



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTILÁN**

**ACTIVIDAD DE DIFERENTES NIVELES DE DOSIFICACIÓN
DE IVERMECTINA CONTRA LARVAS ENQUISTADAS
DE *Toxocara canis* EN RATONES BLANCOS**

**T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:**

**MEDICA VETERINARIA ZOOTECNISTA
P R E S E N T A:**

NANCY ACOSTA SEVILLA

ASESOR: M.C. JUAN PABLO MARTINEZ LABAT

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

2005

m.340567



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.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Nancy Acosta

Sevilla

FECHA: 8 Noviembre 2004

FIRMA: 

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

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

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



DEPARTAMENTO DE
EXAMENES PROFESIONALES

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:

"Actividad de diferentes niveles de dosificación de ivermectina contra larvas enquistadas de Toxocara canis en ratones blancos"

que presenta la pasante: Nancy Acosta Sevilla
con número de cuenta: 4006396-7 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"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 29 de septiembre de 2004

PRESIDENTE	M.C. Juan Pablo Martínez Labat	
VOCAL	MZ. Gloria Josefina Ortiz Gasca	
SECRETARIO	MZ. Concepción Osvelia Serna Huesca	
PRIMER SUPLENTE	MZ. María Reyes Pichardo Molinero	
SEGUNDO SUPLENTE	MZ. Ignacio Benítez Pérez	

AGRADECIMIENTOS

"Dedico este trabajo a todas esas personas que como yo buscan un sueño y no paran hasta conseguirlo"

A DIOS:

Por ser guía en mi camino, luz en mi oscuridad, tus bendiciones y bondades concedidas a lo largo de toda mi vida, me han llevado a ser la persona que tu quieres que sea. GRACIAS

A MIS PADRES:

Como poder agradecer a las personas más importantes de mi vida el apoyo, su ejemplo a seguir, su entusiasmo, alegría, la fe, el cariño y los cuidados que han tenido hacia mí, que han logrado que llegue a donde estoy y sean parte fundamental para mi desarrollo tanto profesional como personal.

Gracias a los sacrificios y esfuerzos que hicieron para que tuviera un formación profesional. Sólo quiero decirles que ni con todo el oro del mundo les pago todo lo que han hecho por mi. GRACIAS

A MIS HERMANOS:

Les agradezco a mis hermanos, Nayeli y Sergio, por ser tan buenos amigos, consejeros, por brindarme su apoyo y confianza. Por ser un ejemplo a seguir en mi vida. Espero que este lazo siga así de fuerte, y que siempre sigamos siendo tan unidos. GRACIAS

A MI FAMILIA:

Para ustedes que siempre han estado conmigo, de quienes he recibido apoyo y comprensión, hoy que he concluido esta etapa, deseo expresarles que mis esfuerzos y logros también son suyos. GRACIAS

A MIS COMPAÑEROS:

Con los que conviví, estudié, aprendí y maduré. GRACIAS

A MIS MAESTROS:

De quienes recibí, no solo conocimientos, sino una educación. GRACIAS

A MI ASESOR:

Aprovecho este espacio para expresarle mi agradecimiento por su apoyo, por la paciencia que me ha brindado desde el comienzo y por el tiempo dedicado a revisar mi trabajo. GRACIAS

A LA UNIVERSIDAD:

Que me brindó la oportunidad y los medios para prepararme; los cuales he aprovechado, y se que me servirán para desarrollarme profesionalmente, para servir a la sociedad y para poner en alto el nombre de esta institución. GRACIAS

ÍNDICE GENERAL

Índice de Figuras	II
Índice de Cuadros	II
Índice de Tablas	II
Índice de Gráficas	IV
Índice de Anexos.....	IV
Resumen.....	5
Introducción.....	7
Antecedentes históricos y geográficos.....	8
Localización y hospederos del parásito.....	9
Morfología.....	10
Epidemiología.....	10
Ciclo biológico.....	15
Patogenia.....	19
Larva migrans visceral.....	22
Larva migrans ocular.....	23
Cuadro Clínico.....	23
Diagnóstico.....	25
Prevención y control.....	25
Tratamiento contra toxocarosis	27
Bencimidazoles.....	28
Imidazotiazoles.....	30
Compuestos fenotiazínicos.....	31
Tetrahidropirimidinas.....	32
Lactonas macrocíclicas.....	32
Objetivos.....	38
Material	39
Metodología.....	39
Resultados.....	42
Discusión.....	65

Conclusiones.....	69
Bibliografía.....	70

Índice de Figuras

Figura 1. Morfología de <i>Toxocara canis</i>	10
Figura 2. Ciclo biológico de <i>Toxocara canis</i>	18
Figura 3. Representación esquemática de los sitios de acción de los principales fármacos antihelmínticos.....	27
Figura 4. Origen y clasificación de los fármacos endectocidas.....	33
Figura 5. Estructura química de la ivermectina.....	33
Figura 6. Representación esquemática del mecanismo de acción propuesto para fármacos endectocidas.....	34
Figura 7. Relación entre el mecanismo propuesto y la acción antiparasitaria de los fármacos endectocidas sobre nematodos.....	35

Índice de Cuadros

Cuadro 1. Frecuencia de formas adultas de <i>Toxocara canis</i> en perros de diferentes localidades de México.....	13
--	----

Índice de Tablas

Tabla 1. Número de larvas de <i>Toxocara canis</i> encontradas en el lote de inoculados no tratados.....	42
Tabla 2. Número de larvas de <i>Toxocara canis</i> encontradas en el lote de vehículo.....	43

Tabla 3. Número de larvas de <i>Toxocara canis</i> encontradas en el lote de ratones tratados con 4 mcg/kg de ivermectina.....	44
Tabla 4. Número de larvas de <i>Toxocara canis</i> encontradas en el lote ratones tratados con 50 mcg/kg de ivermectina.....	45
Tabla 5. Número de larvas de <i>Toxocara canis</i> encontradas en el lote ratones tratados con 400 mcg/kg de ivermectina.....	46
Tabla 6. Número de larvas de <i>Toxocara canis</i> encontradas en el lote ratones tratados con 800 mcg/kg de ivermectina.....	47
Tabla 7. Número de larvas de <i>Toxocara canis</i> encontradas en el lote ratones tratados con 100 mcg/kg de ivermectina.....	48
Tabla 8. Número de larvas de <i>Toxocara canis</i> encontradas en el lote control.....	49
Tabla 9. Número de larvas de <i>Toxocara canis</i> encontradas en el lote control.....	50
Tabla 10. Tabla comparativa de valores promedio de larvas encontradas de <i>T. canis</i> en los grupos control y tratados con diferentes niveles de dosificación de ivermectina.....	51
Tabla 11. Análisis de varianza del número de larvas en músculos esqueléticos de 7 lotes tratados con diferentes niveles de ivermectina (4, 50, 400, 800 y 1000 mcg/kg), controles de inoculados y tratados con vehículo e inoculados sin tratamiento para bloques de 9 ratones de cada uno.....	53
Tabla 12. Promedio de número de larvas en músculo esquelético después de cada uno de los tratamientos	56
Tabla 13. Prueba de Tukey para diferentes dosificaciones en músculo esquelético.....	57
Tabla 14. Tabla de contrastes lineales para pruebas <i>a priori</i>	58
Tabla 15. Tabla de ANOVA del número de larvas en cerebros de 7 lotes tratados con diferentes niveles de ivermectina (4, 50, 400, 800, 1000 mcg/kg), controles de inoculados y tratados con vehículo y sin tratamiento para bloques de 9 ratones cada uno	59
Tabla 16. Número de larvas promedio después de cada uno de los tratamientos.....	61
Tabla 17. Prueba de Tukey para diferentes dosificaciones en cerebro.....	62
Tabla 18. Tabla de contrastes lineales para pruebas <i>a priori</i>	64

Índice de Gráficas

Gráfica 1. Efectividad de la Ivermectina, contra larvas de <i>Toxocara canis</i> , observada en los diferentes órganos y tratamientos.....	52
Gráfica 2. Regla de Decisión para Ratones en la Tabla 11 de ANOVA.....	54
Gráfica 3. Regla de Decisión para Tratamientos en la Tabla 11 de ANOVA.....	55
Gráfica 4. Regla de Decisión para Ratones en la Tabla 15 de ANOVA.....	60
Gráfica 5. Regla de Decisión para Tratamientos en la Tabla 15 de ANOVA	60

Índice de Anexos

Anexo I. Calculo de la diferencia mínima significativa utilizado en la Tabla 13.....	76
Anexo II. Calculo de la diferencia mínima significativa utilizado en la Tabla 17.....	77
Anexo III. Productos comerciales que contienen ivermectina.....	78

RESUMEN

Este trabajo se realizó con el objetivo de evaluar dosis crecientes de ivermectina para determinar la más adecuada en el combate del estadio larvario del nematodo *Toxocara canis*, así como para plantear nuevas opciones y esquemas de tratamiento contra la toxocariosis; ya que, como se sabe es una enfermedad común en los perros y causa una zoonosis, debido a la cercana relación que hay entre humanos y perros.

Para su realización se emplearon 81 ratones machos cepa CD-1, infestados artificialmente con aproximadamente 500 huevos larvados viables de *Toxocara canis*, que se obtuvieron de hembras adultas, los cuales se inocularon por sondeo gástrico a los ratones.

Se dejó evolucionar la infestación por un periodo de 30 días, posteriormente se trataron con una dosis creciente de ivermectina, y se aumentó ésta hasta 80 veces más para evaluar su actividad. Esto se hizo en 9 grupos de 9 ratones cada uno. Al primer grupo se le dio un tratamiento con 4 mcg/ kg del principio, al segundo con 50 mcg, al tercero con 800 mcg, al cuarto con 1000 mcg, al quinto se inoculó y trató con el vehículo (6:4 propilenglicol - glicerinformal), al sexto se inoculó pero no se trató, y los dos restantes fueron controles no inoculados ni tratados.

Cumplidos 30 días posteriores al tratamiento, los animales se sacrificaron y se disecaron extrayendo los riñones, hígado, corazón, pulmones, cerebro, y un gramo de músculo esquelético. Cada uno de estos órganos se sometieron a digestión artificial para liberar las larvas y cuantificarlas mediante observación microscópica directa del sedimento de cada órgano digerido. Ya terminado el conteo se procedió al análisis de los resultados para comparar cerebro y músculo esquelético, de los resultados encontrados en los distintos lotes mediante el tratamiento estadístico con las técnicas de Análisis de Varianza, prueba de DMS y contrastes lineales para hacer las comparaciones finales y sacar las conclusiones del experimento. Se observó una tendencia a la disminución de larvas al aumentar la dosis tanto en cerebro como en músculo. Se encontró que la mínima eficacia de la ivermectina contra larvas de *Toxocara* fue a la dosis de 4 y 50 mcg/kg (11.83 % y 20.34 %) debido a

que están debajo de la dosis ya establecida de 200 mcg/kg. Las dosis que mostraron mayor eficacia fueron las de 400, 800 y 1000 mcg/kg que redujeron el 51.34 %, 61 % y 68.74 %, respectivamente. Estos datos son estadísticamente significativos según se observa en la Tabla 13 con la Prueba de DMS para músculo esquelético y en la Tabla 17 para cerebro. Por lo que se concluye que a mayor dosis, mayor eficacia. Se destaca una observación relativa a la migración que hacen las larvas del cerebro al músculo, las que están en cerebro son las que escapan de la actividad antiparasitaria y después del tratamiento, se activan las que estaban en cerebro y se desplazan a músculo cuando bajan los niveles del desparasitante, dando como resultado un mayor número de larvas en el músculo.

INTRODUCCIÓN

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, otras los matan o favorecen su muerte por depredación. Los parásitos se adaptan a los diferentes hábitats que les ofrece el hospedero; como son la piel, tejido subcutáneo, cavidades, vísceras y sangre. (Melhorn, 1994; Urquart, 2001)

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*, *Isoospora*, *Sarcocystis*, *Trypanosoma*, *Babesia*, helmintos como *Taenia*, *Dipylidium*, *Echinococcus*, *Dirofilaria*, *Ancylostoma*, *Toxocara*, *Angyostrongylus*, *Strongyloides*, *Spirocera*, *Trichuris*, y artrópodos como *Heterodoxus*, *Trichodectes*, *Linognathus*, *Ctenocephalides*, y *Pulex*, etc. (Urquhart, 2001)

Hay una tendencia al equilibrio entre los parásitos y sus hospedadores, que al perderse ocasiona enfermedad. La gran mayoría de los hospedadores pueden estar toda su vida parasitados sin mostrar gran deterioro de la salud. (Melhorn, 1994)

El organismo en estudio en este trabajo es el nematodo *Toxocara canis*, que es de los parásitos más comunes en el perro y que causa la toxocariosis, la cual es considerada como una saprozoonosis (participa un hospedador vertebrado y un elemento no animal que sirve como reservorio o desarrollo: suelo - perro - suelo - hombre).

