

11621
50



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

"EFECTO DE DOSIS REPETITIVAS DE
IVERMECTINA SOBRE LARVAS
ENQUISTADAS DE *Toxocara canis* EN RATONES
BLANCOS".

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA
P R E S E N T A N :

ERNESTO JUNUEN **LOPEZ MEJIA** **HERRERA LAGUNES**

ASESOR: PABLO MARTINEZ LABAT

A



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 esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

UNIDAD DE ESTUDIOS
 SUPERIORES CUAUTITLAN

**TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN**

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

RECIBIDO
 15/05/2003
 SECRETARIA DE EDUCACION
 SUPERIOR

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
 DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
 P R E S E N T E

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
 Jefe del Departamento de Exámenes
 Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicarle a usted que revisamos la TESIS:

Efecto de dosis repetitivas de ivermectina sobre larvas enquistadas de
Toxocara canis en ratones blancos.

que presenta el pasante: Ernesto López Herrera
 con número de cuenta: 08831442-8 para obtener el título de:
Médico Veterinario Zootecnista

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 6 de mayo de 2003

PRESIDENTE	M.C. Jorge Alfredo Cuéllar Ordaz	
VOCAL	MVZ. Pablo Martínez Labat	
SECRETARIO	MVZ. Luis Alejandro Vázquez López	
PRIMER SUPLENTE	MVZ. Gonzalo Silva Guardiola	
SEGUNDO SUPLENTE	MVZ. Tiziano Santos Morfin	

B



ESTADO NACIONAL
MEXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES**

N. A. M.
ESTADO DE ESTUDIOS
C. CUAUTITLAN

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

DEPARTAMENTO DE
EXAMENES PROFESIONALES

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
P R E S E N T E

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

Efecto de dosis repetitivas de ivermectina sobre larvas enquistadas de

Toxocara canis en ratones blancos

que presenta la pasante: Junuen Mejía Lagunes

con número de cuenta: 09754664-9 para obtener el título de :

Médica Veterinaria Zootecnista

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuatitlán Izcalli, Méx. a 6 de mayo de 2003

PRESIDENTE M.C. Jorge Alfredo Cuéllar Ordaz

VOCAL MVZ. Pablo Martínez Labat

SECRETARIO MVZ. Luis Alejandro Vázquez López

PRIMER SUPLENTE MVZ. Gonzálo Silva Guardiola

SEGUNDO SUPLENTE MVZ. Tiziano Santos Morín

©

Índice:

Resumen.....	6
Introducción.....	8
Localización de <i>Toxocara canis</i>	10
Morfología.....	10
Epidemiología.....	11
Ciclo biológico.....	14
Patogenia.....	18
<i>Larva migrans visceral</i>	19
<i>Larva migrans ocular</i>	20
Semiología.....	20
Lesiones.....	21
Diagnóstico.....	22
Prevención y control.....	22
Tratamientos contra toxocariosis.....	24
Bencimidazoles.....	24
Probencimidazoles.....	25
Piperazina (dietilendiamina).....	25
Tetrahidropirimidinas.....	26
Imidazotiazoles.....	27
Nitroscanate.....	27
Lactonas macrocíclicas.....	28
Objetivo.....	31
Material y Métodos.....	31
Resultados	34
Discusión	43
Conclusiones	48
Bibliografía citada	54

Índice de figuras.

Morfología de <i>Toxocara canis</i>	11
Intestino de cachorro con parásitos adultos de <i>Toxocara canis</i>	14
Esquema del ciclo biológico de <i>Toxocara canis</i>	17
Fórmula básica del anillo lactona macrocíclico de las ivermectinas....	28
Gráfica comparativa de la disminución de larvas de <i>Toxocara canis</i> en cerebros y la elevación en músculo de los ratones en todos los lotes..	42

Indice de cuadros.

Cuadro 1.

Larvas de *Toxocara canis* encontradas en el lote con un tratamiento de ivermectina..... 37

Cuadro 2.

Larvas de *Toxocara canis* encontradas en el lote con dos tratamientos de ivermectina..... 37

Cuadro 3.

Larvas de *Toxocara canis* encontradas en el lote con tres tratamientos de ivermectina..... 38

Cuadro 4.

Larvas de *Toxocara canis* encontradas en el lote con cuatro tratamientos de ivermectina..... 38

Cuadro 5.

Larvas de *Toxocara canis* encontradas en el lote con cinco tratamientos de ivermectina..... 39

Cuadro 6.

Larvas de *Toxocara canis* encontradas en el lote control positivo (inoculado) sin tratamiento 39

Cuadro 7.

Larvas de *Toxocara canis* encontradas en el lote control positivo (inoculado) con tratamiento de vehiculo de la ivermectina comercial..... 40

Cuadro 8.

Larvas de *Toxocara canis* encontradas en el lote control negativo (no inoculado)..... 40

Cuadro 9.

Cuadro comparativo de promedios de larvas de *Toxocara canis* encontradas..... 41

Indice de anexos.

Anexo 1.

Material utilizado

Material de laboratorio 49

Equipo de laboratorio 49

Material farmacológico 50

Anexo 2.

Cuadro 10.

Tabla de ANOVA. Análisis estadístico de los resultados de cerebros del primer al quinto tratamiento de ivermectina 50

Cuadro 11.

Tabla de ANOVA. Análisis estadístico de los resultados de cerebros del lote con 5 tratamientos, controles inoculados con vehículo y sin tratamiento..... 51

Cuadro 12.

Tabla de ANOVA. Análisis estadístico de los resultados de músculos del lote con 5 tratamientos, controles inoculados con vehículo y sin tratamiento..... 51

Cuadro 13.

Prueba de Tukey de las medias entre cerebros del primero al quinto tratamiento de ivermectina 52

Cuadro 14.

Prueba de Tukey de las medias entre cerebros de lotes inoculados con 5 tratamientos, controles inoculados con vehículo y sin tratamiento 53

Resumen:

Este trabajo se enfocó a la búsqueda de un esquema de tratamiento, utilizando la ivermectina para el control de larvas somáticas de *Toxocara canis*, ya que es un parásito común en los perros y causa de zoonosis, tomando en cuenta la cercana relación que se da entre los seres humanos y los perros.

Para la realización de este trabajo se usaron 80 ratones albinos de la cepa CD-1, inoculados con 500 huevos larvados de *Toxocara canis*, que se obtuvieron de hembras adultas, los huevos se suministraron por sonda gástrica a los animales.

Treinta días posteriores a la inoculación, se formaron lotes para administrar el primer tratamiento con ivermectina comercial con una dosis de 200 mcg a 5 de ellos, de los cuales uno se sacrificó a los 30 días y los restantes se les administraría tratamiento cada 30 días y así consecutivamente hasta completar cinco tratamientos. Tres lotes fueron considerados como testigo, de los cuales uno fue inoculado y tratado con el vehículo de la ivermectina comercial (propilenglicol + glicerina); otro lote fue inoculado pero no se le administró ningún tratamiento; el tercer lote no fue inoculado ni se le administró ningún tratamiento.

El lote testigo negativo se sacrificó a los 30 días de la inoculación de los lotes restantes para corroborar que no fueran portadores del parásito por exposiciones previas. El lote control inoculado tratado con el vehículo de la ivermectina se sacrificó al día 70 del inicio de la prueba. El día 112 fue sacrificado el lote control positivo sin tratamiento.

Para poder cuantificar las larvas diseminadas en los órganos del ratón, después de sacrificar los animales, se procesó el hígado, bazo, riñón, corazón, pulmón, músculo y cerebro, y se sometieron a digestión

artificial para liberar las larvas y cuantificarlas mediante observación microscópica directa del sedimento de cada órgano digerido.

Los resultados obtenidos muestran que la cantidad de larvas en los tratamientos finales disminuyó considerablemente, por ejemplo, en el caso del cerebro del lote testigo positivo se encontraron 75.3 larvas promedio por ratón y en el lote de 5 tratamientos 8.6 larvas promedio por ratón, estos resultados aunados a las pruebas estadísticas indicaron que la cantidad de larvas decreció significativamente (0.05) entre mayor fue el número de tratamientos, pero se observó que el número de larvas en músculo e hígado aumentó con el número de tratamientos y no fueron tomadas en cuenta para las pruebas estadísticas ya que eran solo cutículas lo que indicaba su muerte dentro del organismo de los ratones.

Los resultados en este trabajo mostraron: en primer lugar que la ivermectina es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y presenta potencial para eliminar las larvas de estos nematodos lo cual puede apreciarse en los resultados pero, además se observó un comportamiento que no estaba descrito aún, que consiste en que las larvas que regularmente quedan asentadas en el tejido nervioso hasta la muerte del hospedero aparentemente reactivaron su migración, ya que tejidos en los que habitualmente no se espera su presencia después de varios meses de haber sido inducida la infestación, esas larvas volvieron a hacerse presentes. También fue marcada su presencia en tejido muscular en donde si presenta actividad el principio usado y fue el sitio en el que mejor es posible medir la actividad antiparasitaria.

Se concluye que el uso de dosis diferidas de ivermectina tienen un buen efecto para eliminar las larvas enquistadas de *Toxocara canis* controlando la infestación.

Introducción.

El primer canino domesticado por el humano fue un lobo y se tiene conocimiento de que fue el primer animal grande que se domesticó⁽²⁰⁾.

El humano primitivo tenía que afrontar diversas circunstancias cuando salía de caza y es seguro que se encontraba a menudo con animales salvajes parecidos al perro; siendo lo más probable que su intención fuera utilizarlo en su alimentación, pero luego debieron haber sentido afinidad hacia estos animales y entonces los criaron, los domesticaron e integraron a su vida diaria⁽²⁰⁾.

Desde ese momento, el humano empezó a adiestrar al perro y con el tiempo los integraron a diversas ocupaciones como la caza, guerra, como seres mitológicos, pastores, guardia, en espectáculos y como mascotas, lo que demuestra la relación tan estrecha que hay entre los seres humanos y los perros⁽²⁰⁾.

Esta relación ha provocado que diversas enfermedades tanto del perro, como del humano sean compartidas entre ellos, como las parasitosis, muy comunes en los perros⁽¹¹⁾.

