., Williams, M. Grenway, T. Tilley, W. Anthelmintic activities of Ivermectin against gastrointestinal nematodes of cattle. Am. J. Vet. Res. 42 (3): 481-482. 1981.