La prevalencia de *T. canis* en los perros es muy alta debido, sobre todo, a la eficacia de la transmisión prenatal, por lo que la mayoría de los cachorros recién nacidos tendrán *T. canis*. Numerosas encuestas dan tasas de positividad desde el 5% hasta más del 80%; estos resultados dependen de la edad, procedencia de los animales, condiciones higiénico-sanitarias e incluso de las diferencias en los procedimientos de diagnóstico. (Cordero, 1999)

Se ha constatado que los perros previamente infestados por *T. canis* no desarrollan inmunidad protectora y pueden contribuir de modo significativo a la contaminación del medio con los huevos del parásito. (Cordero, 1999)

Las larvas somáticas de las perras constituyen la principal fuente de infestación. Además, las hembras de *T. canis* son enormemente prolíficas, pues pueden liberar hasta 200 000 huevos por día, de modo que en exámenes de heces de cachorros son habituales eliminaciones de varios miles por gramo de heces, los cuales resisten bien las condiciones del medio y muchos desinfectantes de uso común. (Cordero, 1999)

ANTECEDENTES HISTÓRICOS Y GEOGRÁFICOS

El síndrome de larva migrans visceral lo describieron en niños y denominaron Beaver y cols., en Nueva Orleans, en 1952. La biopsia hepática reveló indicios y focos granulomatosos eosinofílicos en todos ellos, y un nematodo larvario que se identificó como *Toxocara*, probablemente *T. canis*, en uno. Algo antes, Perlingiero y György en 1947 en Filadelfia, Zuelzer y Apt en 1949 en Detroit, Mercer y cols. en 1950 en Cleveland y Behrer en 1951 en S. Luis habían examinado biopsias hepáticas que contenían lesiones típicas o larvas, o ambas, y descrito los aspectos patológicos y clínicos del proceso, atribuido erróneamente a *Ascaris lumbricoides*. En 1950 Wilder, había comunicado el hallazgo en ojos de niños, sobre todo en el sudeste de Estados Unidos, de larvas de nematodos, que creyó que eran de *Necator* o de *Ancylostoma*, pero más tarde fueron identificadas como *Toxocara* por Nichols en 1956, cuyos estudios clásicos habían establecido criterios morfológicos para el reconocimiento de especies comunes de larvas de nematodos en cortes histológicos. Una larva citada como posible *Ascaris lumbricoides* hallada en el mesencéfalo de un niño inglés por Beautyman y Woolf en 1951 se identificó después como *Toxocara* (Beautyman y cols., 1966). Con la comunicación de una larva de *T. canis* encontrada en el ojo de un niño californiano por Irvine e Irvine, en 1959, y una sucesión de informes del hallazgo de larvas de *Toxocara* en biopsias hepáticas, en los 10 años siguientes a la publicación inicial ya se habían registrado más de 150 casos de larva migrans visceral

(Beaver, 1962), en su mayoría del este y el sur de Estados Unidos, pero también de Europa, Filipinas, México, Australia y Sudáfrica. En 1981 se afirmó que había publicados más de 1,900 casos de toxocariosis humana, observados en todo el mundo y en todas las regiones de Estados Unidos (Glickman, 1979; Schantz, 1980; Chester y Clifton, 1990)

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 nemátodos, la toxocariosis es la ascaridiosis más difundida además de representar una importante zoonosis, el hospedero natural 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 visceral*, 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 (Cordero, 1999; Levine, 1990 y Flores, 1992).

LOCALIZACIÓN Y HOSPEDEROS DEL PARÁSITO

La fase adulta habita el intestino delgado de perros domésticos jóvenes y de algunos cánidos salvajes, coyotes, lobos, chacales, dingos, hienas y zorros. (Chester, 1990)

Los segundos estadios larvarios, se encuentran asentados en las vísceras y en el tejido muscular de hospedadores paraténicos como son los perros de más de doce semanas de edad, los roedores, caprinos, bovinos, ovinos, cerdos, pollos, palomas, gato montés, humanos, etc. (Cordero, 1999; Chester, 1990)

MORFOLOGÍA

Los machos miden 4-10 cm x 2-3 mm de diámetro y las hembras de 5-18 cm. La boca se cierra con tres labios y lateralmente hay dos alas cervicales que miden 2.5 x 0.2 mm y tienen forma de punta de lanza. Los huevos son esféricos de 75-90 μm y poseen una cubierta gruesa y rugosa con varias capas concéntricas. Son de color marrón oscuro, no segmentados y su contenido ocupa prácticamente todo el espacio interior. (Foreyt, 1997; Cordero, 1999)

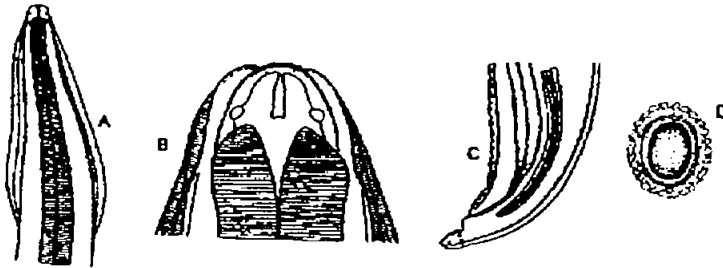


Figura 1. Morfología de *Toxocara canis*. A. Vista dorsal del extremo anterior; B. Vista dorsal del extremo anterior; C. Vista lateral del extremo posterior del macho; D. Huevo. (Quiroz, 2002)

EPIDEMIOLOGÍA

La infestación por este parásito está ampliamente difundida, y resulta uno de los parásitos más comunes en el perro, lo cual se demuestra con la gran cantidad de estudios existentes tanto a nivel nacional como internacional, en los que se observan variaciones muy importantes de frecuencia sin importar la zona geográfica. (Cuadro 1)

Los perros jóvenes de menos de doce semanas, son los portadores de las fases adultas durante los primeros seis meses de vida, el origen de la infestación, se asocia principalmente a la perra, la cual es portadora de larvas que se encuentran enquistadas en tejido muscular y cerebro. Las frecuencias de presentación fluctúan entre un 10 y un

100%, siendo poco común que perros adultos sean portadores de estas fases (se considera que entre 15 y 20% lo son). Los animales portadores de fases adultas, son eliminadores de huevos del parásito por varios meses y las hembras tienen un elevado potencial reproductivo (alrededor de 200, 000 huevos producidos diariamente), y estas fases liberadas al medio externo tienen altas oportunidades de dar origen a las larvas dos pasivas (L2), que son las fases infestantes, las cuales dependen de factores medio-ambientales para desarrollarse y mantenerse viables en el suelo (pisos de tierra, pisos empastados, sombreados y húmedos), si consideramos que esos factores pueden presentar fluctuaciones estacionales, la viabilidad y posible éxito de las fases infestantes es variable, por esta razón los lugares propicios pueden almacenar miles de fases infestantes, en reducidos espacios estableciendo la posibilidad de que nuevos animales desarrollen la infestación. El rápido desarrollo del parásito durante la fase de lactancia permite que las fases infestantes, que se forman a las cinco o seis semanas de vida del cachorro ingresen al cuerpo de las perras debido al proceso de socialización que tienen entre sí cachorros y perras, por lo cual si las perras transmitieron larvas infestantes durante la gestación y lactancia a sus cachorros, la producción de huevos y desarrollo posterior de L2 hacen que la perra recupere parte de las larvas que ha liberado en esos lapsos (Oliveira et al, 2002).

Las poblaciones de perros portadores de parásitos adultos, pueden ser divididas en varios grupos: el primero representado por aquellos que tienen un dueño, susceptibles de portar parásitos, que, sin embargo son sometidos a desparasitación y aunque sea de forma parcial, son controlados y tienen poco impacto por el grado de parasitismo que presentan y la forma en que este se mantiene debido a que los parásitos adultos desaparecen y se da la persistencia de formas larvarias enquistadas en el cuerpo de los perros adultos, particularmente las hembras, persistiendo la transmisión transplacentaria y lactogénica correspondiendo esto aproximadamente a entre 15 y 20% de población canina controlada. Parte de esa población es desparasitada una sola vez en su vida dándosele más importancia al aspecto de vacunación para prevenir enfermedades zoonóticas. El segundo corresponde a los animales que se mantienen en la calle y son adoptados por la comunidad de vecinos de una calle, son alimentados sin que exista responsabilidad de la gente en cuanto a desparasitación o vacunación preventiva, estos animales son fuente sobre todo de brotes de

enfermedades de alto riesgo como la rabia, y, cuando se presentan esos brotes la gente se desentende, este sector es un riesgo de contaminación al no existir control sanitario ni reproductivo, y producen camadas que a su vez integran el tercer grupo: el de los perros callejeros, animales sin ningún tipo de control que subsisten a partir de desechos comestibles que buscan constantemente y les sirven como alimento, con un tremendo potencial reproductivo, estos dos estratos de la población canina son los responsables de contaminar calles, jardines públicos, camellones, etc., estableciendo un ciclo de transmisión constante en la que los cachorros portan las fases adultas contaminando el suelo, y las perras en particular se reinfectan a partir de fases infestantes derivadas de los cachorros. Además, los perros jóvenes pueden infectarse a partir de la ingestión de huevos larvados que contaminan el suelo y por la ingestión de cuerpos o partes de hospederos paraténicos que alojan L2's enquistadas. En estos animales la presencia de parásitos ocasiona sobre todo trastornos nutricionales debido a que los gusanos son quimófalos, lo cual afecta el aspecto de los mismos y el potencial de desarrollo, en sus primeras etapas la infestación puede relacionarse con problemas respiratorios derivados de la migración que, si se complican pueden derivar en neumonías mortales. (Oliveira et al., 2002)

En el caso de los perros adultos tienen un papel dual ya que se considera que un cierto porcentaje de la población de animales se mantiene permanentemente susceptible a la infestación intestinal que ocurre regularmente en perros jóvenes, pero además funcionan como hospederos paraténicos, resultando muy frecuente la infestación, la perra tiene el papel más relevante dado que mantiene enquistadas L2's en su cuerpo por períodos muy prolongados (años), transmiten lactogénica y transplacentariamente las larvas infestantes a los cachorros, el proceso de activación de las larvas de la madre a su camada es un fenómeno que ocurre de forma gradual por lo que solo una parte de las larvas son activadas y liberadas durante las gestaciones y lactancias, siendo probablemente las primeras gestaciones las que originen las infestaciones más severas en los cachorros, agravándose esto si se dejan pasar varios años ya que los animales pueden estar infectando a partir de L2's depositadas en el suelo, las cuales contaminan el cuerpo del animal y este las ingiere, también y de una forma que no ha sido bien evaluada existe la probabilidad de que los animales adultos ingieran L2's al consumir el cuerpo de hospederos paraténicos (roedores)

o porciones de estos (vísceras, tejido muscular de animales grandes), por esta razón la carga parasitaria por concepto de larvas es una constante que en las hembras puede sufrir variaciones asociadas a las gestaciones y lactancias, en tanto que en los machos adultos no existen esas opciones y las larvas se acumulan en el cuerpo de estos animales y alteran el estado de salud de los animales. (Oliveira et al., 2002, Kayes y Adams, 1976)

CUADRO 1
 FRECUENCIA DE FORMAS ADULTAS DE *Toxocara canis* EN PERROS DE
 DIFERENTES LOCALIDADES DE MEXICO.

LUGAR	AÑO	PERROS EXAMINADOS	TIPO DE EXAMEN	FRECUENCIA	AUTOR
México D.F.	1955	100	N	30	Flores, 1955
México D.F.	1967	120	CPS	93	Quiroz, 1982
México D.F.	1969	50	CPS	20	Escalante, 1960
Veracruz, Ver	1970	300	CPS	9.6	Franyutti, 1970
Monterrey, N.L.	1972	100	N	5	Garza, 1972
Guadalajara, Jal.	1973	450	CPS	16.2	Mora de la, 1973
Cuernavaca, Mor.	1974	719	CPS	15	Quiroz, 1982
Aguascalientes, Ags.	1983	294	CPS	47.6	Valdivia et al, 1983
México D.F.	1986	200	CPS	21	Cruz y col., 1987
México D.F.	1987	176	N	58.5	Cruz y col., 1987
Pungarabato y Cutzamala, Gro.	1989	106	CPS	37.7	Barrera y Fragoso, 1989
Veracruz, Ver	1989	447	CPS	74.0	Zermefio y col., 1986
México D.F.	1990	463	CPS	4.9	Cruz y col., 1987
México D.F.	1992	240	CPS	3.6	Penagos y col., 1992
Culiacan, Sin.	1996	100	CPS	7	Gaxiola y col., 1996
México D.F.	1996	47	CPS	100	Vega y Rivera, 1996
México D.F.	1998	100	N	15	Martínez y col., 1998
México D.F.	1998	470	CPS	19.8	Eguia-Aguilar, 1998

N-necropsia CPS-coproparasitoscópico.