Los parásitos han invadido prácticamente a todos los organismos, a los que se les llaman hospederos y proporcionan al parásito alimento y protección⁽¹¹⁾.

Los parásitos se han originado por evolución a partir de organismos de vida libre con un proceso gradual de adaptación integral. Estos organismos tienen un papel importante en la regulación de las poblaciones de hospederos, ya que algunas veces afectan su desarrollo y otros los matan. Los parásitos se adaptan a los diferentes hábitats del hospedero; es decir, piel, tejido subcutáneo, cavidades, tejido y sangre⁽¹¹⁾.

La mayoría de los animales alberga una o varias especies de parásitos, con cientos o miles de especímenes. Los perros son parasitados

por protozoarios, como *Giardia*, *Isospora*, *Sarcocystis*, *Trypanosoma* y *Babesia*, helmintos como, *Taenia*, *Dipylidium*, *Echinococcus*, *Dirofilaria*, *Ancylostoma*, *Toxocara*, *Angyostrongylus*, *Strongyloides*, *Spirocerca*, *Trichuris*, y los artrópodos como *Heterodoxus*, *Trichodectes*, *Linognathus*, *Ctenocephalides*, y *Pulex*. *Sarcoptes*, *Demodex*, *Amblyomma*, *Boophilus*, *Dermacentor*, *Rhipicephalus*, *Ornithoros* y *Otobius* ^(21, 31, 41).

Existe normalmente un equilibrio entre los parásitos y sus hospedadores que generalmente es inestable. La gran mayoría de los hospedadores pueden estar toda su vida parasitados sin mostrar gran deterioro de la salud ⁽⁶⁾.

Las afecciones causadas por los parásitos al hospedero se pueden dividir en reacciones de los tejidos del hospedero causados por lesiones directas inflingidas por ellos, irritación causada por el mismo o por sustancias tóxicas producidas por éste y liberadas dentro del organismo hospedador; efectos mecánicos, como la presión ejercida sobre ciertos órganos o por el bloqueo de conductos vitales; sustracción de sustancias esenciales para la salud del hospedero; introducción en el hospedero de bacterias, virus u otros parásitos y reacciones autoinmunes ⁽²¹⁾.

Los efectos de los parásitos sobre sus hospedadores no son, en esencia, diferentes a los causados por las bacterias o los virus. Están regidos al igual que estos, por factores como: el número de parásitos que logra establecer asociación parasitaria con el hospedero; la patogenicidad del parásito, esto es, su capacidad para dañar al hospedero; la situación que ocupa el parásito dentro del hospedero o en su exterior; y la naturaleza del daño inflingido por el parásito y la naturaleza de la reacción del hospedero hacia el mismo ⁽²¹⁾.

El organismo en estudio en este trabajo fue el nematodo *Toxocara canis* que es uno de los parásitos mas comunes en el perro y causa la toxocarosis ⁽³⁵⁾.

La toxocarosis del perro es una infestación parasitaria, debida a la presencia y acción del nematodo del género *Toxocara canis* (15).

En la actualidad se ha determinado que la infestación por los ascáridos es de las parasitosis más comunes del tracto digestivo de los carnívoros tanto de los felinos como de los caninos, la mayoría de los cachorros están infestados con nematodos, la toxocarosis es la ascariidosis más difundida además de representar una importante zoonosis, los hospederos naturales de este parásito son los caninos, ya sean perros, lobos, zorros, etc. además puede alojarse en hospederos paraténicos como los roedores, caninos adultos, aves y el mismo humano en el cual la migración es errática y causa el síndrome de *Larva migrans visceralis*, que incluye una reacción alérgica severa al parásito a su paso por los diferentes tejidos y alojándose en cerebro, músculo esquelético, riñones, pulmón, hígado, y otros órganos además de causar la destrucción del tejido, hemorragias e inflamación (4,9,22).

Localización:

Los adultos de *Toxocara canis* se localizan en intestino delgado de perros, zorros y lobos y son muy prolíficos, eliminan miles de huevos en las heces cada día. Presenta una amplia distribución en el mundo (11).

En el hospedero paraténico (roedores, caprinos, bovinos, pollos, ovinos, cerdos, palomas) las larvas pueden alojarse en cerebro, músculo esquelético, riñones, pulmón, hígado, y otros órganos enquistada como larva 2 (L 2), considerándose al humano como un hospedero accidental (11,13).

Morfología

Las hembras miden hasta 18 cm siendo más grandes que los machos los cuales llegan a medir hasta 10 cm, ambos poseen un par de aletas cervicales que los caracterizan, dándoles el aspecto de punta de lanza

por lo que con la simple observación de los parásitos adultos es suficiente para establecer un diagnóstico de toxocariasis ^(11,12).

En las heces se eliminan los huevos los cuales miden de 75 a 90 μm y están cubiertos por una membrana gruesa con capas concéntricas corrugadas, son de color marrón oscuro, esféricos y su contenido ocupa casi todo el espacio interior ^(11,3).

Esquema de la morfología de la fase adulta de *Toxocara canis*



1. vista ventral del extremo anterior
2. vista dorsal del extremo anterior
3. vista lateral del extremo posterior
4. huevo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

(11)

Epidemiología

Las hembras de *T. canis* son muy prolíficas y pueden eliminar hasta 200,000 huevos por día, que son liberados en el excremento de los perros infestados con parásitos adultos (forma intestinal) son pegajosos y pueden adherirse al pelo del perro, las condiciones ambientales son importantes para el desarrollo de estas fases en 5 a 11 días dependiendo del clima alcanzando el segundo estado larvario dentro del huevo reteniendo la muda y es la fase infestante. Una vez larvados, los huevos,

pueden permanecer viables en el suelo durante muchos meses y pueden infestar tanto a hospederos naturales como a paraténicos ^(11,29,31,32).

Así el suelo de las zonas donde defecan los perros portadores de parásitos adultos se considera una fuente de contaminación constante, por lo que la mayoría de los perros que frecuentan esos sitios están infestados ^(11,29,31,32).

Al ingerir los huevos infestantes, en los perros adultos, la larva eclosiona en el intestino y atraviesa la pared intestinal como L 2 migrando a los tejidos a donde puede enquistarse y permanecer durante largo tiempo. Las infestaciones siguientes tienen un efecto acumulativo de larvas ⁽³³⁾.

Otro camino para la infestación es el consumo de un hospedero paraténico (infestado con la L 2) como la rata, que en la digestión del perro se liberan las larvas continuando con el ciclo biológico ⁽³³⁾.

En perros adultos de cualquier sexo con un tratamiento largo y/o con dosis altas de corticosteroides u otras causas de inmunosupresión (hormonal, estrés crónico, etc.) pueden desarrollar la infestación intestinal. En los machos adultos la larva permanece enquistada en los tejidos ⁽³³⁾.

En las hembras adultas las larvas permanecen enquistadas hasta que por un estímulo hormonal causado por la gestación y lactancia migran nuevamente con dirección al útero enquistándose en el hígado de los productos como L 2, ahí permanece hasta el nacimiento para continuar con el ciclo biológico en el cachorro ⁽³³⁾.

Durante toda la lactancia las L 2 migran a la glándula mamaria para ser eliminadas en la leche y consumidas por el cachorro desde el nacimiento para continuar con el ciclo ⁽³³⁾.

El cachorro así puede nacer infestado o infestarse después del nacimiento por vía transmamaria o por ingestión de huevos infestantes (11).

La perra con una sola infestación queda como portadora de suficientes larvas para infestar a varias camadas (11,24).

Si la hembra sufre su primera infestación cuando está en lactación las larvas pueden migrar directamente del intestino a la glándula mamaria y pasar a los cachorros (11,24).

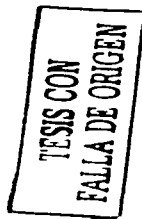
Los cachorros con infestación transplacentaria, nacen con las L 2 enquistadas en el hígado y de aquí completan su migración al intestino donde alcanza la fase adulta con la eliminación de huevos en las heces a partir de las 5 semanas de vida. En los cachorros con infestación lactogénica las L 2 de la leche pasan a intestino y continúan con el ciclo (11,26).

Si los cachorros de hasta 8 meses o adultos inmunosuprimidos consumen huevos con la larva infestante pasan a intestino migran y regresan a este desarrollando parásitos adultos que eliminan huevos en las heces, también alojando larvas en su organismo (11,2).

Además de ser una importante zoonosis, es un problema para la cría de perros por las pérdidas que causa, siendo de una mortalidad relativamente baja, pero causa retraso en el crecimiento e implica gastos por tratamiento preventivo o curativo (11,14).



Intestino de cachorro con parásitos adultos de *Toxocara canis* .



Ciclo biológico

Los parásitos adultos se encuentran en intestino delgado en cachorros o perros adultos inmunodeprimidos ^(11,24).

Cada hembra adulta de *Toxocara canis* puede eliminar hasta 200,000 huevos por día en las heces ⁽²³⁾.

En condiciones óptimas de temperatura y humedad el huevo de entre 3.5 a 5 días a 30°C o de 9 a 11 días a 24°C desarrolla la segunda larva. Los perros se infestan por ingestión de L 2, esta eclosiona en intestino y atraviesa la pared intestinal; la subsecuente migración está determinada por edad, sexo, estado reproductivo e infestaciones previas (Fig.3) ^(11,23).

En el caso de las perras pueden permanecer enquistadas e infestar a sus crías por vía transmamaria y vía transplacentaria, en la transmamaria las L 2 se desenquistan y pasan al torrente sanguíneo, migran a la

glándula mamaria y pueden pasar en la leche hacia el cachorro el cual se infestará desde las primeras horas de vida, pasando como L 2 al cachorro sin que se dé la migración, por lo que pasará a intestino y mudará a L 3 L 4 y luego a adulto (Fig.3) ^(10,11).

En la vía transplacentaria el parásito se desenquista cerca del día 42 de la gestación y pasa al torrente sanguíneo, migra al útero gestante, se cree que por estímulo de la progesterona y es capaz de atravesar la barrera placentaria e infestar al cachorro; la L 2 migra al hígado y ahí permanece hasta el nacimiento, de modo que el cachorro puede nacer infestado o adquirir la infestación en las primeras horas de vida (Fig.3) ^(12,13).