(Alba, 1999)

La presencia de las larvas ocasiona trastornos inflamatorios crónicos en tejido muscular que alteran la calidad de vida del animal, sin dejar de lado que los estadios larvarios involucran

prácticamente todas las vísceras en su desplazamiento antes de asentarse definitivamente, dejando tejidos lesionados y cicatrizados a su paso, en especial: el hígado, los pulmones y los riñones, eventualmente los ojos y sobre todo tienen una gran concentración y persistencia en el cerebro. De forma general el parasitismo en este grupo de animales no es aparente pero su presencia puede estar afectando la condición de vida y el funcionamiento de diversos órganos lo cual puede finalmente reducir el promedio de vida de los animales.

Los humanos actúan como hospederos terminales del parásito, en su cuerpo se alojan las fases larvares a nivel de vísceras y musculatura esquelética, las cuales ingresan al ser ingeridas por contaminación de las manos, su presencia resulta más frecuente en los niños durante sus primeros años de vida, su presencia se relaciona al comportamiento de juego ya que la mayor parte del tiempo juegan en el suelo (se ha demostrado que del 13 al 92% de areneros en jardines públicos de algunos países están contaminados con huevos larvados del parásito), o la tierra potencialmente contaminados originando la infestación, esta regularmente se desarrolla de forma gradual y resulta inaparente (se conoce como toxocariosis encubierta) y la otra condición corresponde a la ingestión de una gran cantidad de fases infestantes produciendo una condición aguda y potencialmente mortal, esta condición es denominada síndrome de larva migrans visceral y existe además una variante asociada con el asentamiento de las larvas en los ojos la cual ocurre de forma aleatoria y se denomina síndrome de larva migrans ocular. La presencia de esta infestación está ampliamente documentada en el mundo con niveles de prevalencia muy variados encontrándose particularmente las poblaciones de diversas regiones asiáticas con valores de entre el 60 y 81.5 % de la población muestreada positiva a la infestación, que se ha probado puede alcanzar valores tan altos como los de las helmintiasis intestinales comunes, lamentablemente al no ser una enfermedad de reporte obligatorio se conoce poco de su frecuencia en términos generales por ser subestimada. La infestación afecta la calidad de vida del humano y puede asociarse eventualmente a la presentación de problemas respiratorios crónicos, hepáticos o neurológicos y si consideramos que particularmente se adquiere durante la infancia acompaña al individuo durante el resto de la vida. (Fisher, 2003)

Toda esta serie de factores también ha sido influida por aspectos de tipo social y económico relacionadas por ejemplo con las características dimensiones de las casas habitación en el estrato de clase media y en las áreas en que vive este sector de la población, así como en las zonas periurbanas en las que se ha incrementado la construcción de gran número de casas de reducidas dimensiones en las que se asientan las familias con sus mascotas, lo cual lleva a que los perros tiendan a establecer una importante relación con el medio externo viviendo en el exterior de las casas muchas veces o bien la misma gente los saca una o más veces en el día, momento que los animales aprovechan para defecar y generar algún nivel de contaminación. (Asao et al., 1993, Lynch et al., 1993, Oliveira et al., 2002)

CICLO BIOLÓGICO

El ciclo presenta variantes de acuerdo con el tipo de hospedero y su edad, de modo que hay un tipo de comportamiento en los perros jóvenes y otra forma distinta en perros adultos o individuos de especies diferentes.

En los cachorros menores de tres meses, los huevos con L2 son ingeridos como contaminantes de superficies pasando al intestino en donde las larvas eclosionan y migran a través de la pared y por vía sanguínea para desplazarse al hígado, el cual atraviesan para poder salir nuevamente por sangre, luego alcanzan con gran rapidez el corazón y se integran por la circulación venosa a los pulmones en los que inicialmente se establecen en el parénquima pulmonar para mudar y convertirse en el tercer estado larvario, éste migra a los pasajes respiratorios en bronquiolos, asciende a bronquios, luego a la tráquea para ser redeglutida desplazándose hacia el aparato digestivo, en el que a nivel intestinal se produce una nueva muda desarrollando el cuarto y quinto estado larvario que, finalmente dan lugar a formas adultas inmaduras que alcanzan la madurez en un lapso de 4 semanas comenzando la eliminación de huevos y permaneciendo en esta zona por varios meses antes de ser expulsados por el hospedero (Greve, 1971).

Estos animales pueden infectarse también por ingestión de hospederos paraténicos que son portadores de L2's enquistadas en su cuerpo, estos organismos son liberados en el intestino, desarrollando una migración semejante a la realizada por larvas liberadas de huevos. Las otras modalidades son la transplacentaria y la transmamaria, ambas tienen como fuente a las perras adultas que son portadoras de larvas somáticas enquistadas, activadas durante el segundo tercio de la gestación pasando a de los tejidos a través de la placenta para instalarse en el hígado hasta que concluye este proceso, al nacer los cachorros las larvas migran del hígado a los pulmones por vía sanguínea repitiendo el comportamiento de aquellas larvas que han ingresado por la vía oral, la diferencia en este caso radica en el período de prepatencia ya que estas fases han ahorrado tiempo en desplazamiento, lo cual les permite un rápido acceso al aparato digestivo madurando en un lapso corto. El último mecanismo de infestación se asocia al hecho de que aparentemente por factores hormonales las larvas enquistadas se activan y son liberadas a través de glándula mamaria pasando por vía oral y desarrollando una migración convencional del ascárido.

En los hospederos paraténicos (perros de más de doce semanas, animales distintos al perro y humanos) la infestación puede darse por ingestión de L2's o por la de larvas enquistadas en el cuerpo de otros hospederos paraténicos tras su ingestión las larvas eclosionan del huevo o son liberadas de los tejidos al producirse la digestión de los tejidos en los que vienen incluidas y, de inmediato atraviesan la pared intestinal migrando hacia las venas mesentéricas para ser trasladadas al hígado en principio, se desplazan por esta viscera venciendo las barreras anatómicas y continúan su migración hacia el corazón para ser depositadas en el parénquima pulmonar, del que reinician su desplazamiento nuevamente a sangre para ser arrastradas a todo el organismo en varias fases, estas larvas tienden a concentrarse en dos sitios del cuerpo: el cerebro y la musculatura esquelética pero el establecimiento y concentración de larvas ocurre gradualmente por lo que se ha determinado que al no darse este fenómeno en el primer intento, las larvas pueden ser recirculadas dos, tres o más veces, una vez que se da su asentamiento en esos tejidos las larvas quedan estacionadas y aisladas por respuestas inflamatorias para formar un quiste (a nivel de musculatura esquelética), en estas localizaciones las larvas pueden mantenerse viables por lapsos de varios años, se ha encontrado que el patrón migratorio y de dispersión

puede ser afectado por el tamaño de la dosis de inóculo que ingresa a este tipo de hospederos, además hay evidencias de que se trata de un fenómeno independiente de la respuesta inmune asociada a infestaciones previas en los animales (Greve, 1971, Kayes y Adams, 1976).

El comportamiento se mantiene sin cambios, cuando se trata de animales diferentes al perro o perros machos adultos, en tanto que en la perra se dan diferencias en la dinámica de comportamiento asociadas a factores hormonales, los cuales permiten la activación de las larvas somáticas durante la gestación o lactancia lo cual reduce la concentración de estas en su cuerpo, sin embargo se ha observado que la activación de las larvas ocurre de forma gradual y aún cuando las perras no se reinfesten, pueden estar transfiriéndolas durante cuatro o cinco gestaciones y lactancias, pudiendo darse su máximo de concentración durante su primera gestación y lactancia. La migración transplacentaria ha sido descrita también en ratones, lo cual permite la diseminación de larvas que se enquistan en el cuerpo de otros hospederos paraténicos, favoreciendo su diseminación en la naturaleza e incrementando el riesgo de transmisión en poblaciones caninas en las que la ingesta de roedores es frecuente (medios rurales). (Lee et al., 1976)

En los machos adultos a nivel general el comportamiento es el mismo que para cualquier otro hospedero paraténico y se convierte en un hospedero terminal, en él que, las larvas van a permanecer inactivas, aunque eventualmente se ha observado la presencia de parásitos adultos en el intestino de este tipo de animales, lo cual implica, que se ha completado la migración y desarrollo del organismo; este comportamiento permite que entre un 10 y 15 % de la población de perros adultos sean portadores de pequeñas cantidades de parásitos y también contribuyan a contaminar el medio ambiente. (Schacher, 1957)

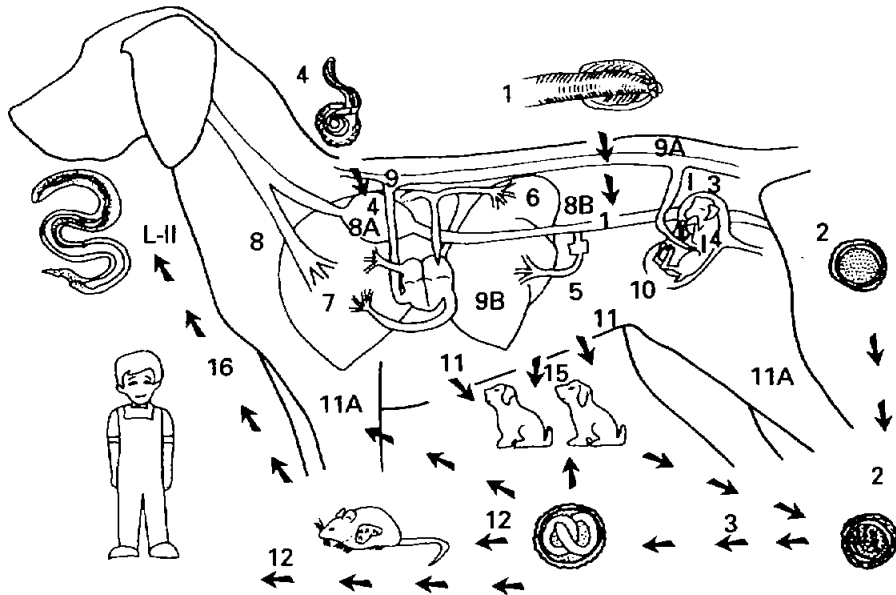


Fig. 2. Ciclo biológico de *Toxocara canis*

1. Adultos de *T. canis* que sólo existen en el intestino de los cachorros y también durante el puerperio de las perras. 2. Huevos eliminados con las heces. 3. Huevo embrionado con larva dos (L2) infestante. 4. L2 que eclosiona y se libera en el estómago. 5. A las 24-48 h pi, las L2 llegan al hígado por vía sanguínea. 6. Estas larvas continúan en la circulación, pasando por el corazón hacia los pulmones. 7. Las larvas van desde los alvéolos a los bronquiolos y bronquios, donde mudan a larva tres (L3). 8. Las L3 emigran por vía traqueal, son deglutidas con las secreciones y pasan a: 8A, estómago (L4), después al intestino (L5, preadultos), y llegan al estado adulto en 3-5 semanas pi (8B y 1). 9. En perros mayores de 6 semanas de edad, muchas L2 continúan en la circulación sanguínea y realizan una emigración somática hacia los pulmones. 9. hígado (9A), riñones, útero (10), glándulas mamarias (11), músculos esqueléticos (11A), donde se acantonan, deteniendo su desarrollo (larvas somáticas). 12. Esta migración somática también se da en los hospedadores no habituales o paraténicos (hombre, roedores, aves, etc.). 13. En perras de 40-42 días de gestación, las L2 somáticas se movilizan hacia la placenta o a las glándulas mamarias. 14. Poco antes del parto, los fetos tienen L3 en su hígado, que después del nacimiento, maduran en el intestino del cachorro en 2-3 semanas. 15. A través del calostro también pasan larvas a los cachorros, que se desarrollan directamente a adultos en el intestino, sin emigrar. 16. Los hospedadores paraténicos que poseen L2 en sus tejidos, también originan la infestación cuando son depredados por el perro. (Cordero, 1999)

PATOGENIA

Las alteraciones generadas por estos ascáridos, se agrupan en dos niveles: las producidas por los estados adultos (que pasan por un breve desarrollo larvario en el hospedero) y las producidas por los estadios larvarios (específicamente en los hospederos paraténicos).

En el primer caso se considera una primera fase derivada de la migración a través de la pared intestinal en la que la L2 destruye y digiere las diversas capas de esta estructura causando hemorragias y una severa respuesta inflamatoria que permite la reparación posterior de estas lesiones. La segunda etapa se asocia a las lesiones hepáticas derivadas del desplazamiento de las larvas con destrucción de tejido, la digestión del mismo produciendo severas hemorragias tanto en el parénquima como en la cápsula de la víscera, esta va seguida de una respuesta inflamatoria que rodea las zonas lesionadas y se caracteriza por mantenerse durante largo tiempo después de que los organismos han desaparecido, lo cual se traduce en que las zonas lesionadas pierden por un lapso muy prolongado su capacidad para participar en los procesos metabólicos propios. Pudiendo resultar esto de importancia cuando se trata de animales jóvenes, por fortuna esta víscera tiene un gran potencial para reparar y finalmente regenerar las zonas lesionadas. La siguiente fase esta relacionada con el daño a nivel pulmonar el cual se da en dos etapas: la primera ocurre a nivel de parénquima y se relaciona con la destrucción del tejido y su literal digestión por productos de excreción de las larvas, lo cual se asocia con el desarrollo de severas hemorragias, la aparición de una violenta respuesta inflamatoria en la que se produce el desarrollo de una reacción granulomatosa que también se mantiene por largo tiempo y que afecta notablemente la capacidad respiratoria. En caso de existir una infestación importante, la cual da paso a un proceso de reparación con depósito de material cicatrizal que queda como secuela, este proceso puede ser especialmente importante en animales muy jóvenes (recién nacidos) ya que puede inducir un proceso neumónico grave y asociarse a infecciones bacterianas oportunistas que agravan el cuadro pudiendo provocar la muerte. Posteriormente se dirigen a los pasajes respiratorios en donde generan reacciones a cuerpo extraño de forma temporal para ser expelidas hacia el tubo digestivo en donde se comportan como organismos quimófalos, obteniendo sus nutrientes del contenido intestinal, esto en

principio provoca una disminución de la disponibilidad de nutrientes para el hospedero que guarda una relación proporcional con la cantidad de gusanos por lo cual el impacto es variable, siendo poco perceptible cuando se trata de pequeñas cantidades de gusanos adultos, y, muy ostensible en caso de parasitosis masivas debido al grave detrimento en nutrientes que lleva al adelgazamiento del animal, el cual se marca más después de alimentarse dándole un aspecto característico, además esto se complementa con el volumen ocupado por los organismos y la respuesta hiperplásica de la musculatura lisa del intestino que provoca también aumento del volumen abdominal, en casos extremos de desnutrición, ésta puede llevar a la utilización de componentes estructurales (proteína de músculo) que serán invertidos en el metabolismo, en especial para mantener los niveles de albumina plasmática, que cuando llegan a un punto crítico llevan al desarrollo de ascitis. (Cordero, 1999)

La interacción física con los gusanos, provoca también alteraciones en la mucosa intestinal disminuye la dimensión de las vellosidades apareciendo hiperplasia de la mucosa con predominio de células indiferenciadas, esta puede relacionarse con un síndrome de pérdida proteica por permeabilidad de la mucosa que puede relacionarse con la hipoproteinemia y la pérdida de volumen muscular en el animal. Eventualmente los parásitos se desplazan a estómago y causan el reflejo emético siendo expulsados espontáneamente por los animales y en el mismo sentido puede haber suficiente estímulo a nivel intestinal para provocar un aumento de motilidad que permite su expulsión. También de forma esporádica se producen obstrucciones intestinales y migraciones erráticas de consecuencias fatales. La presencia de los gusanos adultos ocurre durante algunos meses y al paso del tiempo se da su expulsión desapareciendo la infestación del animal. (Cordero, 1999)

La infestación producida por los estadios larvarios, sigue un comportamiento dependiente de la cantidad de organismos que ingresan, con afección hepática y pulmonar muy parecida en su fase inicial, en el que, el común denominador es la destrucción, producción de hemorragias y las secuelas inflamatorias que se hacen crónicas, muchas de ellas con formación de reacciones granulomatosas, con participación de polimorfonucleares (neutrófilos y eosinófilos), macrófagos y linfocitos en los diversos tejidos , la diferencia en

este caso es que los daños se extienden a todos los tejidos viscerales (particularmente al cerebro), la musculatura esquelética y aleatoriamente los ojos, y en función a la prolongada viabilidad de los organismos, la respuesta inflamatoria se mantiene constante e induce el aislamiento que provoca el enquistamiento de las larvas, este proceso tiene una evolución caracterizada por la presencia de una marcada eosinofilia (con valores de hasta el 50%) (Kayes y Adams, 1976, Parson et al., 1993).

Tomimura en 1976, inoculó macacos con 100,000 a 400,000 huevos larvados del parásito haciendo una evaluación de los efectos a nivel hemático, clínico y patológico, observando que los animales desarrollaron una anemia gradual asociada con leucocitosis en la que predomina la eosinofilia elevada, los animales presentaron anorexia, depresión, debilidad, incoordinación, alteraciones locomotoras y emaciación, detectando la presencia de larvas principalmente en hígado, corazón, pulmones, riñón y en especial en cerebro y musculatura esquelética, observando como alteraciones particularmente hemorragias y procesos inflamatorios severos.

También están descritas inoculaciones en humanos con las fases infestantes del nematodo, reportándose dentro de los primeros días fiebre, eosinofilia que llegó al 52%, leucocitosis con hasta 24,000 células por ml. manteniéndose durante los quince meses de observación la eosinofilia y la persistencia de altos títulos de anticuerpos ocurre por un plazo de hasta cinco años y la sensibilización inducida por las larvas parece tener una relación importante con el desarrollo de asma en la población infantil. (Smith et al., 1983, Fenoy et al., 1992)

Los trastornos asociados a esta modalidad del parasitismo pueden agravarse cuando se producen reinfestaciones especialmente en el hígado con la característica de que su desplazamiento es retrasado por la respuesta inflamatoria con un grave deterioro de sus funciones durante un período prolongado. (Fenoy et al., 1992)

En roedores infestados por larvas de *Toxocara canis* se ha encontrado que los animales sufren diversos grados de alteración que guardan una relación con la cantidad de parásitos alojados en su cuerpo, así como la distribución que presenten, afectando su comportamiento

(agresividad, aprendizaje, aislamiento, etc), y que incluso el tipo de cepa de ratón influye en el comportamiento clínico que se desarrolle asociado a la infestación, además de que la afección del animal se puede traducir en un incremento de la probabilidad para la depredación

SÍNDROME DE LARVA MIGRANS VISCERAL (SLMV)

Los efectos de este complejo son semejantes en los humanos a los que se presentan en los animales. En el humano las larvas ingeridas penetran la pared intestinal y desarrollan una migración hepato-pulmonar, dispersándose posteriormente por todo el organismo. (Kassai, 1999)

Las alteraciones se deben inicialmente a la destrucción de tejidos y la producción de hemorragias, la cual se asocia a una reacción inflamatoria, resultando la formación de granulomas donde la larva eventualmente puede morir. (Kassai, 1999)

Los signos de SLMV son específicos; las características y severidad de los síntomas dependen del sitio de migración larvaria, número de larvas migrando y frecuencia de reinfestaciones. (Kassai, 1999)

Muchos de los efectos en este síndrome, se asocian a la producción de antígenos de secreción-excreción que en primera instancia estimulan la producción de IgE sérica, además son presentados a los linfocitos T, que 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. La esplenomegalia, hepatomegalia y linfadenopatía son resultado de la presencia del parásito y la reacción inflamatoria que provoca en la zona. (Tizard, 1995)

Las manifestaciones más frecuentes del síndrome son: tos, estornudos y manifestaciones respiratorias, convulsiones, dolor abdominal, anomalías digestivas, anorexia, náusea, fiebre

intermitente, dolor de cabeza, desordenes neurológicos, trastornos del sueño, epilepsia, miocarditis. La enfermedad es autolimitada por el organismo. La neumonía eosinofílica recurrente (síndrome de Loeffler) es característica. (Abo-Shehada, 1985; Kassai, 1999; Navarrete, 1998)

SÍNDROME DE LARVA MIGRANS OCULAR

La mayor incidencia es en individuos hasta los 12 años de edad. La toxocariosis ocular esta relacionada con el número de larvas ingeridas, siendo directamente proporcional a la ingesta de larvas; es decir, que a mayor número de larvas ingeridas hay mayor probabilidad de que se desencadene este síndrome, y a una pequeña ingesta, aunque sea periódica no se desarrolla el síndrome de larva migrans ocular.

La presentación mas frecuentemente incluye endoftalmitis granulomatosa, fibrosis de las bandas de tracción, retinitis, uveitis, deformación o desprendimiento de retina, infiltración de células inflamatorias en el humor vítreo, panuveitis, lesiones hemorrágicas, neuroretinitis como secuela de la migración de larvas en retina, puede confundirse con el retinoblastoma. (Kassai, 1999)

En la mayoría de los casos las lesiones son en un solo ojo aunque raras veces los dos. (Kassai, 1999, Navarrete, 1998)

CUADRO CLÍNICO

Las infestaciones moderadas normalmente no cursan con manifestaciones, en cambio, las migraciones intensas pueden causar tos, taquipnea, flujo nasal y síntomas nerviosos de intranquilidad, que podrían deberse a la acción irritativa de los adultos en el intestino, o bien a larvas erráticas en el SNC. Paralelamente se observan alteraciones digestivas como emisión de heces blandas, a veces diarreicas y con frecuencia se acompañan de abundante

mucosidad y sangre. El abdomen esta muy dilatado, con reacción dolorosa a la palpación y no es rara la eliminación de nematodos con los vómitos o de forma espontánea con las heces. El raquitismo que se observa con frecuencia en los cachorros puede obedecer a invasiones intensas por ascáridos. (Cordero, 1999)

El curso crónico genera una progresiva desnutrición con o sin diarrea intermitente y, a veces, manifestaciones nerviosas convulsivas periódicas. Hay un considerable retraso del crecimiento de los cachorros, con anemia y adelgazamiento, pelo hirsuto y diferencias de peso. Excepcionalmente puede producirse obstrucción intestinal y perforación. El paso de nematodos y contenido intestinal hacia la cavidad abdominal causa peritonitis, generalmente mortal. (Cordero, 1999)

La forma intestinal puede tener diferentes tipos de comportamiento pudiendo presentarse de forma subclínica en la mayoría de los casos cuando la carga parasitaria es reducida, con repercusiones principalmente de tipo nutricional, en tanto que las infestaciones fuertes pueden causar serios trastornos que ponen en riesgo la vida del animal, ya sea durante su desplazamiento por los pulmones o bien al asentarse en el intestino por provocar obstrucciones, ruptura de la pared intestinal o invadir otros órganos en la vecindad del intestino.

La forma extraintestinal generalmente transcurre como un evento con pocas manifestaciones clínicas, por darse el asentamiento de cantidades relativamente reducidas de larvas, que sin embargo se mantienen viables e interactivas con los tejidos causando procesos inflamatorios crónicos que afectan la condición de vida del hospedero, las infestaciones masivas eventualmente causan la muerte de los que las adquieren, por la capacidad de sobrevivir en él, y la persistencia de los efectos resultan de mayor importancia los causados por las larvas, que los de las formas adultas. (Birchard y Sherding, 1996)

DIAGNÓSTICO

De las fases adultas (en cachorros), se hace mediante la identificación microscópica de los huevos en las heces. Sólo los síntomas pulmonares que afectan a toda la camada 1-2 semanas después del nacimiento hacen sospechar la infestación. Con frecuencia, los cachorros eliminan nematodos espontáneamente con el vómito o en las deyecciones. La necropsia y la observación de las lesiones hepáticas, pulmonares o renales, junto con la demostración directa de los nematodos en el intestino delgado, confirman el diagnóstico.