En perros adultos la mayoría de las larvas no llegan al intestino sino que pasan a la circulación general y permanecen en diferentes tejidos de perros, machos y hembras, y en los adultos ninguna larva llega a su estado intestinal, es decir, permanece en diferentes tejidos ⁽¹⁴⁾.

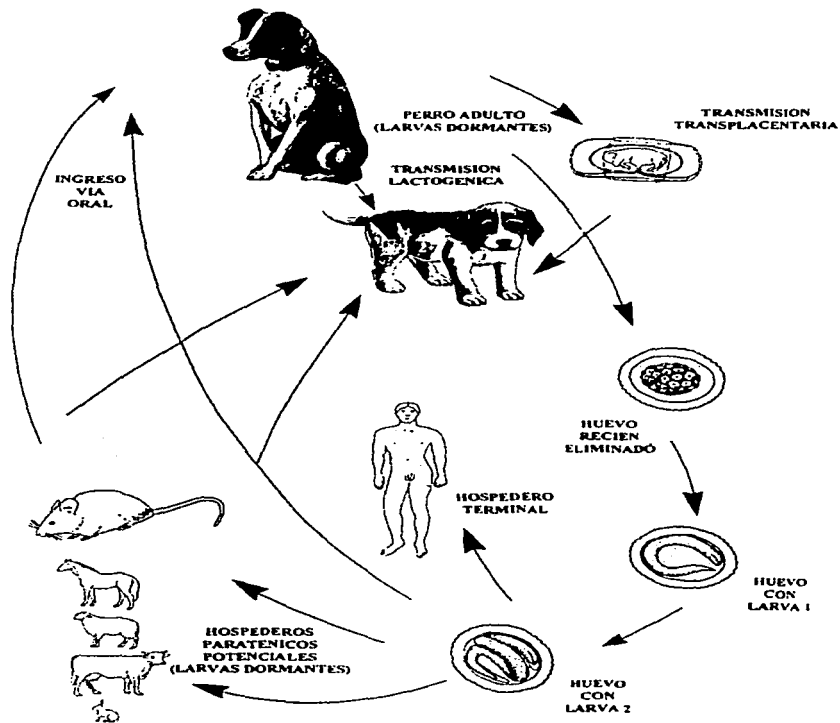
En los cachorros menores de tres meses, las larvas pasan por vía linfática o sanguínea a linfonodos o a hígado, continúa en el corazón y pulmones, la mayoría pasa por bronquios tráquea faríngea y es deglutida. La muda al tercer estado larvario es en pulmón. Pasa a tráquea y se deglute, en intestino muda a larva 4 crece y como adulto copula, de 4 a 5 semanas después los huevos salen en las heces. Algunas larvas cuando están en pulmón, regresan al corazón por la vena pulmonar y luego son distribuidas por la sangre en varios tejidos en donde permanecen enquistadas (ver figura 3) ^(15,16,29).

Una vez infestado el cachorro por vía transplacentaria, la L 2 del hígado migra a pulmón, donde muda a L 3 y asciende por tráquea para ser deglutida regresando a intestino donde muda a L 4 y después a adulto, posteriormente alcanza su madurez sexual copula y puede eliminar huevos a las 4 - 6 semanas de adquirir la infestación; esta es una parte importante del ciclo biológico debido a que una hembra parasitada puede representar una reserva de parásitos de modo que de la camada el 100 % de

los cachorros estarán infestados y en ellos se desarrollará el parásito adulto (7.8.9).

En los hospederos paraténicos, la L 2 atraviesa la luz intestinal y migra vía sanguínea al hígado y de ahí al corazón y los pulmones de donde retorna al torrente sanguíneo redistribuyéndose a varios tejidos como ya se mencionó. Ése es el ciclo que se da en el humano, perro adulto y hospederos paraténicos (ver figura 3) (7.11).

Fig. 3 Ciclo biológico del *Toxocara canis*.



Martinez (1998)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Patogenia

El daño principal provocado por las larvas de *T. canis* (L 2), está dado por la migración por diversos órganos ejerciendo una acción traumática al atravesar la pared intestinal, además de una acción inoculátriz de bacterias que la siguen de la luz intestinal, tiene efecto antigénico, es histófaga durante la migración, en las infestaciones severas el paso de la larva por los pulmones se relaciona con neumonías, edema y exudado pulmonar ^(12,16).

La presencia de las L 2 en el hígado ocasiona cierto grado de colangitis con estasis biliar por obstrucción, también provoca inflamación dando una hepatitis crónica y hasta fibrosis hepática ⁽¹¹⁾.

Algunos productos metabólicos del parásito inhibe la síntesis de hormonas de la glándula paratiroides, lo que puede provocar raquitismo ⁽²⁹⁾.

De los productos metabólicos de *Toxocara canis* se han encontrado alrededor de 20 glicoproteínas (66, 48, 32, 28, 200, 120, 86, 74, 66, 47, 38, 23, 24, 25, 20, 16, 30, 35, 70, 55), que son denominadas antígenos de secreción-excreción, presentan principalmente 2 azúcares, la N-acetil glucosamina y la galactosa con algunos otros azúcares formando epitopos (zonas antigénicas) ^(29,32,34).

Los epitopos son reconocidos por las células de defensa montando una respuesta inmune en contra del parásito (células y anticuerpos) ⁽³³⁾.

El parásito adulto en el cachorro y en el adulto inmunosuprimido causa una enteritis que puede ser mucosa principalmente, debido al daño que causa al fijarse, lo que resulta en el engrosamiento de la capa muscular entérica, causa taponamiento u obstrucción mecánica y hasta la ruptura del intestino por la cantidad de parásitos, le quita los nutrientes a su hospedador por su acción quimófaga, en el perro adulto es menos agresivo ^(11,24,31).

Larva migrans visceral:

Fullerborn en 1921 fue el primero en sugerir que la larva de un nematodo podría infestar a seres humanos. No fue hasta 20 ó 30 años después que la enfermedad fue caracterizada por causar eosinofilia, hepatomegalia e infiltración pulmonar, lo cual fue atribuido a una infestación por un ascárido ⁽¹⁸⁾.

En 1950, Mercer y col. identificaron la larva del nematodo en una biopsia de hígado de un niño con el síndrome de la *larva migrans visceral* causado por la larva somática de *Toxocara canis* ⁽¹⁹⁾.

El síndrome de *larva migrans visceral*, *síndrome de la larva migrans ocular* o *toxocariosis* humana afecta principalmente a niños por la ingestión accidental de huevos larvados de dicho nematodo en actos como masticar tierra, comer vegetales o llevarse a la boca objetos contaminados. Los lugares más contaminados por estos huevos suelen ser los jardines, parques públicos, aceras de grandes ciudades, y suelos frecuentados por perros y personas ^(20,21).

Los huevos ingeridos liberan las L 2 que atraviesan la pared intestinal y migran por diversos órganos (hígado, pulmón, cerebro, ojo, músculo, bazo, riñón, etc) con migración errática. Los mecanismos patogénicos se basan en la destrucción de tejidos, la producción de hemorragias y la aparición de una respuesta inflamatoria que se hace crónica en los sitios de asentamiento o desplazamiento de las larvas. La reacción defensiva da lugar a la formación de granulomas eosinofílicos de tipo Loeffler en los que eventualmente las larvas mueren, relacionado con los fenómenos de hipersensibilidad, lo que supone que las reacciones inflamatorias son más espectaculares en las reinfestaciones con significativas características alérgicas ^(22,23).

Los antígenos de secreción-excreción producidos por las larvas estimulan la producción de IgE sérica, además estas sustancias al ser presentadas a las células T, provocan la liberación de citocinas, las

cuales junto con la IgE estimulan el aumento de los eosinófilos que montan una respuesta específica hacia el parásito ⁽¹⁸⁾.

Síndrome de larva migrans ocular.

En este caso las lesiones también son generadas durante la migración provocando destrucción tisular, hemorragia en diversas áreas del ojo y se promueve el desarrollo de una respuesta inflamatoria crónica que lleva al desarrollo de tejido granulomatoso que tiene su mayor impacto cuando las alteraciones aparecen afectando la retina, esto aparece con mayor frecuencia en individuos menores a 12 años de edad. La toxocariosis ocular se observa generalmente en ausencia de otros signos por lo que se considera que ocurre en personas inicialmente expuestas a un pequeño número de larvas que no montan una respuesta inmune importante y las larvas migran libremente llegando accidentalmente a ojo, afectando por lo general un solo ojo ^(19,26,27).

Semiología

En los perros se pueden observar signos respiratorios causados por la migración de las larvas por los pulmones y tráquea, como tos, flujo nasal, ruidos respiratorios ^(15,24).

Los perros presentan malestar durante toda su vida debido a la presencia de las larvas en su organismo ⁽¹⁵⁾.

En animales adultos frecuentemente las infestaciones son asintomáticas jugando éstos el papel de portador sano ^(11,16,24).

Con la presencia del parásito adulto las manifestaciones son principalmente de tipo digestivo, pudiendo aparecer diarrea y o vómito esporádico o crónico. La diarrea puede contener mucosidad e incluso sangre. Los animales jóvenes normalmente se presentan en la consulta veterinaria con el abdomen distendido, pelo hirsuto, retraso en el crecimiento, emaciación, las mucosas pueden estar pálidas, a veces

prurito anal, pueden morir en caso de infestaciones masivas o por otra afección complicada ^(23, 7).

Puede producirse obstrucción intestinal por los vermes con riesgo de perforarse el mismo ^(23, 15).

En hospederos paraténicos la larva puede causar signos como tos, estornudos y manifestaciones respiratorias, convulsiones, dolor abdominal, anomalías digestivas, anorexia, náusea, fiebre intermitente, dolor de cabeza, desordenes neurológicos, trastornos del sueño, epilepsia. La presentación ocular mas frecuentemente presenta ceguera y dolor ocular ^(26, 22, 23).

Lesiones

Las lesiones se pueden estudiar al analizar primero las producidas por las larvas y después las que ocasionan los adultos ⁽¹¹⁾.