De las fases larvianas (perros adultos y hospederos paraténicos) se hace mediante pruebas serológicas. Los antígenos de excreción-secreción son sensibles y específicos, y en gran parte, los estudios de diagnóstico basados en ellos se hacen para la detección de la larva emigrante visceral humana. También se han investigado otros componentes antigénicos para diagnosticar la toxocariosis del perro, valorándolos especialmente por inmunofluorescencia y ELISA. Los resultados indican que el nivel de anticuerpos frente a las larvas somáticas de *T. canis* se mantiene alto durante un periodo prolongado, lo cual podría servir para mejorar el diagnóstico en perros adultos. Las larvas tisulares se han podido determinar también, en condiciones experimentales, mediante radioinmunoensayo. (Cordero, 1999)

En el laboratorio el hallazgo más significativo es la eosinofilia intensa, que coincide con la fase de migración larvaria y que fácilmente supera el 59% en la primera semana de vida. La actividad enzimática de GDLH y ALT aumenta notablemente durante esta fase de migración, con niveles máximos a los pocos días del nacimiento. (Kirk, 1994; Birchard y Sherding, 1996)

PREVENCIÓN Y CONTROL

La prevención y control de la parasitosis se hacen simultáneamente con la desparasitación. La clave es la prevención de la transmisión vertical transmamaria e intrauterina, lo cual

puede hacerse con la destrucción de las larvas en la perra antes, durante y después de la gestación, aparte de tratar a los cachorritos. (Kassai, 1999; Payne y Ridley 1999)

Debido a que la mayoría de los cachorros nacen infestados con *T. canis*, se recomienda desparasitarlos a las dos semanas de edad, antes de que los huevos empiecen a pasar en las heces, y repetir a las cuatro, seis y ocho semanas para matar a los parásitos provenientes de las diferentes vías de infestación (prenatal, láctea e ingestión). (Birchard y Sherding, 1996)

En una investigación usando la desparasitación con ivermectina (300 mcg /Kg en perras a los días 0, 30 y 60 de la gestación, se mostró la reducción del número de nemátodos encontrados en los cachorros en un 90 %, y con una dosis extra a los 10 días postparto el 100 % de los cachorros se encontraban libres de nemátodos y de huevos en el excremento. (Overgaauw, 1998)

Con la desparasitación preventiva se disminuye en gran cantidad la eliminación de huevos, por lo consiguiente 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. (Payen y Ridley, 1999)

Se debe recordar que la acción de los desparasitantes no es duradera y si desparasitamos a un perro hoy y mañana o poco tiempo después (según el desparasitante) vuelve a tener contacto con huevos de parásitos, se puede reinfestar, por lo que debemos desparasitar a todas nuestras mascotas cuando menos dos veces en el año. (Booth, 1998; Tizard, 1995)

Reducir el número de perros vagabundos para evitar la diseminación del parásito. Así como también la participación de los veterinarios informando a los dueños de los perros para que al sacarlos a pasear recojan sus excrementos, de preferencia que no paseen sus mascotas en jardines o lugares donde los niños jueguen, para evitar la posibilidad de zoonosis. Instruir a los dueños de perros en el efecto que tienen los parásitos en sus mascotas y que puede haber transmisión a los humanos. (Kassai, 1999)

TRATAMIENTO CONTRA TOXOCARIOSIS

Actualmente no son muchos los grupos químicos disponibles en el mercado farmacéutico que actúan sobre los nematodos que se localizan en el tracto gastrointestinal. Entre ellos se encuentran:

- 1) Compuestos bencimidazólicos (albendazol, fenbendazol)
- 2) Compuestos imidazotiazólicos (levamisol)
- 3) Compuestos fenotiazínicos como la piperazina y su derivado dietilcarbamacina.
- 4) Tetrahidropirimidinas (morantel y pirantel)
- 5) Lactonas macrocíclicas (avermectinas y milbemicinas)

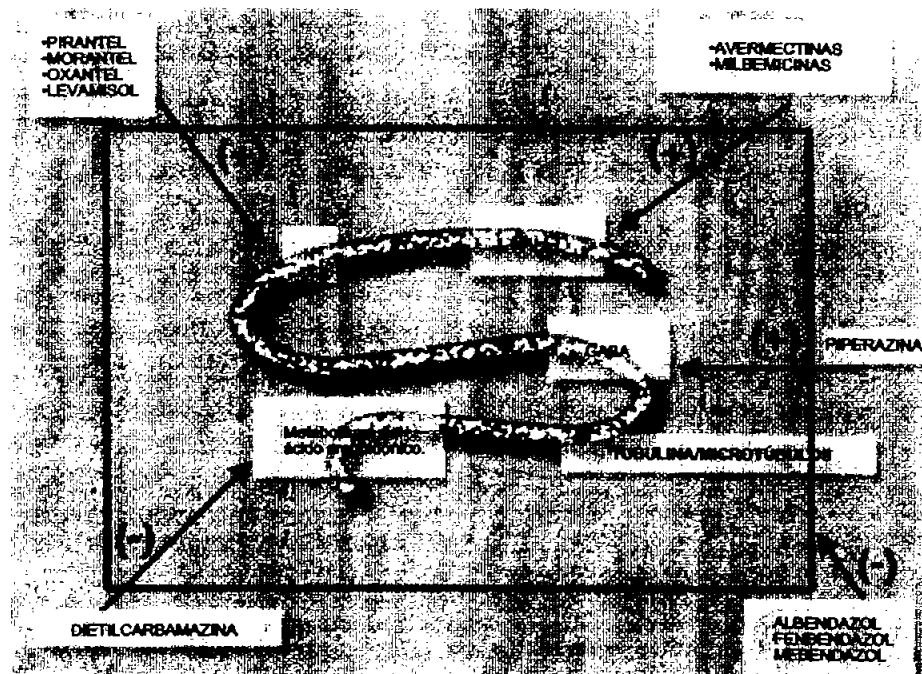


Figura 3. Representación esquemática de los sitios de acción de los principales fármacos antihelmínticos. GLU-Cl: canales de cloro asociados a glutamato; N: receptor nicotínico; GABA: ácido gammaaminobutírico; (+): estimula la acción del mediador. (-): interfiere la acción del mediador. (Botana, 2002)

1) COMPUESTOS BENCIMIDAZOLICOS (BZD)

Se caracterizan por ser de amplio espectro, baja toxicidad y bajo costo. Estos compuestos son sustancias cristalinas estables y con alto punto de fusión (223-304°C); además son relativamente insolubles en agua, benceno y éter, pero muy solubles en alcohol y disolventes no polares.

Los compuestos bencimidazólicos más importantes responden a la siguiente clasificación farmacológica:

* BENCIMIDAZOTIAZOLES (BZD)

- Tiabendazol
- Cambendazol

* BENCIMIDAZOLMETILCARBAMATOS

- Mebendazol
- Oxibendazol
- Albendazol
- Albendazol sulfóxido
- Fenbendazol

La baja absorción gastrointestinal y la escasa hidrosolubilidad son importantes limitaciones para la formulación, la biodisponibilidad y la eficacia de los antihelmínticos BZD, por lo cual se han desarrollado profármacos (pro-BZD), que sortean algunos de los mencionados inconvenientes y conforman los avances más novedosos en la búsqueda de moléculas BZD alternativas.

El mecanismo de acción antihelmíntico consiste en que los BZD se unen a la proteína tubulina e inhiben la polimerización de la misma para formar microtúbulos. En todos los organismos eucariotas, la unidad estructural de los microtúbulos, es un dímero formado por subunidades de tubulina α y β . Los microtúbulos, además de formar parte de la estructura

del citoesqueleto, participan en diversas funciones celulares, particularmente en la división celular, el transporte de nutrientes y la excreción de desechos metabólicos. (Botana, 2002)

Muestran actividad contra fases larvarias y adultas de nemátodos, no siendo eficaces contra cestodos. 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. (Sumano, 1997)

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. (Sumano, 1997)

Actúan contra las fases adultas y juveniles de *Toxocara* con una efectividad 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; y mebendazol 10 mg/ kg. (Sumano, 1997)

El fenbendazol es de utilidad para evitar la transmisión congénita y lactogénica de los nematodos como *Toxocara canis*, en los cachorros, aunque puede causar anorexia, vómito, mareo y ocasionalmente diarrea. Se sugiere no utilizarse en gestación. (Booth, 1998)

Probencimidazoles

El tiofanato (TFT), el febantel (FBT) y la netobimina (NTB) son profármacos inactivos, que actúan tras su conversión enzimática en etil-BZD o metilcarbamatos activos. El TFT se activa al ser biotransformado en el animal hospedador en un derivado etil-BZD, conocido como lobendazol. (Botana, 2002)

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. (Booth, 1998; Sumano, 1997)

En perros la dosis es de 6 a 25 mg/ kg. Tiene una efectividad mayor al 90 % contra *Toxocara*.

2) IMIDAZOTIAZOLES (TETRAMISOL, LEVAMISOL)

El levamisol produce la parálisis del parásito debido a que provoca la contracción muscular permanente (parálisis espástica). No mata al parásito, y éste es expulsado vivo. Este efecto paralizante lo logra por tener acción colinérgica en los ganglios nerviosos del parásito susceptible. Su acción es agonista nicotínica (esta acción es inhibida por los bloqueadores ganglionares como el hexametonio). Se cree también que tiene una débil acción inhibidora de la acetilcolinesterasa, ocasionando una contracción muscular permanente del parásito, aunque su principal acción es paralizante, aún se discute el bloqueo de la enzima fumarato reductasa. (Sumano, 1997; Botana, 2002)

El levamisol actúa principalmente sobre nematodos adultos y con menor eficacia sobre estadios larvarios. (Booth, 1998; Botana, 2002)

El desarrollo de resistencia a esta molécula se debe a una disminución en el número o en la sensibilidad de los receptores colinérgicos del parásito. En las especies resistentes se necesitan concentraciones 5 a 6 veces más altas para lograr el efecto. La resistencia al levamisol es cruzada con el pirantel y el morantel, debido a que comparten el mismo mecanismo de acción. Sin embargo, hay cepas resistentes al morantel que sí son controladas por el levamisol, aunque las cepas resistentes al levamisol no son controladas con morantel. (Botana, 2002)

La dosis en perros adultos de 8 – 10 mg/ kg y en cachorros de 1.5 – 2.5 mg/kg vía oral. (Sumano, 1997)

3) COMPUESTOS FENOTIAZINICOS COMO LA PIPERAZINA O DIETILENDIAMINA

Este fármaco es un derivado de la fenotiazina, tiene un espectro de acción reducido debido a que sólo actúa contra ascáridos de perros, y no contra céstodos. El mecanismo de acción de la piperazina no estaba muy claro, se creía que esta molécula ejercía su acción antihelmíntica por un efecto antagonista sobre ciertos receptores colinérgicos del parásito (placa neuromuscular), provocando su muerte mediante parálisis flácida. Sin embargo, hoy se sabe que esa parálisis flácida se debe a que la piperazina ejerce una acción antagonista selectiva sobre los receptores del neurotransmisor inhibidor GABA, que producen la apertura de los canales de Cl⁻ e hiperpolarizan la membrana de las células musculares de los parásitos. Ésta parálisis flácida provoca que los parásitos sean arrojados vivos (vermífugo), y el bloqueo de la acetilcolina en la placa neuromuscular, lo imposibilita para mantener su posición de modo que es expulsado por los movimientos del intestino. (Booth, 1998; Botana, 2002; Goodman, 1996)

Se administra vía 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 vía urinaria sin biotransformarse entre el 30 y 40 %, no se contraponen 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. (Booth, 1998; Goodman, 1996)

Se antagonizan con tetrahidropirimidinas o con imidazoles por ser antagonistas al mecanismo de acción. La efectividad contra parásitos adultos es mayor al 90 % pero no actúa contra larvas o huevos. (Goodman, 1996)

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. (Booth, 1998; Goodman, 1996)

Se usa en dosis de 100 a 250 mg/ kg. (Sumano, 1997)

4) TETRAHIDROPIRIMIDINAS (MORANTEL, PIRANTEL Y OXANTEL)

Los compuestos de este grupo ejercen su acción antiparasitaria exclusivamente sobre nematodos gastrointestinales adultos como son *T. canis*, *T. leonina*, *Trichuris trichiura*, *Uncinaria stenocephala*, y *Ancylostoma sp*, mediante un efecto colinérgico, despolarizando la placa neuromuscular del parásito y produciéndole una parálisis espástica. Estudios *in vitro* han valorado dicho efecto con una potencia 100 veces mayor que el efecto colinérgico mediado por la acetilcolina. A esto se suma el hecho de que el efecto de estos fármacos se considera irreversible. (Sumano, 1997)

En los perros el más utilizado es el pirantel, este se absorbe en la pared intestinal, se biotransforma en hígado y se elimina en orina. Efectivo contra larvas de nematodos gastrointestinales en un 50 % y en adultos en un 90%. (Meyer, 1986; Sumano, 1997)

El pirantel se usa en dosis de 5 – 10 mg/ kg. (Sumano, 1997)

Las reacciones adversas que se le atribuyen son: anorexia, náuseas, vómito, diarrea y temblores musculares. (Booth, 1998; Sumano, 1997)

5) LACTONAS MACROCÍCLICAS (AVERMECTINAS Y MILBEMICINAS)

Son producto de fermentación de levaduras del género *Streptomyces* (*Streptomyces avermitilis*, *S. cyaneogriseus*, 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 por ser lactona macrocíclica. (Meyer, 1986; Sumano, 1997)

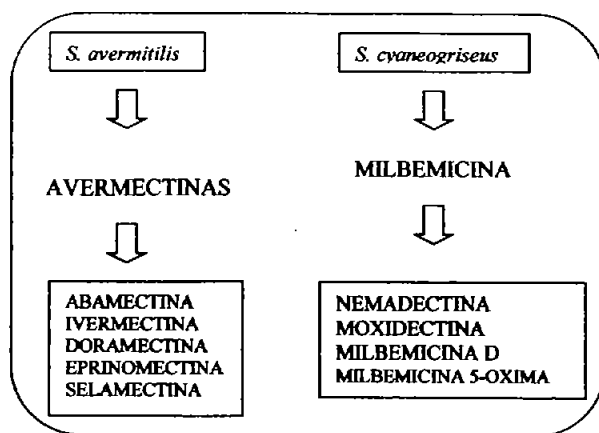


Fig. 4. Origen y clasificación de los fármacos endectocidas: avermectinas y milbemecinas. (Botana, 2002)

La introducción de las primeras avermectinas revolucionó el mercado farmacéutico veterinario, principalmente por la elevada potencia farmacológica de estos compuestos dosificados en el orden de mcg/kg de peso vivo y por su amplio espectro de actividad sobre parásitos internos y externos. La ivermectina fue introducida como fármaco antiparasitario en 1981, complementando su composición por un proceso de semisíntesis orgánica. En años subsiguientes se incorporaron nuevos compuestos pertenecientes a este grupo de fármacos, como también de la familia de las milbemecinas. Los compuestos de ambas familias poseen actividad sobre endoparásitos y ectoparásitos, recibiendo la denominación de fármacos endectocidas, lo cual define la combinación de sus efectos nematodocida, insectocida y acaricida. (Sumano, 1997; Booth, 1998; Botana, 2002)

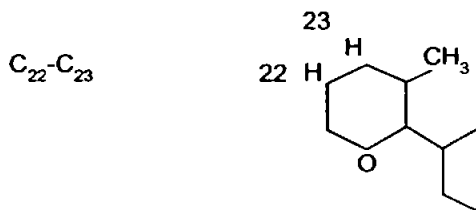


Fig. 5. Estructura química de la ivermectina (Botana, 2002)

En parásitos sensibles, la ivermectina se une a un receptor de alta afinidad, lo cual provoca un incremento en la permeabilidad a los iones Cl^- , con el consiguiente desprendimiento del parásito por una parálisis flácida. La identificación del receptor específico al cual se unen los endectocidas, ha sido objeto de controversia. Los primeros estudios describieron que la ivermectina producía una liberación de ácido- γ -aminobutírico (GABA) desde los sinaptosomas del cerebro de rata, así como una modulación de los receptores gabaérgicos que aumentaba la afinidad por el neurotransmisor. Por otro lado, dependiendo de las concentraciones de ivermectina a las que se exponen los parásitos, la entrada de Cl^- podría o no estar mediada por un mecanismo gabaérgico. (Botana, 2002)

Los datos actuales sugieren que la acción parasiticida de las avermectinas y milbemicinas viene dada por la interacción de las mismas con los canales de cloro ligados a un receptor de glutamato en el parásito, lo cual daría lugar al fenómeno de hiperpolarización descrito. Utilizando el nematodo de vida libre *Caenorhabditis elegans* como modelo, se han podido caracterizar las subunidades de este receptor, observándose que a bajas concentraciones, las AVM potencian la acción del glutamato y a elevadas concentraciones producen directamente la apertura del canal de cloro. Este receptor se ha localizado en la faringe de *C. elegans* y *Ascaris suum*, y la estimulación del mismo inhibe la musculatura faríngea necesaria para la alimentación del parásito.

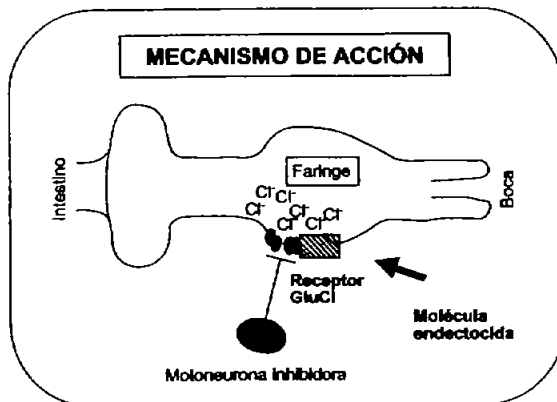


Fig. 6. Representación esquemática del mecanismo de acción propuesto para fármacos endectocidas. El esquema muestra un diagrama de la faringe del nematodo *C. elegans* con la localización de los canales de cloro ligados a un receptor de glutamato (GluCl). (Botana, 2002)

La falta de actividad de las avermectinas y milbemicinas sobre trematodos y cestodos se debe a la ausencia, o al menos a una menor trascendencia, de la transmisión mediada por ese tipo de canales de cloro en la coordinación neuromuscular de estos parásitos, en comparación con nematodos o artrópodos. (Botana, 2002)

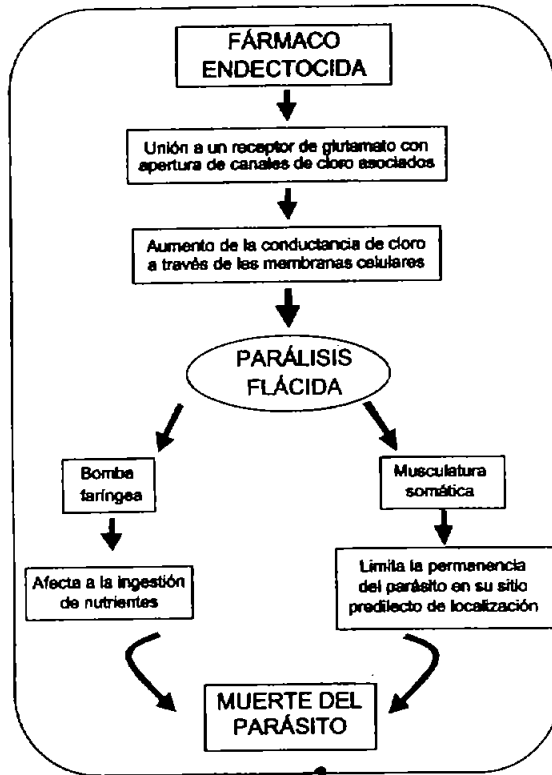


Fig. 7. Relación entre el mecanismo propuesto y la acción antiparasitaria de los fármacos enoectocidas sobre nematodos y artrópodos. (Botana, 2002)

Sólo muy bajas concentraciones de ivermectina alcanzan el sistema nervioso central en los mamíferos, y la afinidad de la ivermectina por sitios específicos de unión en el cerebro de rata es mucho menor que la observada en el nematodo de vida libre *C. elegans*. Por otro lado la existencia de canales de cloro ligados al glutamato, responsables de la acción antiparasitaria de la ivermectina, no ha sido constatada en los mamíferos, siendo esto otra

causa de la selectividad y la baja toxicidad de estos fármacos en estas especies. (Botana, 2002)

Estos fármacos endectocidas 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. (Booth, 1998; Sumano, 1997; Meyer, 1986)

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. (Meyer, 1986; Sumano, 1997)

En la raza 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, porque la barrera hemato-encefálica es permeable a este fármaco y son intoxicados. (Meyer, 1986; Sumano, 1997)

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 administrados 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. (Meyer, 1986; Sumano, 1997)

La efectividad de la ivermectina, moxidectina y la milbemicina contra *Toxocara* son superiores al 90 % contra adultos y larvas. (Sumano, 1997)

Es efectiva 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 en su forma adulta antes de administrarse un medicamento de este grupo por los problemas cardiacos que pudieran desatarse. (Georgi, 1994, Melhorn, 1994)

La dosis de ivermectina es de 200 mcg /kg subcutánea u oral, la doramectina 200 mcg / kg S.C y oral, la abamectina 200mcg / kg S.C y oral y la Moxidectina 200 a 300 mcg / kg S.C. y oral. (Botana, 2002)

Se recomienda la desparasitación repetida en los cachorros a las 2, 4, 6 y 8 semanas, especialmente ante el riesgo de reinfestación por la leche materna y de contaminación ambiental. Las madres deberán someterse a pautas de tratamiento simultáneas a las de la camada y en los perros adultos deberán efectuarse a las de la camada y en los perros adultos deberán efectuarse análisis coprológicos previos al tratamiento. (Birchard y Sherding, 1996)

Los antiparasitarios son menos eficaces sobre las larvas somáticas hipobióticas que frente a otros estadios de desarrollo. Se ha comprobado que la administración simultánea a la madre de 500 mcg/kgpv, de ivermectina, los días 38, 41, 44 y 47 de gestación tuvo una eficacia del 98%; asimismo, la aplicación de 1 mg/kg el día 29 de preñez, seguido de dosis de 50 mg/kgpv, los días 42, 47 y 53, redujo en un 99% la carga parasitaria de la camada. No obstante, la eliminación de las larvas somáticas exige tratamientos prolongados, costosos y la colaboración estrecha del propietario, lo cual no siempre resulta fácil en la práctica. (Birchard y Sherding, 1996)

OBJETIVOS

Objetivo general:

- Plantear nuevas opciones y esquemas de tratamiento contra la toxocariosis.

Objetivos específicos:

- Evaluar dosis crecientes de Ivermectina para determinar la más adecuada en el combate del estadio larvario del nematodo *Toxocara canis*.
- Observar en los animales tratados los posibles efectos adversos por la aplicación del producto.

MATERIAL

Equipo utilizado para realizar pruebas de flotación: microscopio compuesto, solución saturada de cloruro de sodio aproximadamente al 48%, con una densidad mínima de 1.18° Baume (g/cm²).

Para inocular ratones: sondas gástricas tipo Foley para alimentación de prematuros.

Cajas jaulas para ratones, aserrín para el reemplazo de la cama, bebederos.

Producto desparasitante: Ivermectina inyectable al 1%. (Ivomec-Merial)

Vehículo del desparasitante: propilenglicol y glicerinformal.

Material químico: Jugo gástrico artificial, formol al 10%

Material biológico: 81 ratones machos de cepa CD-1 infestados artificialmente con *Toxocara canis*, agua, alimento para roedores.

METODOLOGÍA

1. Se obtuvieron cachorros parasitados naturalmente, del Centro de Control Canino del Municipio de Cuautitlán Izcalli.
2. Se extrajeron hembras adultas de *T. canis* del intestino delgado de los cachorros muertos parasitados.
3. Los gusanos se disecaron para obtener los huevos maduros.
4. El cultivo de los huevos se hizo de la siguiente manera:
 - Se colectaron los huevos, extraídos del útero de *T. canis*, en una caja de Petri con aproximadamente una tercera parte de su capacidad de agua, dicha operación se llevó a cabo con el apoyo de un microscopio estereoscópico.
 - Ya colectados los huevos, se colocaron en la suspensión obtenida (agua-huevos), en tubos para centrifuga y se centrifugaron durante 3 minutos a 2000 r.p.m.

- Una vez terminada la centrifugación, se retiró el sobrenadante de los tubos y se reconstituyó la pastilla obtenida con solución salina formolada al 2.5 %.
- La mezcla resultante se depositó en una caja de Petri y se aproximó el contenido a una tercera parte de su volumen con solución salina formolada al 2.5 %, colocando la tapa de la caja se dejó reposar el contenido por un lapso de 3 ó 4 semanas en estufa de cultivo a 28 °C.
- Se llevó a cabo un conteo de viabilidad de los huevos con la ayuda de un microscopio óptico.
- La viabilidad de un huevo se aprecia visualmente con la presencia de la larva móvil dentro del huevo.

5. Determinación del porcentaje de viabilidad de los huevos de *T. canis*.

- Se colocó en un porta objetos, con la ayuda de una pipeta automática, la cantidad de 100 microlitros (μl) de la suspensión homogeneizada,
- Se realizaron 10 conteos de los huevos, enfocados con el objetivo de 40 X, y con la ayuda de un contador manual se determinaron los siguientes valores: número total de huevos por 100 μl de la suspensión, de éste valor se separó el número de huevos viables y el de los no viables y mediante éste último valor se calculó el porcentaje de huevos viables, reportándolo como porcentaje por 100 μl de suspensión.
- De los 10 conteos realizados se tomó como valor final al valor promedio obtenido de huevos viables de *T. canis*.

6. Inducción de la parasitosis.

La inoculación se llevó a cabo mediante sondeo gástrico, inoculando en promedio la cantidad de 500 huevos larvados viables de *Toxocara*, la cantidad de la suspensión administrada dependió de la viabilidad de los huevos (mínimo del 65%), y del número de huevos contenidos en 100 μl de la suspensión. Se mantuvieron los animales en óptimas condiciones de alimentación e higiene, al igual que todos, dejando evolucionar la infestación por un periodo de 30 días antes de proceder a la aplicación de los medicamentos de prueba. La lotificación se hizo estructurando nueve lotes de nueve ratones cada uno; siete lotes se inocularon, y dos se dejaron sin inocular.

7. Tratamiento de los animales.

Los ratones problema se trataron con una sola dosis creciente de ivermectina, y se aumentó 80 veces más para evaluar su actividad. Tomando en cuenta que la dosis máxima es de 2 mg/kg. Esto se hizo con la lotificación antes mencionada (9 lotes con 9 ratones cada uno). Al primer lote se le dió un tratamiento con 4 mcg/ kg, al segundo con 50 mcg/kg, al tercero con 400 mcg/kg, al cuarto con 800 mcg/kg , el quinto con 1000 mcg/kg, el sexto se inoculó y trató con el vehículo, el séptimo se inoculó pero no se trato, y los dos restantes fueron controles no inoculados ni tratados.