La migración de larvas da lugar a lesiones hemorrágicas en hígado, pulmón, riñón, tejido muscular y cerebro; dependiendo del número serán mas o menos evidentes. Los cachorros con infestación prenatal o antes de los tres meses, pueden mostrar sobre todo neumonía, con marcados focos inflamatorios en los pulmones con exudado ^(11, 17).

En el intestino se presentan zonas de engrosamiento de la capa muscular con exudado, algunas veces hay perforación intestinal y peritonitis, sobre todo en cachorros. Un estado de desnutrición es evidente con la presencia de un abdomen abultado, mucosas pálidas y gran cantidad de vermes en el intestino delgado ⁽¹¹⁾.

En los perros adultos las larvas enquistadas provocan una inflamación crónica en los tejidos, mostrando un malestar crónico ⁽¹¹⁾.

La presencia en hígado ocasiona cierto grado de colangitis con estasis biliar por obstrucción. La neumonía eosinofílica recurrente (síndrome de Loeffler) es característica ⁽¹¹⁾.

La presentación ocular incluye endoftalmitis granulomatosa, fibrosis de las bandas de tracción, retinitis, uveítis, deformación o desprendimiento de retina, infiltración de células inflamatorias en el humor vítreo, panuveítis, lesiones hemorrágicas, neuroretinitis como secuela de la migración de larvas en retina, puede confundirse con el retinoblastoma ⁽²⁶⁾.

Diagnóstico

Se puede identificar al parásito adulto que de forma esporádica es expulsado en las heces o el vómito de perros infestados, o en la necropsia ^(1,11,21).

Los huevos se identifican en las heces por técnicas de flotación observándolos microscópicamente ^(34,29).

En humanos se puede hacer la identificación de anticuerpos contra el parásito en su forma larvaria enquistada en los tejidos con la prueba de ELISA ⁽³²⁾.

Prevención y control

La prevención y control del parásito se hacen simultáneamente con la desparasitación ⁽²⁴⁾.

La clave es la prevención de la transmisión vertical transmamaria y transplacentaria, si se hace un manejo adecuado de la perra antes, durante y después de la gestación, así como de los cachorros, refiriéndonos a la desparasitación con la que se puede reducir o anular

la contaminación de suelos por los huevos del parásito y así tener perros sanos y sin riesgos para el ser humano ^(24,26).

Una buena desparasitación podría comenzar desde la hembra antes de la monta y a las tres semanas del parto, extendiéndola también a los cachorros a las tres o cuatro semanas de nacidos y una segunda dosis a los 2 meses de edad con desparasitantes que eliminen larvas y parásitos adultos como la ivermectina ^(24,26).

En una investigación usando la desparasitación con ivermectina (300 mcg /kg. en perras a los días 0,30 y 60 de la gestación mostró que se redujo el número de gusanos encontrados en los cachorros de un 90 %, y con una dosis extra a los 10 días postparto el 100% de los cachorros se encontraban libres de gusanos y de huevos en el excremento ⁽²⁷⁾.

Con la desparasitación preventiva se disminuiría en gran cantidad la eliminación de huevos por lo tanto la contaminación de suelos, acabando también con las molestias que ocasionan los parásitos en su forma adulta y como larvas en el organismo de los perros ⁽²⁸⁾.

Se debe recordar que la acción de los desparasitantes no es duradera y si es desparasitado un perro hoy y mañana o poco tiempo después (según el desparasitante) vuelve a tener contacto con huevos de parásitos se puede reinfestar lo que provoca que la desparasitación de las mascotas se deba realizar cuando menos dos veces en el año ^(2,29).

Reducir el número de perros vagabundos a través de programas de los gobiernos locales para evitar la diseminación del parásito ⁽²⁶⁾.

Se requiere de la participación de los veterinarios para informar a los dueños de los perros del riesgo que representa que los animales defecan en la vía pública por lo que es pertinente que recojan el excremento de su mascota, evitando que tengan acceso a jardines o lugares donde los niños jueguen, reduciendo con esto el riesgo de zoonosis. También es conveniente que los dueños de perros conozcan los

efectos que tienen los parásitos en sus mascotas y el riesgo implícito para los humanos (26,31).

TRATAMIENTOS CONTRA LA TOXOCARIOSIS

Bencimidazoles (tiabendazol, albendazol, fenbendazol, mebendazol, oxibendazol, oxfendazol).

Muestran actividad contra fases larvaria y adultas de nematodos, no siendo eficaces contra *Dipylidium* en forma general. La movilización y muerte de los parásitos gastrointestinales se hace con lentitud y tal vez no sean completamente eliminados inicialmente, sino después de varios días de aplicar el medicamento (19).

Los bencimidazoles producen varios cambios bioquímicos en los parásitos como la inhibición del fumarato reductasa en las mitocondrias, disminución del transporte de glucosa y desacoplamiento de la fosforilación oxidativa, la acción primaria de estas reacciones es la inhibición de la polimerización de microtúbulos (2,10).

El fenbendazol es de utilidad para evitar la transmisión congénita y lactogénica de los nematodos en los cachorros (19,26).

Se absorben rápidamente después de ser ingeridos, alcanzan concentraciones máximas en plasma después de una hora y se excretan por orina en 24 horas, el mebendazol casi no se absorbe (19).

El fenbendazol puede causar anorexia, vómito, mareo y ocasionalmente diarrea. Se sugiere no utilizarse en gestación (5).

Los bencimidazoles actúan contra las fases adultas y juveniles de *Toxocara* con una eficacia variable entre un 50 y un 90 % dependiendo el principio activo, en perros los más usados son:

Fenbendazol y oxfendazol 5 a 10 mg/kg.

Oxibendazol 15 a 20 mg/kg.

Albendazol 15 a 50 mg/kg.

Mebendazol 10 mg/kg.

(19).

Probencimidazoles (febantel, tiofanato)

Es igual la farmacodinamia a los bencimidazoles dentro del organismo se metabolizan en intestino y se convierten en sus precursores (bencimidazoles) por que no tienen actividad con su fórmula original. El más utilizado en perros es el febantel (que se convierte en fenbendazol y oxfendazol) (2,10).

En perros la dosis es de 6 a 25 mg/kg. Tiene una eficacia mayor al 90% contra *Toxocara* (2,5,10).

Piperazina o dietilendiamina.

Este fármaco es un derivado de la fenotiazina, tiene un espectro de acción limitada contra ascáridos, no actúa contra céstodos. Este produce una parálisis flácida en los parásitos por lo que son arrojados vivos (vermífugo), bloquea la acetilcolina en la placa neuromuscular del parásito, imposibilitándolo para mantener su posición de modo que es expulsado por los movimientos del intestino (2,5).

Se administra via oral absorbiéndose bien en intestino, por lo que puede producir el mismo efecto de parálisis en el animal tratado pero mucho más reducido por lo que es casi inaparente, se elimina via urinaria sin biotransformarse entre el 30 y 40%, no se contrapone con el febantel, fenbendazol, tiabendazol y triclorfon por lo que se mejora el espectro que inicialmente era reducido; no se ha demostrado que sean sinérgicos (2,5).

Se antagonizan con tetrahidropirimidinas o con imidazoles por su mecanismo de acción. La eficacia contra parásitos adultos es mayor al 90 % pero no actúa contra larvas o huevos ⁽¹⁹⁾.

Puede ser tóxica y con dosis excesivas se presentan neuropatías crónicas o agudas pudiendo causar vómito, anorexia, cólico moderado, diarrea, temblores y trastornos visuales, además de reacciones alérgicas a la fórmula en los casos de hipersensibilidad ^(2,3).

Se usa en dosis de 100 a 250 mg/kg. ⁽¹⁹⁾

Tetrahidropirimidinas (morantel, pirantel y oxantel)

Actúan solo sobre nemátodos intestinales como son *T. canis*, *T. leonina*, *Trichuris trichiura*, *Uncinaria stenocephala*, y *Ancylostoma sp.* ⁽¹⁹⁾.

Estos actúan bloqueando la transmisión neuroganglionar del parásito con un efecto colinérgico despolarizante, el efecto se considera irreversible y 100 veces mas poderoso que el causado por la acetilcolina, causando un bloqueo neuromuscular completo con efecto mortal ⁽¹⁹⁾.

En los perros el más utilizado es el pirantel, este se absorbe bien via oral se biotransforma en hígado y se elimina en orina. Eficaz contra larvas en un 50 % y en adultos en un 90 % ^(10,19).

El pirantel se usa en dosis de 5 - 10 mg/kg. ⁽¹⁹⁾.

Las reacciones adversas que se le atribuyen son: anorexia, nauseas, vómito, diarrea y temblores musculares ^(2,19).

Imidazotiazoles (tetramisol, levamisol)

Inhiben la colinesterasa ocasionando una contracción muscular permanente del parásito, aunque su principal acción es paralizante aún se discute el bloqueo de la enzima fumarato reductasa ⁽¹⁹⁾.

Contra *Toxocara canis* en fase adulta muestra una eficacia del 90 % y contra larvas del 50 al 74 % ⁽¹⁹⁾.

Dosis en perros adultos de 8 - 10 mg/kg.

Dosis en cachorros de 1.5 - 2.5 mg/kg. vía oral ⁽¹⁹⁾.

Nitroscanate

Es un polvo amarillento, cristalino, su composición química corresponde al 4-nitrofenil-isotiocianato que solo se utiliza en perros, zorros y lobos, aunque hay datos de su uso en peces pero no en otras especies ⁽¹⁹⁾.

Este actúa contra nemátodos y céstodos, su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la síntesis de adenosin trifosfato, incrementando los valores de adenosin monofosfato, lo que altera la producción de energía del parásito y causa la muerte ^(2,10).

La vía de administración es oral y su absorción depende del contenido gástrico; los efectos adversos se incrementan mientras mayor sea el contenido gástrico, por aumentar su absorción, los animales con poco contenido gástrico rara vez presentan efectos adversos, el 50 % se elimina en heces sin haberse absorbido, pero lo que se absorbió se elimina por orina y en heces como metabolitos ^(10,19).