8. Observación y comparación de resultados.

Los animales se sacrificaron, cumplidos 30 días posteriores al tratamiento, y se disecaron extrayendo los riñones, hígado, corazón, pulmones, cerebro, y un gramo de músculo esquelético. Cada uno de estos órganos se cortó finamente y se colocó en una gasa misma que se sumergió en un tubo de ensaye en jugo gástrico artificial (3-6 ml de HCl concentrado y 6 g de pepsina), y se dejó reposar 24 horas inicialmente para digerir y liberar las larvas y pasando ese tiempo se agitaron los materiales digeridos y se dejaron otras 24 horas. Una vez transcurrido el tiempo de reposo, se extrajo la gasa con el tejido del tubo de ensaye, y el sedimento se centrifugo con el fin de concentrar las larvas migrantes presentes en la suspensión, y la observación del materiales se hizo depositándolo en un portaobjetos y revisando al microscopio óptico y llevando a cabo el conteo respectivo de larvas en cada uno de los órganos tratados o bien el jugo gástrico fue sustituido por formol al 10 % para fijar el material hasta su observación manteniéndolo en refrigeración. Ya terminado el conteo se procedió a la comparación de los resultados, de cada uno de los lotes organizándolos como tablas y gráficos comparativos, para realizar el tratamiento estadístico por medio del Análisis de Varianza y prueba de DMS, y hacer las comparaciones finales y conclusiones del trabajo.

RESULTADOS

Después del sacrificio de los ratones, 60 días post-inoculación y 30 post-tratamiento, los resultados que se obtuvieron de los diferentes grupos de animales se analizaron de forma minuciosa, pudiéndose observar en la Tabla 1, que en el lote de ratones inoculados con huevos larvados viables de *Toxocara canis* y no tratados, un mayor asentamiento de larvas en músculo esquelético (121.6 en promedio por animal (p.p.a.) y en cerebro (44.56 p.p.a.), que en los otros órganos; y un promedio a nivel global de 166.49 p.p.a., en los seis tejidos, que se tomaron como referencia.

Tabla 1

Número de larvas de *T. canis* encontradas en el lote de inoculados no tratados

# ratón	Órgano							Σ
	Peso carcaza(g)	Riñón	Corazón	Cerebro	Hígado	Pulmón	Músculo esquelético	
1	18.5	1	0	44	0	0	74	119
2	19	0	0	16	0	0	76	92
3	19.5	0	0	99	0	0	214.5	313.5
4	20.5	0	1	23	0	0	205	229
5	21.2	0	0	19	0	0	42.4	61.4
6	19.2	0	0	48	0	1	76.8	125.8
7	19.6	0	0	37	0	0	117.6	154.6
8	19.3	0	0	74	0	0	154.4	228.4
9	19.1	0	0	41	0	0	133.7	174.7
Σ	183.9	1	1	401	0	1	1094.4	1498.4
Media	20.43	0.11	0.11	44.56	0	0.11	121.6	166.49

(Acosta, 2004)

En la Tabla 2 que corresponde al lote de inoculados y tratados únicamente con el vehículo, se observó una media de 72.74 larvas en músculo esquelético p.p.a. y 34.33 en cerebro p.p.a., y 107.3 a nivel global p.p.a. y la ausencia de larvas en el resto de los tejidos.

Tabla 2
Número de larvas de *T. canis* encontradas en el lote de vehículo

# ratón	Órgano							Σ
	Peso carcaza(g)	Riñón	Corazón	Cerebro	Hígado	Pulmón	Músculo esquelético	
1	12.1	0	0	37	0	0	48.4	85.4
2	18.0	0	0	59	1	1	126	187
3	16.2	0	0	31	0	0	81	112
4	12.7	0	0	40	0	0	38.1	78.1
5	19.5	0	0	48	0	0	58.5	106.5
6	17.2	0	0	15	0	0	103.2	118.2
7	18.5	0	0	24	0	0	18.5	42.5
8	18.5	0	0	21	0	0	111	132
9	17.5	0	0	34	0	0	70	104
Σ	150.2	0	0	309	1	1	654.7	965.7
Media	16.69	0	0	34.33	0.11	0.11	72.74	107.3

(Acosta, 2004)

En la Tabla 3 del lote de ratones inoculados y tratados con 4 mcg/kg de ivermectina se encontró un promedio de 111.63 larvas en músculo esquelético p.p.a, 33.22 en cerebro p.p.a, 0.9 en corazón p.p.a, 0.67 en pulmón p.p.a, 0.3 en riñón p.p.a, 0.11 en hígado p.p.a y 146.8 global p.p.a.

Tabla 3

Número de larvas de *T. canis* encontradas en el lote de ratones tratados con 4 mcg/kg de ivermectina

# ratón	Órgano							Σ
	Peso carcaza(g)	Riñón	Corazón	Cerebro	Hígado	Pulmón	Músculo esquelético	
1	19.8	0	1	28	0	0	79.2	108.2
2	13.8	1	1	52	0	1	234.6	289.6
3	16.2	0	0	42	1	0	48.6	91.6
4	16.5	0	0	13	0	2	115.5	130.5
5	16.8	0	0	14	0	0	100.8	114.8
6	14	0	3	56	0	1	42	102
7	17.5	1	0	40	0	1	210	252
8	20	1	0	33	0	0	120	154
9	18	0	2	21	0	1	54	78
Σ	152.6	3	8	299	1	6	1004.7	1321
Media	18.8	0.3	0.9	33.22	0.11	0.67	111.63	146.8

(Acosta, 2004)

Se puede ver en la Tabla 4, en el lote de ratones tratados con 50 mcg/kg de ivermectina, un promedio de 102.63 larvas en músculo esquelético p.p.a, 28.33 en cerebro p.p.a, 0.44 en corazón p.p.a., 0.33 en pulmón p.p.a y 0.11 tanto en pulmón como en hígado p.p.a y 132.63 global p.p.a.

Tabla 4

Número de larvas de *T. canis* encontradas en el lote de ratones tratados con 50 mcg/kg de ivermectina

# ratón	Órgano							Σ
	Peso Carcaza(g)	Riñón	Corazón	Cerebro	Hígado	Pulmón	Músculo esquelético	
1	17.7	0	0	36	0	0	53.1	89.1
2	17.8	0	0	28	0	0	71.2	89.2
3	19	1	0	18	0	1	57	85
4	17.4	0	0	26	0	0	52.2	88.2
5	19.9	0	1	24	0	0	79.6	104.6
6	17.1	0	1	15	0	1	102.6	119.6
7	18	0	0	20	0	1	180	201
8	16.8	0	0	50	0	0	168	218
9	20	0	0	38	1	0	160	199
Σ	163.7	1	2	255	1	3	923.7	1193.7
Promedio	18.19	0.11	0.44	28.33	0.11	0.33	102.63	132.63

(Acosta, 2004)

En la Tabla 5 del lote de ratones inoculados y tratados con 400 mcg/kg se observaron 55.8 larvas en músculo esquelético p.p.a, 25 en cerebro p.p.a, y 0.22 en corazón p.p.a, no encontrándose ninguna en hígado, riñón ni en pulmón. Y 81.02 a nivel global p.p.a.

Tabla 5
Número de larvas de *T. canis* encontradas en el lote de ratones tratados con 400 mcg/kg de ivermectina

# ratón	Órgano							Σ
	Peso Carcaza(g)	Riñón	Corazón	Cerebro	Hígado	Pulmón	Músculo esquelético	
1	18.7	0	0	20	0	0	74.8	94.8
2	11.7	0	0	25	0	0	23.4	48.4
3	17	0	0	30	0	0	51	81
4	12.3	0	0	30	0	0	36.9	66.9
5	12.3	0	0	35	0	0	36.9	71.9
6	11.5	0	0	11	0	0	34.5	45.5
7	19.4	0	2	45	0	0	97.2	144.2
8	10.5	0	0	19	0	0	73.5	92.5
9	18.5	0	0	10	0	0	74	84
Σ	131.9	0	2	225	0	0	502.2	729.2
Promedio	14.66	0	0.22	25	0	0	55.8	81.02

(Acosta, 2004)

En cuanto a la a Tabla 6 del lote tratado con 800 mcg/kg se encontraron en promedio 48.93 larvas en músculo esquelético p.p.a. y 15.67 en cerebro p.p.a. y 64.93 a nivel global p.p.a.

Tabla 6
Número de larvas de *T. canis* encontradas en el lote de ratones tratados con 800 mcg/kg de ivermectina

# ratón	Órgano							Σ
	Peso Carcaza(g)	Riñón	Corazón	Cerebro	Hígado	Pulmón	Músculo esquelético	
1	16.8	1	0	25	0	0	84	110
2	19.0	1	0	27	0	0	38	66
3	18.5	0	0	13	1	0	18.5	22.5
4	15	0	0	9	0	0	30	39
5	19.5	0	0	16	0	0	58.5	74.5
6	16.3	0	0	7	0	0	49	56
7	19.5	0	0	10	0	0	39	49
8	16.3	0	0	15	0	0	49	64
9	18.6	0	0	19	0	0	74.4	93.4
Σ	159.5	2	0	141	1	0	440.4	584.4
Promedio	17.72	0.22	0	15.67	0.11	0	48.93	64.93

(Acosta, 2004)

En la Tabla 7, del lote de ratones tratados con 1000 mcg/kg, se encontró en promedio 36.71 larvas en músculo esquelético p.p.a, 15.11 en cerebro p.p.a. Y 52.04 a nivel global p.p.a.

Tabla 7
Número de larvas de *T. canis* encontradas en el lote de ratones tratados con 1000 mcg/kg de ivermectina

# ratón	Órgano							Σ
	Peso Carcaza(g)	Riñón	Corazón	Cerebro	Hígado	Pulmón	Músculo esquelético	
1	15.8	0	0	21	0	0	15.8	36.8
2	16.8	0	0	16	0	0	50.4	66.4
3	14.2	0	0	9	0	0	42.6	51.6
4	18.5	0	0	17	1	1	55.5	74.5
5	19	0	0	13	0	0	19	32
6	12.9	0	0	15	0	0	12.9	27.9
7	16.1	0	0	10	0	0	32.2	42.2
8	13.5	0	0	19	0	0	27	46
9	15	0	0	16	0	0	75	91
Σ	141.8	0	1	136	1	1	330.4	468.4
Promedio	15.67	0	0.11	15.11	0.11	0.11	36.71	52.04

(Acosta, 2004)

En las Tablas 8 y 9, de los dos lotes controles (no inoculados y no tratados), no se encontraron larvas en ningún órgano, con lo que se demuestra que los ratones estaban libres de este nematodo.

Tabla 8
Número de larvas de *T. canis* encontradas en el lote control

# ratón	Órgano							Σ
	Peso Carcaza(g)	Riñón	Corazón	Cerebro	Higado	Pulmón	Músculo esquelético	
1	17.5	0	0	0	0	0	0	0
2	18.5	0	0	0	0	0	0	0
3	17	0	0	0	0	0	0	0
4	20.5	0	0	0	0	0	0	0
5	20	0	0	0	0	0	0	0
6	17.8	0	0	0	0	0	0	0
7	18.4	0	0	0	0	0	0	0
8	20.5	0	0	0	0	0	0	0
9	18.5	0	0	0	0	0	0	0
Σ	168.7	0	0	0	0	0	0	
Promedio	18.74	0	0	0	0	0	0	

(Acosta, 2004)

Tabla 9
Número de larvas de *T. canis* encontradas en el lote control

# ratón	Órgano							Σ
	Peso Carcaza(g)	Riñón	Corazón	Cerebro	Hígado	Pulmón	Músculo esquelético	
1	16.1	0	0	0	0	0	0	0
2	17	0	0	0	0	0	0	0
3	19	0	0	0	0	0	0	0
4	20.8	0	0	0	0	0	0	0
5	17.6	0	0	0	0	0	0	0
6	20.5	0	0	0	0	0	0	0
7	20	0	0	0	0	0	0	0
8	16.2	0	0	0	0	0	0	0
9	18.2	0	0	0	0	0	0	0
Σ	165.4	0	0	0	0	0	0	
Promedio	18.38	0	0	0	0	0	0	

(Acosta, 2004)

Y al hacer una comparación de los promedios de larvas hallados en el músculo esquelético con respecto al de inoculados no tratados, se observa en la Tabla 10 y gráfica 1, que con una dosis de 4 mcg/kg de ivermectina hubo una disminución del 8.19% de larvas, con la de 50 mcg/kg del 15.60%, con la de 400 mcg/kg del 45.63%, con la de 800 mcg/kg del 59.76%, con la de 1000 mcg/kg del 69.81%. Con respecto al cerebro, con una dosis de 4 mcg/kg se disminuyeron el 27.69%, con 50 mcg/kg el 36.42%, con 400 mcg/kg el 43.9%, con 800 mcg/kg el 64.83%, con 1000 mcg/kg el 66.1%.