Aún a dosis terapéuticas (50 mg/kg) los efectos colaterales son mas o menos comunes pero inocuos, como la intolerancia gástrica y vómito, desapareciendo a las 6-8 horas, y la actividad antiparasitaria con o sin efectos colaterales es la misma por lo que no necesita tratarse

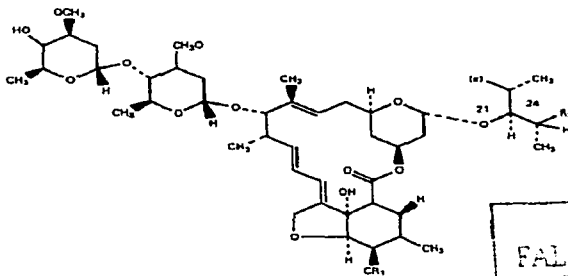
nuevamente a los animales que los presentaron, no se debe administrar en perros débiles (19).

Lactonas macrocíclicas.

(Ivermectina, doramectina, abamectina, moxidectina, milbemicina, avermectina).

Son producto de fermentación de levaduras del género *Streptomyces* (*Streptomyces avermitilis*, *S. cyanogriseum*, etc.) obtenido por primera vez por Burg y colaboradores en el año de 1979. Chavala y colaboradores la sintetizaron en 1980 demostrando una actividad de antibiótico, mas adelante se descubrió su potente actividad antihelmintica y el marcado efecto tóxico contra insectos (ver figura 4) (10,19).

Se comenzó su comercialización para medicina veterinaria en 1981, complementando su composición por un proceso de semisíntesis orgánica (19,2).



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Fig.4 Fórmula básica del anillo lactona macrocíclico de las ivermectinas (19).

Las ivermectinas estimulan la liberación del ácido gamma-amino-butírico (GABA) que es un transmisor inhibitorio de estímulos nerviosos en la placa neuromuscular, este causa una parálisis flácida y la muerte del parásito, afectando también la producción de huevos. Los céstodos no producen GABA por lo que no los afecta ⁽²⁾.

Son altamente liposolubles y poco hidrosolubles, hay varias presentaciones para su aplicación, las más comunes son tabletas, soluciones inyectables y pastas orales. Se distribuyen bien a todos los tejidos y es tan amplia su distribución que llega a piel quedando residuos por 10 a 12 semanas, los cuales pueden controlar ectoparásitos ^(2,19,19).

Se biotransforman en hígado por hidroxilación y se eliminan por bilis, en heces, en orina y en leche. Se recomienda para su uso 200 mcg / kg en todas las especies ^(10,19).

En las razas Collie, Dálmata y Viejo Pastor Inglés y algunos gatos, causa signos nerviosos con vómito somnolencia, midriasis, comportamiento anormal, temblores, salivación, letargia, coma, convulsiones, fiebre e incluso muerte, por que la barrera hemato-encefálica es permeable a este fármaco y son intoxicados ^(10,19).

Sin importar la vía de administración, se eliminan por diferentes tejidos incluyendo la piel y el moco intestinal, por la distribución tan amplia en el organismo debe ser administrada con sumo cuidado ya que los animales de abasto pueden estar contaminados con este fármaco y así ser consumidos los productos de estos, pero por el efecto tan benéfico como el de eliminar los ectoparásitos por periodos tan prolongados las hacen sumamente utilizadas ^(10,19).

La eficacia de la ivermectina, moxidectina y la milbemicina contra *Toxocara* son superiores al 90 % contra adultos y larvas ⁽¹⁹⁾.

Es eficaz contra *Dirofilaria* por lo que es recomendable que en zonas endémicas primero se corra la prueba de laboratorio para descartar la presencia de este parásito antes de administrarse un medicamento de este grupo por los problemas cardiacos que pudieran desatarse (7,9).

La dosis de ivermectina es de 200 mcg/kg. subcutánea u oral

Doramectina 200 mcg/kg. S.C. y oral

Abamectina 200 mcg/kg. S.C. y oral

Moxidectina 200 a 300 mcg/kg. S.C. y oral

Objetivo:

Determinar el efecto de la aplicación de dosis diferidas de ivermectina sobre la cantidad de larvas somáticas de *Toxocara canis* inoculadas en ratones.

Material y métodos

Material biológico:

1.- Se utilizaron 80 ratones blancos hembra de la cepa CD-1 de aproximadamente 4 meses de edad, divididos en 8 grupos de 10 ratonas que se alojaron en cajas de policarbonato en grupos de 10 animales en el laboratorio de Parasitología de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.

2.- Hembras adultas de *Toxocara canis* obtenidas de cadáveres de cachorros con infestación natural de entre uno y tres meses de edad procedentes del Centro de Control Canino de Cuautitlán Izcalli, México.

3.- Inóculo.-Las formas infestantes para inoculación (huevos larvados de *Toxocara canis*) fueron obtenidos por disección de úteros de hembras adultas que se colocaron en solución formolada al 2.5 % y observados por un periodo de tres semanas manteniéndolos en esa condición hasta su utilización, una vez verificada la viabilidad de las fases infestantes.

Material farmacológico:

Ivermectina (Ivomec de laboratorios Merck Sharp and Dome producto inyectable a una concentración del 1 %), que será diluido para su

administración con seis partes de propilen glicol y cuatro partes de glicerín formal.

Determinación de viabilidad:

1.-La viabilidad se establece por observación al microscopio de los huevos para evaluar la movilidad de los organismos larvarios en el interior del huevo, realizando conteos para diferenciar formas en las que si hubo desarrollo de las fases en las que no lo hubo, repitiendo esto por cinco ocasiones para determinar el promedio de viabilidad.

2.-Inoculación.- Los animales fueron inoculados con 500. formas viables utilizando una sonda gástrica para alimentación de lactantes en un volumen de 0.1 ml.

Los animales inoculados permanecieron un mes bajo observación y a partir de ese primer lapso inició la aplicación mensual del principio a probar (Ivermectina al 1%), que se aplicó vía subcutánea diluida para poderla suministrar a los ratones.

Se formaron 8 lotes de animales (10 animales por cada lote) que quedaron agrupados de la siguiente manera:

Un lote de animales testigo que fue inoculado y tratado con el vehículo de la ivermectina (propilen glicol 40% y glicerín formal 60%).

Un lote fue inoculado y sin aplicarle tratamiento alguno.

Un lote permaneció libre del parásito y no fue tratado.

Los cinco lotes restantes fueron inoculados con las fases infestantes del parásito (L 2 pasiva) y fueron tratados con el principio activo a probar a una dosis de 200 mcg/kg., la aplicación de vehículo y principio activo se realizó cada treinta días, procediendo a sacrificar a los animales de experimentación a los 60, 90, 120, 150 y 180 días de

inoculación, así el primer lote que se sacrificó tuvo un solo tratamiento, el segundo dos y así sucesivamente.

Tras el sacrificio los animales se disecaron y el tejido cerebral, tejido muscular, bazo, hígado, corazón, riñones y pulmones fueron sometidos a digestión artificial para liberar las larvas enquistadas y poder cuantificarlas en cada uno de los grupos.

Cada tejido se fragmentó y sometió a la acción del jugo gástrico artificial por un tiempo de 48 horas, colocándolo dentro de una gasa en la parte superior de tubos de ensaye e incubados en una estufa bacteriológica a 37 °C.

Una vez transcurrido el lapso se eliminó el sobrenadante y se le adicionaron 5 ml de solución de formol al 10 %, y se procedió a verificar al microscopio el sedimento de los tubos para realizar el conteo de las larvas que migraron y se ubicaron en los tejidos analizados.

Los resultados se organizaron en forma de cuadros y figuras para su mejor comprensión y se sometieron a una prueba estadística de análisis de varianza para determinar diferencias entre ellos, así como la prueba de Tukey para determinar la diferencia mínima honesta entre medias de los grupos para establecer la posible significancia estadística en los resultados encontrados en cada grupo.

Resultados.

Partiendo de los resultados encontrados en el lote de animales inoculados sin tratamiento (sacrificado el día 112) que se tomó como referencia de lo que debiera ser el comportamiento migratorio y de asentamiento de las larvas del nematodo, se observó un comportamiento convencional con predominio en el depósito de larvas en un tejido principalmente, el cerebro (promedio 75.3 larvas por animal), seguido por el tejido muscular (promedio 5.5) y pequeñas cantidades en riñón, hígado, pulmón y corazón (ver cuadro 6) lo que es normal por que la migración larvaria en hospederos paraténicos, dentro del primer mes posterior a la inoculación se distribuye por todos los órganos y con el paso del tiempo se produce una concentración en cerebro y músculo esquelético principalmente, como total promedio por ratón en este lote se encontró 83.2 larvas que es el valor de referencia contra el que se establecieron las comparaciones en las variantes manejadas en el diseño de este trabajo, que al procesar los valores de los resultados en el análisis estadístico mostraron diferencias respecto a los lotes de animales inoculados y tratados del último lote y de los inoculados tratados con el vehículo del medicamento (>0.05).

El grupo de animales inoculados y tratados sólo con el vehículo del medicamento (sacrificado el día 72 postinoculación (P.I.)) tuvieron valores ligeramente menores a los de los inoculados no tratados (ver cuadro 9) con 69.2 larvas promedio en cerebro y 1.3 larvas promedio en tejido muscular, también con pequeñas cantidades en otros órganos. Como promedio final por este lote inoculado y tratado con el vehículo de la ivermectina comercial fue de 71.4 (ver cuadro 7).

En el lote de animales no inoculados y no tratados no se observó la presencia de larvas (sacrificado al día 30 de que se inoculó a los demás animales), demostrando que los ratones eran negativos a dicho parásito (ver cuadro 8).

En el grupo de animales con un solo tratamiento se observó una distribución parecida en cerebro y músculo, con cantidades inferiores al lote inoculado sin tratamiento, con un promedio de 31.6 larvas por animal en cerebro que corresponde al 58.1% de remoción respecto al lote inoculado no tratado y una ausencia total en músculo con reducidas cantidades en otras vísceras. El promedio general fue de 32 larvas por ratón (ver cuadro 1).

Para el segundo lote tratado ya solo hubo larvas en cerebro con un promedio de 17 larvas (correspondiente a 77.43% de remoción de larvas) por animal y 5.2 promedio en músculo, en este lote reaparecieron larvas en el músculo a diferencia del primero, sumando como total promedio por animal 22.3 larvas (ver cuadro 2).

En el tercer grupo se mantuvo un promedio semejante al anterior, 16.0 larvas (correspondiente a la remoción del 77.56%) promedio por animal y 12.7 en músculo, en este lote el promedio final por animal fue de 29.8 larvas (ver cuadro 3).

Para el cuarto grupo de animales tratados se detectan 13.7 larvas promedio en cerebro correspondiente a 81.81% de remoción y 16.6 larvas en músculo, con 31.2 larvas por ratón en promedio final (ver cuadro 4).

En el quinto grupo disminuyen a 8.6 larvas promedio en cerebro (correspondiente a 88.58% de remoción), con un aumento a 17 larvas promedio en músculo con un promedio general de 31.4 larvas por ratón (ver cuadro 5).

Los resultados en cerebros entre los tratamientos también fueron sometidos a un análisis estadístico: análisis de varianza y prueba de Tukey.

Los resultados muestran que el lote control inoculado sin tratamiento y en el tratado con el vehículo de la ivermectina presentaba

un número de larvas de *Toxocara canis* más alto en comparación con los lotes tratados con ivermectina (ver cuadro 9)

La disminución de larvas entre los cinco lotes que recibieron tratamiento con ivermectina fue aparente y se observa un gradual descenso en la cantidad de los estados larvarios.

La cantidad de larvas promedio final es semejante en los distintos lotes tratados con ivermectina debiendo señalar que las formas larvarias encontradas en músculo e hígado de los lotes tratados con ivermectina ya estaban muertas y era perceptible sólo la cutícula.

Cuadro 1

Larvas de *T. canis* encontradas en el lote con un tratamiento de ivermectina

Órgano	Bazo	Riñón	Cerebro	Hígado	Pulmón	Corazón	Músculo
# ratón							
1	0	0	62	0	1	0	0
2	0	0	47	0	1	0	0
3	0	0	26	0	0	0	0
4	0	0	13	0	0	0	0
5	0	0	14	0	0	0	0
6	0	0	13	0	1	0	0
7	0	0	24	0	0	0	0
8	0	0	25	0	0	0	0
9	0	0	47	1	0	0	0
10	0	0	45	0	0	0	0
Promedio	0	0	31.6	0.1	0.3	0	0

Mejía y López, 2002

Cuadro 2

Larvas de *T. canis* encontradas en el lote con dos tratamientos de ivermectina

Órgano	Bazo	Riñón	Cerebro	Hígado	Pulmón	Corazón	Músculo
#ratón							
1	0	0	11	0	0	0	0
2	0	0	41	0	0	0	5
3	0	0	14	0	0	0	0
4	1	0	6	0	0	0	8
5	0	0	16	0	0	0	0
6	0	0	16	0	0	0	0
7	0	0	11	0	0	0	0
8	0	0	7	0	0	0	7
9	0	0	18	0	0	0	19
10	0	0	30	0	0	0	13
Promedio	0.1	0	17	0	0	0	5.2

Mejía y López, 2002

Cuadro 3

Larvas de *T. canis* encontradas en el lote con tres tratamientos de ivermectina

# ratón	Órgano						
	Bazo	Riñón	Cerebro	Hígado	Pulmón	Corazón	Músculo
1	0	0	16	0	0	0	0
2	0	0	11	0	0	2	0
3	0	0	24	0	0	0	43
4	0	0	26	0	0	0	2
5	0	0	30	0	0	0	0
6	0	0	4	0	0	0	0
7	0	0	13	0	0	0	31
8	0	0	14	0	0	0	39
9	0	0	14	0	0	0	0
10	0	0	17	0	0	0	12
Promedio	0	0	16.9	0	0	0.2	12.7

Mejía y López, 2002

Cuadro 4

Larvas de *T. canis* encontradas en el lote con cuatro tratamientos de ivermectina

# ratón	Órgano						
	Bazo	Riñón	Cerebro	Hígado	Pulmón	Corazón	Músculo
1	0	0	13	0	0	0	6
2	0	0	18	0	0	0	43
3	0	0	11	0	0	0	7
4	0	0	2	0	0	1	0
5	0	0	14	0	0	0	16
6	0	0	16	0	0	1	15
7	0	0	14	0	1	0	47
8	0	0	16	0	0	1	15
9	1	0	21	0	1	2	0
10	0	0	12	0	0	1	17
Promedio	0.1	0	13.7	0	0.2	0.6	16.6

Mejía y López, 2002

Cuadro 5

Larvas de *T. canis* encontradas en el lote con cinco tratamientos de ivermectina

Órgano	Bazo	Riñón	Cerebro	Hígado	Pulmón	Corazón	Músculo
# ratón							
1	0	1	13	13	0	2	6
2	0	0	2	0	2	0	8
3	0	0	12	2	1	1	56
4	0	0	12	2	2	1	36
5	0	0	7	0	1	1	18
6	0	0	3	4	0	0	0
7	0	0	16	25	0	0	19
8	0	0	7	0	0	0	6
9	0	0	6	0	0	0	17
10	0	0	8	0	0	0	4
Promedio	0	0.1	8.6	4.6	0.6	0.5	17

Mejía y López, 2002

Cuadro 6

Larvas de *T. canis* encontradas en el lote control positivo (inoculado) sin tratamiento

Órgano	Bazo	Riñón	Cerebro	Hígado	Pulmón	Corazón	Músculo
# ratón							
1	0	1	107	6	0	1	0
2	0	0	103	1	2	1	0
3	0	0	92	3	1	1	9
4	0	0	60	1	0	0	0
5	0	0	91	0	0	1	0
6	0	0	63	0	0	0	0
7	0	0	60	0	0	0	20
8	0	1	57	2	0	0	26
9	0	1	49	0	0	1	0
10	0	0	71	0	0	0	0
Promedio	0	0.3	75.3	1.3	0.3	0.5	5.5

Mejía y López, 2002

Cuadro 7

Larvas de *T. canis* encontradas en el lote control positivo (inoculado) con tratamiento del vehículo de la ivermectina comercial

Órgano	Bazo	Riñón	Cerebro	Higado	Pulmón	Corazón	Músculo
# ratón							
1	0	0	56	0	0	0	0
2	0	0	121	0	0	0	5
3	0	0	63	2	1	0	0
4	0	0	81	0	0	0	0
5	0	0	41	1	0	0	0
6	0	0	76	0	0	0	0
7	0	0	59	1	1	0	0
8	0	0	43	0	0	1	0
9	0	0	72	2	0	0	0
10	0	0	80	0	0	0	1
Promedio	0	0	69.2	0.6	0.2	0.1	1.2

Mejía y López, 2002

Cuadro 8

Larvas de *T. canis* encontradas en el lote control negativo (no inoculado)

Órgano	Bazo	Riñón	Cerebro	Higado	Pulmón	Corazón	Músculo
# ratón							
1	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0	0
7	0	0	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	0	0
9	0	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0	0
Promedio	0	0	0	0	0	0	0

Mejía y López, 2002

Cuadro 9

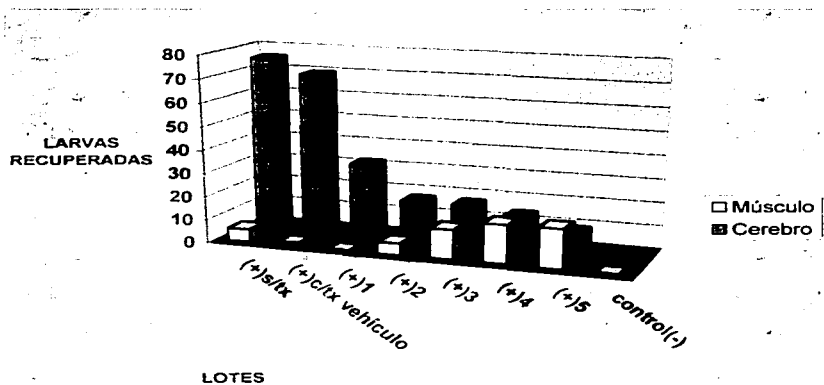
Tabla comparativa de promedios de larvas encontradas de *T. canis* en los grupos control y tratados con ivermectina.

Órgano	Bazo	Riñón	Cerebro	Higado	Pulmón	Corazón	Músculo	Promedio final
Lote								
(+)B/tx	0	0.3	75.3	1.3	0.3	0.5	5.5	83.2
(+)C/tx vehículo	0	0	69.2	0.6	0.2	0.1	1.3	71.4
(+)1	0	0	31.6	0.1	0.3	0	0	32
(+)2	0.1	0	17	0	0	0	5.2	22.3
(+)3	0	0	16.9	0	0	0.2	17.7	29.8
(+)4	0.1	0	13.7	0	0.2	0.6	16.6	31.2
(+)5	0	0.1	8.6	4.6	0.6	0.5	17	31.4
control(-)	0	0	0	0	0	0	0	0

Mella y López, 2002

FIGURA 5

Gráfica comparativa de la disminución de larvas de *Toxocara canis* en cerebros y la elevación en músculo de los ratones en todos los lotes.



En esta figura se resume los resultados encontrados a nivel de músculo y cerebro en todos los grupos que se sometieron a tratamiento en los que se observa la disminución gradual de la concentración de larvas en el cerebro y su desplazamiento a tejido muscular con el resultado final de la desaparición casi total de larvas en todos los tejidos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Discusión

Existen antecedentes de la capacidad de la ivermectina para eliminar L 2 de *Toxocara canis* en los ratones con resultados controversiales, con reducción de 78 a 79 % de larvas usando una dosis de 0.2 mg por kg. oral o subcutáneo aplicándolo diariamente por 5 o 6 días comenzando en el día 2 u 8 de la infestación, en este trabajo debe considerarse que la actividad del principio puede ser muy buena en razón de que las larvas a este nivel de su migración en el hospedero en su mayoría se van a encontrar en los pulmones y el hígado que son áreas en las que el medicamento alcanza altos niveles de concentración, que al tener una gran exposición son destruidas en un alto porcentaje, pero en condiciones naturales las larvas continuarán con su migración con la tendencia a depositarse en músculo esquelético y cerebro y particularmente en este último órgano el acceso del medicamento está limitado por no atravesar la barrera hematoencefálica y alcanzar concentraciones útiles ⁽³⁸⁾. En otro se evaluó un esquema de 13 días continuos de tratamiento usando dosis de 0.2 o 0.4 mg / kg. aplicando ivermectina intramuscularmente a los 15 días postinoculación (P.I.), observándose conteos de larvas reducidos en el cerebro con respecto a los animales inoculados y no tratados, pero con el análisis estadístico global de los resultados no encuentran significancia debido al proceso migratorio de este parásito que hace que el asentamiento de las larvas ocurra hacia los 30 días ⁽³⁷⁾. En otros estudios también con ratones usando ivermectina a varias dosis encontraron un potencial larvicida moderado, con una eficacia de 33.5 % suministrando el principio por vía oral (tratando en el día 87) durante 10 días y un 10.5 % aplicándolo por vía subcutánea durante 10 días a dosis de 0.6 mg/kg. (aplicándolo en día 87 postinoculación) y 33.7 % administrado con la comida durante 30 días en dosis de 6 mg/kg. (en el día 87), en ese trabajo el principio se aplicó en distintas etapas de la migración de las larvas ya con instalación en tejido muscular y cerebro, pero en las tres variantes los efectos son muy reducidos por lo que esos esquemas con dosis múltiples en lapsos tan cercanos y por las diferentes vías no reduce sensiblemente la carga parasitaria en los animales, sugiriendo que la opción puede ser espaciando la aplicación de

los principios ⁽³⁶⁾. En el mismo estudio de esos autores evalúan la actividad larvicida de los benzimidazoles con el fenbendazol, albendazol, oxiendazol y flubendazol detectando actividad larvicida con multidosis, encontrando que con el uso de fenbendazol en dosis de 6 g / kg. en el alimento durante 20 ó 30 días (suministrando en el día 87 y 123 P.I. en cada tratamiento) con eliminación del 84.2% a 97.1% y 98.8% a 99.7% de eficacia respectivamente, con albendazol a dosis de 1.6 g / kg en el alimento durante 20 o 30 días (misma época de aplicación de tratamiento) mostró un 88.8% o 97.1% a 100% de eficacia respectivamente, con flubendazol y oxiendazol a dosis de 1.6 g/kg. o 6 g / kg. en la comida a los 81 días P.I. el flubendazol y a los 117 días P.I. el oxiendazol resultaron en 57.8% o 88.2% y 81.1% o 83% de eficacia respectivamente administrándolos por lapsos de 20 días. Estos esquemas y particularmente el usado con fenbendazol son los que tienen los máximos beneficios pero son caros y se requiere de mucho manejo de los animales ⁽³⁷⁾.

En otros estudios se ha evaluado la actividad del flubendazol y el oxiendazol con resultados variables ^(38, 39, 40). Otros datos más alentadores se desprenden de estudios en que se reporta la eliminación total de larvas al alimentar a los ríones con alimento con fenbendazol en dosis de 4 y 8 g/kg. (dosis muy altas del benzimidazólico) que tienen limitantes, costo elevado y el lapso durante el cual se suministra al principio que eventualmente se puede convertir en una dosis tóxica para los animales (no detectado en este trabajo) ⁽⁴¹⁾.

Se ha continuado trabajando con la ivermectina y principios relacionados, encontraron en México una eficacia de 93% de eliminación de larvas usando una sola dosis de 300mcg/kg. y en el 2002 González y Torres encuentran un 59.13 % de eficacia con una dosis de 200 mcg/kg. aplicada a los 30 días P.I. comparándola con doramectina a 200 mcg/ kg. con un 25.70 % de eficacia aplicada en el día 27 P.I. y con moxidectina a la misma dosis y días P.I. una eficacia de 19.73%, estos resultados, que en los países presentan una variación importante en remoción de larvas que en nuestro medio se puede interpretar como un periodo en el que el uso de ivermectina se extendió para su uso intenso en el medio veterinario

de pequeñas especies que se puede relacionar con la selección de organismos susceptibles por los valores reducidos de actividad detectados en el estudio más reciente y deja como opción para incrementar el potencial antiparasitario la utilización de dosis repetitivas para incrementar esa actividad (41).

Otros estudios con metrifonato (forma purificada del triclorfon) han determinado 75 % de eficacia suministrando una dosis de 25 mg/ kg. (aplicando el día 18 y 21 P.I.), con dietilcarbamazina 45.5% de eficacia a dosis de 50 mg/ kg. (en el día 15 P.I.) y con 91 % de eficacia con la misma dosis pero con nueve aplicaciones alternadas. Y con nitroscanate se encontró un 89.9 % de eficacia con una dosis de 25 mg /kg aplicado el día 15, 20 y 25 P.I. (41).

Con esquemas de mayor complejidad se ha evaluado la ivermectina en perras durante la gestación usando dosis de 300 mcg/kg SC en el día cero, 30, y 60 a partir de la monta y observaron una disminución el número de gusanos en sus cachorros en 90 %, otro grupo con una dosis en el día 42, redujo el número de gusanos en un 71.4 % y en un tercer grupo una dosis en día cero, 30, 60 después de la monta y 10 días postparto redujeron los gusanos 100 % pero dadas las características del esquema no se tiene un marco de referencia en cuanto a las cargas parasitarias de larvas y el parasitismo residual en los tejidos debido al potencial limitado del principio para acceder al tejido cerebral, sin embargo da la perspectiva de que el uso de dosis múltiples es el camino más adecuado para la eliminación de las larvas (27).

En el presente trabajo se detectó que la aplicación de dosis repetitivas de ivermectina en 200 mcg/ kg. de peso vivo fue altamente eficaz (88.58% de eliminación después de cinco tratamientos mensuales), reduciendo en alto grado el número de larvas encontradas, incluso en cerebro, en particular en musculatura esquelética tejido en el que se vio una reducida tendencia al asentamiento y en el que las estructuras encontradas después de la digestión correspondían a las cutículas de los estados larvarios que habían muerto ya que habían desaparecido de su

interior todos los componentes somáticos y los último que desaparece por su composición es la cutícula . El valor de eliminación en el grupo de animales en el tratamiento aplicado a los 30 días fue de 58.1% que coincide con los valores encontrados por otros autores, para el segundo tratamiento el porcentaje se elevó a 77.43, en el tercero 77.56% manteniéndose estables los valores, en el cuarto tratamiento alcanzó 81.81% y en el quinto llegó al 88.58% antes citado ⁽⁴²⁾.

Se observó una disminución en el número de larvas en el tejido cerebral lo que indica su capacidad para desplazarse de esa zona hacia tejido muscular por influjo de algún estímulo, al darse este desplazamiento las larvas quedan expuestas al efecto del medicamento que las mata, esto es evidente si observamos los resultados en músculo esquelético después del primer tratamiento en el que no se observaron larvas, y en los tratamiento subsecuentes ya sólo se encontraron las cutículas lo que indica que los organismos tuvieron ese comportamiento y murieron ⁽⁴³⁾.

Se puede especular que las larvas dentro del organismo de los hospederos generan señales (probablemente sus antígenos de secreción-excreción) que podrían funcionar como indicadores de su presencia y de la ocupación de los tejidos, y su eliminación en todos los órganos excepto del cerebro, podría reducir la concentración de estas haciendo que las larvas de cerebro se reactiven y salgan a los órganos de nuevo para que, en hospederos en los que se pueda dar la continuidad del ciclo la ubicación de estas fases garantice las infestaciones y asegurar la supervivencia del parásito como una estrategia biológica.

Después de haber realizado los cinco tratamientos se observó que el tejido donde persisten las larvas es el cerebro y el hallazgo de estas larvas en tejidos como: corazón y pulmón en reducidas cantidades sólo explica por un lado que aún con un alto nivel de eliminación se da la persistencia de las larvas en cerebro y la reactivación que las lleva a tejidos distintos.

Los resultados obtenidos en este trabajo fueron satisfactorios ya que el número de larvas encontradas disminuyó conforme mayor era el número de tratamientos, que si en un momento dado se incrementan llegar a la eliminación total, que implica un tratamiento mensual y con un costo de 2.20 pesos por tratamiento para un perro de 15 kg.

La ivermectina puede ayudar en el control de esta parasitosis tan común en el perro y que es causa de zoonosis, debiendo ajustarse el esquema de tratamiento para lograr la eliminación total de larvas en perras ya que con este esquema no se alcanzó el cien porciento, y no evita la infestación congénita a sus cachorros. Las cinco dosis de ivermectina aplicadas cada mes no fueron capaces de eliminar el total de las larvas, sin embargo por ser un antihelmintico de costo accesible, y de uso seguro (debido a que se puede aumentar la dosis hasta 40 veces sin reacciones adversas) y de amplio espectro, se continúa su utilización en la medicina veterinaria.

Los datos obtenidos con otros principios comparados con la ivermectina con niveles de eficacia similares contra las larvas deberán revisarse para determinar si el nivel de actividad se ha mantenido considerando que los estudios tienen más de 10 años de haberse realizado y estos principios han continuado en uso.

Una opción que queda abierta es el nuevo concepto de utilización de asociaciones medicamentosas de principios de diferentes grupos químicos con la finalidad de aprovechar la sinergia que puede potenciar su actividad antiparasitaria por ejemplo asociar ivermectina con albendazol considerando que presentan mecanismos de acción distintos y el segundo tiene potencial para atravesar la barrera hematoencefálica para eliminar al parásito.

Conclusiones

En este estudio se determinó que el uso de dosis diferidas en cinco tratamientos mensuales con ivermectina en dosis de 200 mcg/ kg. de peso vivo, se incrementa de 58.1% a 89.58% la tasa de eliminación de larvas somáticas de *Toxocara canis* en ratones.

Los resultados sugieren la movilización de las larvas asentadas en el cerebro para desplazarse a otros tejidos, en especial a nivel muscular, sitio en el que se determinó una completa eliminación de los organismos.

De acuerdo con los resultados se requiere de un esquema con mayor número de dosificaciones para incrementar el nivel de eliminación de larvas.

La importancia de este trabajo radica en que la ivermectina tiene un efecto demostrado en dosis única en las larvas somáticas o L 2 enquistadas sin eliminarlas a todas, y el uso de dosis repetitivas puede contribuir a romper el ciclo de vida en las hembras gestantes o lactantes contribuyendo con esto al control de esta helmintiasis.

Anexo 1

Material de laboratorio utilizado:

1. Jugo gástrico artificial constituido por:
 2. 6 gramos de pepsina
 3. 6 mililitros de ácido clorhídrico.
 4. 1 litro de agua destilada
5. Solución salina fisiológica (Na Cl al .9 %)
6. Formaldehido al 2 y 10 %

Equipo de laboratorio:

1. Microscopio compuesto.
2. Microscopio estereoscópico.
3. Centrifuga.
4. Estufa de incubación.
5. Báscula.
6. Baño maria.
7. Micropipetas.
8. Tubos de ensayo.
9. Tubos de centrifuga.
10. Porta objetos.
11. Cubre objetos.
12. Probeta graduada.
13. Pipetas Pasteur.
14. Matraces Erlenmeyer.
15. Cajas de petri.
16. Morteros.
17. Agujas de disección.
18. Pinzas de disección.
19. Tijeras mayo.

TIENE QUE NO SAIR
DE LA INSTITUCION

20. Charola de disección.
21. Gradillas.
22. Gasas estériles.
23. Sonda gástrica.
24. Jeringas insulínicas.
25. Jaulas para ratones.

Material farmacológico:

1. Ivermectina (Ivomec de laboratorios Merck Sharp and Dome producto inyectable a una concentración del 1 %), que será diluido para su administración con seis partes de Propilén glicol y cuatro partes de Glicerín formol.

Anexo 2

Cuadro 10

Tabla de ANOVA

Análisis estadístico que compara las cantidades de larvas encontradas en los cerebros de animales inoculados y tratados con ivermectina hasta en cinco ocasiones

f.v.	g.l.	Sc	cm	fc	ft
Trat	4	2930.52	732.63	6.99104076	2.56
Error	45	4715.8	104.795556		
Total	49				

Mejía y López, 2002

Cuadro 11

Tabla de ANOVA

Análisis estadístico que compara las cantidades de larvas encontradas en los cerebros de animales del lote con cinco tratamientos, y lotes controles inoculados sin tratamiento y tratado con el vehículo del medicamento

fv.	g.l.	sc	cm	fc	fl
Trat	5	10787.1397	5393.56983	16.2927675	3.35
Error	27	8938.1	331.040741		
Total	29				

Mejía y López, 2002

Cuadro 12

Tabla de ANOVA

Análisis estadístico que compara las cantidades de larvas encontradas en los músculos de animales del lote con cinco tratamientos, y lotes controles inoculados sin tratamiento y tratado con el vehículo del medicamento

fv.	g.l.	sc	cm	fc	fl
Trat	5	165.266667	82.6333333	2.45014276	3.35
Error	27	910.6	33.7259259		
Total	29				

Mejía y López, 2002

**TRICIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Cuadro 13

Prueba de Tukey que muestra la diferencia mínima significativa de la cantidad de larvas encontradas en los cerebros entre lotes de animales inoculados y tratados con ivermectina.

	t				
	2.56				
	sni-xj	20.9591111			
	dms	53.6553244			
	1	2	3	4	5
	316	170	169	137	86
com 1-2	146	s			
com 2-3	1	ns			
com 3-4	32	ns			
com 4-5	51	ns			
com 1-5	230	s			

Mejía y López, 2002

Cuadro 14

Prueba de Tukey que muestra la diferencia minima significativa de la cantidad de larvas encontradas en los cerebros del lote de animales inoculados con cinco tratamientos de ivermectina y controles inoculados no tratado y tratado con el vehiculo del medicamento.

	tt		
	3,35		
	sN-nj	66.2081481	
	dms	221.797296	
	1 inoc s/t	2 inoc c/t v	3 trat 5
	753	692	86
com 1-2	61	ns	
com 2-3	606	s	
com 1-3	667	s	

n.s. = no significativo

s = significativo

Mejía y López, 2002

BIBLIOGRAFÍA

1. Benbrook E.A., Parasitología clínica veterinaria, CECSA, México 1984.
1. Booth N.H., Farmacología y terapéutica veterinaria Vol. II, Editorial Acribia, España 1998.
2. Brown H., Parasitología clínica, Editorial Interamericana, México 1986.
3. Cordero del Campillo M., Parasitología veterinaria, Editorial Interamericana-Mc Graw Hill, España 1999.
4. Goodman G.A., Las bases farmacológicas de la terapéutica, Vol. II, Editorial Mc Graw Hill- Interamericana, México, 1996.
5. Georgi J.R., Parasitología en clínica canina, Editorial Interamericana-Mc Graw Hill, México 1994.
6. Georgi L., Parasitology for veterinarians, Editorial Taylor & Francis, Estados Unidos de America 1990.
7. Levine D.N., Tratado de parasitología veterinaria, Editorial Acribia, España 1990.
8. Melhorn H., Manual de parasitología veterinaria, Editorial Grass-Iatros, Estados Unidos de America 1993.
9. Meyer J.L., Farmacología y terapéutica veterinarias, Editorial Hispano-Americana, México 1986.
10. Quiroz R.H., Parasitología y enfermedades parasitarias de los Animales Domésticos, Editorial Noriega, México 1996.

11. Urquhaert G.M., Armour J. y col., Parasitología veterinaria, Editorial Acribia, España, 2001
12. Nelson W., Richard, Medicina interna en pequeños animales, Editorial Harcourt, Madrid España, 1999
13. Soulsby E., Parasitología y enfermedades parasitarias en los Animales Domésticos, Editorial Interamericana, México 1986.
14. <http://kidshealth.org/parent/common/toxocariasis/.html>
15. <http://www.vet.purdue.edu//depts/bms/courses/bms514/chmrx/nemathd.htm>
16. <http://www.reference.be./cypress/hp006.htm>
17. <http://www.martin.parasitology.megitl.k/jimspage/biol/hookworm.htm>
18. Sumano L.H., Farmacología veterinaria, Editorial Mc Graw- Hill - Interamericana, México, 1997
19. Friedich N.K., Perros de raza, Grupo Editorial Iberoamerica, México, 2001
20. Lapage G., Parasitología veterinaria, Compañía Editorial Continental, México, 1971
21. Schwalbe C.W., Medicina veterinaria y salud pública, Organización Editorial Novaro, México, 1968.
22. Flores A.J., Toxocariosis: zoonosis por nematodos, Revista Nuestros Perros, Abril 1992, Málaga.
23. Abo-Shehada, M.N., Hebert, The migration of *Toxocara canis* in mice: II. Postintestinal migration in primary infections. Vet. Parasitol. 33, Pág. 297-307, 1985

24. Tizard I., *Inmunologia veterinaria*, Editorial Interamericana, México 1986
25. Kassai T., *Veterinary helminthology*, Butterworth Heinemann, Oxford, 1999.
26. Payne P.A., Ridley R.K., Strategic use of ivermectin during pregnancy to control *Toxocara canis* in grayhound puppies, *Vet. Parasitol.* No 85, Pág. 305-312, Kansas, Mayo 1999
27. Abo-Shehada M.N., Ziyadeh Y., Prevalence of endoparasites in Dog Faecal Deposits in Jordan, *J. Helminthol* 65 (4), Pág. 313-314, 1991.
28. Navarrete N., Rojas E., Seroprevalencia de toxocarosis en Donantes de Sangre, *Arch. Méd. Vet.* XXX, No 1, Pág. 153-155, 1998.
29. Overgaauw P.A.M., Okkens A.C., Bevers M.M., Kortbeek L.M., Incidence of patent *Toxocara canis* infection in bitches during oestrous cycle, *Vet Quart*, 1998; 20:104-7.
30. Frisby H.R., Foster, Smith, Roundworms (*Toxascaris leonine*, *Toxocara canis*, *Toxocara cati*), www.peteducation.com
31. I.E. Sommerfelt, and col., Immunological and hematological response in experimental *Toxocara canis* infected pigs, *Veterinary Parasitology*, Elsevier, 2001.
32. <http://www.aaiba.com.ar/educacion/educacion1/Eosin%C3%B3filos.htm>
33. Yamasaki H., Taib R., Molecular characterization of a cDNA encoding and excretory-secretory antigen from *Toxocara canis* second stage larvae and its application to the immunodiagnosis of human toxocarosis, *Paras. Int.* 47, Pág. 171-181, 1998

34. McTier T.L., Efficacy of selamectin against experimentally induced and naturally acquired ascarid (*Toxocara canis* and *Toxascaris leonina*) infections in dogs, Vet. Paras. 91, 2000
35. Fok É., Kassai T, *Toxocara canis* infection in the paratenic host: a Study on the Chemosusceptibility of the Somatic Larvae in mice, Vet. Paras. 74, Pág. 243-259, 1998
36. Carrillo M., Barriga O., Antihelmintic effect of levamisole hydrochloride or ivermectin on tissue toxocarosis in mice, Amer. J. Vet. 48, Pág. 281-283, 1987
37. Abo-Shehada M.N., Herbert I.V., Antihelmintic effect of levamisole, ivermectin, albendazole and fenbendazole on larval *Toxocara canis* in mice, Vet. Sc. 36, Pág. 87-91, 1984
38. Delgado O., Botto C. , Mattei R., Escalante A., Effect of albendazole in experimental toxocarosis of mice, Ann. Trop. Med. Paras. 83, Pág. 621-624, 1989
39. Helt P.E., Clarkson M.J., Kerslake M., Antihelmintic test on *Toxocara canis* infection in mice, Vet. Rec. 109, Pág. 308-309, 1981.
40. Martínez L., González L.C., Carrillo M.L., Alba H.F. Estudio comparativo sobre la eficacia de diferentes antihelmínticos contra larvas enquistadas de *Toxocara canis*. Congreso AMVEPE. Monterrey, Nvo. León, México, 1993.
41. González P.G.E., Morales M.F., Comparación de la actividad antiparasitaria de la ivermectina, moxidectina y doramectina contra larvas de *Toxocara canis* enquistadas en ratones blancos, Tesis profesional, Químico farmacéutico biólogo, FES Cuautitlán, UNAM, 2002.

42. Nicolas W.L., Stewart A.C., The action of benzimidazoles on the larval stage of *Toxocara canis* in the mouse. Ann Trop. Med. Parasitol, 73, 57-62, 1979