Tabla 10

Tabla comparativa de valores promedio de número de larvas encontradas de *T. canis* en los grupos control y tratados con diferentes niveles de dosificación de ivermectina.

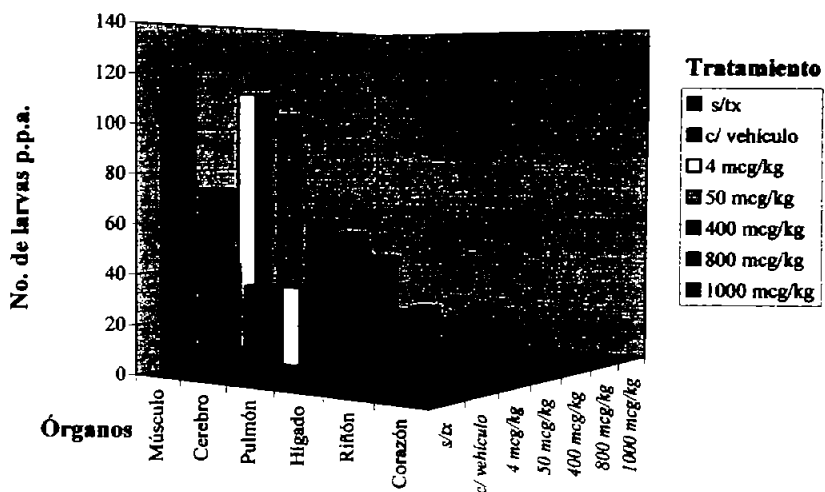
	(+) Inoc. no tx	(+) Vehículo	(+) 4 mcg/kg	(+) 50 mcg/kg	(+) 400 mcg/kg	(+) 800 mcg/kg	(+) 1000 mcg/kg	Control (-) No inoc. y no tratados
Músculo esquelético	121.6	72.74	111.63	102.63	55.8	48.93	36.71	0
Cerebro	44.56	34.33	32.22	28.33	25	15.67	15.11	0
Pulmón	0.11	0.11	0.67	0.33	0	0	0.11	0
Hígado	0	0.11	0.11	0.11	0	0.11	0.11	0
Riñón	0.11	0	0.3	0.11	0	0.22	0	0
Corazon	0.11	0	0.9	0.44	0.22	0	0.11	0
PROMEDIO FINAL	27.75	17.88	24.305	21.99	13.305	10.82	8.69	0

(+) Inoculados con huevos viables de *Toxocara canis*

(-) No inoculados

(Acosta, 2004)

Gráfica No. 1 Efectividad de la ivermectina, contra número de larvas de *Toxocara canis*, observada en los diferentes órganos y tratamientos



(Acosta, 2004)

El estudio estadístico consta de un análisis de varianza (ANOVA) con los promedios del número de larvas encontradas en músculo esquelético de los ratones inoculados, obtenidos después de un tratamiento con las diferentes dosificaciones (4, 50, 400, 800 y 1000 mcg/kg), además de los tratados sólo con vehículo y de los no tratados; se muestra que el número de larvas promedio entre los nueve ratones (que conforman cada lote) es igual, ya que en la Tabla 11, la F_c para ratones es de 1.8815 contra una F_t de 2.13823, lo que da un valor de “p”¹ (fuerza de la prueba) de 8.5 % (mayor que 5 %, que no es significativo). Así como también, se demuestra, mediante éste análisis que los tratamientos con los diferentes niveles de dosificación son distintos, ya que en la Tabla 11, la F_c para este renglón de tratamientos es de 5.6665 contra una F_t de 2.2946, lo que da un valor de “p” de 0.02 % (menor que 1%, lo que resulta una diferencia más que altamente significativa).

Tabla 11
Tabla de ANOVA

Análisis de varianza del número de larvas en músculos esqueléticos de 7 lotes tratados con diferentes niveles de ivermectina (4, 50, 400, 800 y 1000 mcg/kg), controles de inoculados y tratados con vehículo e inoculados sin tratamiento para bloques de 9 ratones cada uno

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrados medios	F_c	Valor de “p”	$F_t \alpha=0.05$
Ratones	26722.1403	8	3340.2675	1.8815	0.08498658	2.13823
Tratamientos	60360.4521	6	10060.075	5.6665	0.00016384	2.2946
Error	85216.7708	48	1775.3494			
Total	172299.363	62				

(Acosta, 2004)

¹ Valor de “p” (fuerza de la prueba) es hasta donde puede ser significativa una diferencia (siendo menor que 5%, el valor será significativa; menor que 1%, altamente significativa, menor que 0.1 % más que altamente significativa y los valores menores que 0.01 % + + altamente significativa. Mientras más pequeño sea “p” mayor seguridad habrá de que al repetir el experimento vuelva a resultar diferente y así llegar a establecer Leyes según el Método Científico.

La gráfica No. 2 representa la Regla de Decisión para el contraste de hipótesis que corresponde a la diferencia en el número de larvas promedio entre ratones:

$$H_0: \mu_1 = \mu_2 = \mu_3 = \mu_4 = \mu_5 = \mu_6 = \mu_7 = \mu_8 = \mu_9$$

H_1 = Por lo menos un par sea diferente.

Se tiene la regla de decisión:

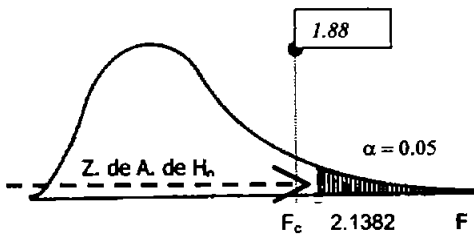
Se acepta H_0 si $F_c < 2.13823$

Se rechaza H_0 si $F_c > 2.13823$

Se reserva H_0 si es $F_c = 2.13823$

Gráfica No. 2

Regla de Decisión para Ratones en la Tabla 11 de ANOVA



Y como $F_c = 1.88$ es < 2.1382

La toma de Decisión es: se acepta H_0

La respuesta al tratamiento entre los nueve ratones es de un número de larvas promedio igual, en músculo esquelético después de los distintos tratamientos.

La gráfica No. 3, representa la Regla de Decisión para el contraste de hipótesis que corresponde a tratamientos:

$H_0: \mu_{INTx} = \mu_v = \mu_{Tx4} = \mu_{Tx50} = \mu_{Tx400} = \mu_{Tx800} = \mu_{Tx1000}$

$H_1 =$ Por lo menos un par sea diferente.

Se tiene la regla de decisión:

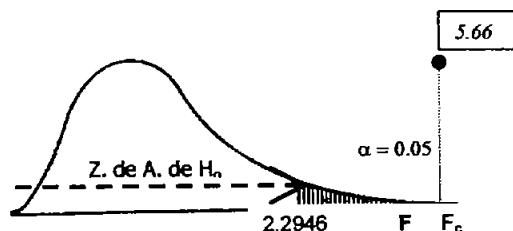
Se acepta H_0 si $F_c < 2.2946$

Se rechaza H_0 si $F_c > 2.2946$

Se reserva H_0 si es $F_c = 2.2946$

Gráfica No. 3

Regla de Decisión para Tratamientos en la Tabla 11 de ANOVA



Y como $F_c = 5.66 > 2.2946$

Toma de decisión: se rechaza H_0

La respuesta al tratamiento entre los diferentes niveles de dosificación es distinta, por lo menos en un par no es igual en el número de larvas promedio, en músculo esquelético, después de los distintos tratamientos.

Como en la Tabla 11 de ANOVA se observa que hay diferencia entre tratamientos y para saber entre cuales tratamientos hay diferencias verdaderas, se hacen pruebas de DMS; en la Tabla 13 en donde se establecen todas las comparaciones de pares posibles entre los diferentes niveles de dosificación según los promedios de cada tratamiento mostrados en la Tabla 12.

Tabla 12
Promedio de número de larvas en músculo esquelético después de cada uno de los tratamientos

Inoc. no tx	Vehículo	4 mcg/kg	50 mcg/kg	400 mcg/kg	800 mcg/kg	1000 mcg/kg
121.6	72.74	111.63	102.63	55.8	48.93	36.71

(Acosta, 2004)

En la Tabla 13 se dan los resultados de la Prueba de Diferencia mínima significativa (DMS)², con un nivel de significancia $\alpha=5\%$. Con las medias de la Tabla 12 se establecen todas las comparaciones posibles, que se muestran en la segunda columna de la Tabla 13 y las diferencias entre medias se establecen en la tercera columna, mostrando la significancia al 5% en un DMS de 39.896 en la cuarta columna.

² Diferencia mínima significativa: es una prueba a posteriori para comparar las medias de tratamientos en todas las combinaciones de pares posibles, mediante una prueba de *t* de Student, en una prueba de alternativas bilaterales. Los cálculos se muestran en el anexo I.

Tabla 13

Prueba de DMS para diferentes dosificaciones de ivermectina que muestra el promedio de larvas encontradas en músculo esquelético :

Número de las comparaciones	Comparaciones posibles	Diferencias	Significancia
		$X_i - X_j$	DMS = ± 39.896
1	I - V	48.86	I >> V
2	I - Tx4	9.97	n.s.
3	I - Tx50	18.97	n.s.
4	I - Tx400	65.8	I >> Tx400
5	I - Tx800	72.67	I >> Tx800
6	I - Tx1000	84.89	I >> Tx1000
7	V - Tx4	-38.89	n.s.
8	V - Tx50	-29.89	n.s.
9	V - Tx400	16.94	n.s.
10	V - Tx800	23.81	n.s.
11	V - Tx1000	36.03	n.s.
12	Tx4 - Tx50	9	n.s.
13	Tx4 - Tx400	55.83	Tx4 >> Tx400
14	Tx4 - Tx800	62.7	Tx4 >> Tx800
15	Tx4 - Tx1000	74.92	Tx4 >> Tx1000
16	Tx50 - Tx400	46.83	Tx50 >> Tx400
17	Tx50 - Tx 800	53.7	Tx50 >> Tx800
18	Tx50 - Tx1000	65.92	Tx50 >> Tx1000
19	Tx400 - Tx800	6.87	n.s.
20	Tx400 - Tx1000	19.09	n.s.
21	Tx800 - Tx1000	12.22	n.s.

(Acosta, 2004)

La respuesta a los tratamientos de los diferentes niveles de dosificación es distinta en el número promedio de larvas en músculo esquelético; después de los distintos tratamientos se puede concluir que hay diferencia entre los pares marcados en la tabla anterior.

Además de las pruebas anteriores, en la Tabla 14, se realizaron pruebas de contrastes lineales *a priori* que permiten comparar, además de pares de promedios, los promedios entre promedios de grupos que se consideran de interés, como son:

- Inoculados no tratados contra tratados
- Inoculados no tratados contra vehículo
- Tratados con 4 y 50 mcg/kg en promedio contra los otros en promedio
- Tratados con 4 y 50 mcg/kg en promedio contra 800 y 1000 mcg/kg en promedio
- Tratados con 4 mcg/kg contra 50, 800 y 1000 mcg/kg en promedio
- Tratados con 1000 mcg/kg contra 4, 50, 400 y 800 mcg/kg en promedio

Tabla 14

TABLA DE CONTRASTES LINEALES para pruebas <i>a priori</i>								Cálculo de F_c			
Medias	1094.4	654.7	1004.7	923.7	502.2	440.4	330.4	$H_0: \mu_i - \mu_j$			
Tx	Inoc no Tx	Vehículo	Tx 4	Tx 50	Tx 400	Tx 800	Tx 1000	DL	df*	SC = CM	Fc
L1: I vs Tx	5	0	-1	-1	-1	-1	-1	2270.6	30	17185414.5	76799.058
L2: i vs V	1	-1	0	0	0	0	0	439.7	2	42963.5756	191.998
L3: 4 y 50 vs otras	0	0	3	3	-2	-2	-2	3239.2	30	34974722.1	156296.82
L4: altos vs bajos	0	0	2	2	0	-2	-2	2315.2	16	9529157.4	42584.385
L5: 4 vs otros	0	0	4	-1	-1	-1	-1	1822.1	20	7377885.36	32970.671
L6: 1000 vs otros	0	0	-1	-1	-1	-1	4	-1549.4	20	5334756.36	23840.231

(Acosta, 2004)

Comparando con una F de tablas (F_t) en 48 grados de libertad del error y un grado de libertad para cada contraste, que es igual a 2.21, a que todas las F calculadas (F_c) y ya que

fueron mayores a este valor, se demuestra que hay diferencia en cada uno de los contrastes de los grupos contemplados.

En la Tabla 15 de ANOVA se observa que hay diferente entre las diferentes dosificaciones, para saber entre cuales tratamientos hay diferencia, se hace la prueba de DMS.

Tabla 15

Tabla de ANOVA del número de larvas en cerebros de 7 lotes tratados con diferentes niveles de ivermectina (4, 50, 400, 800 y 1000 mcg/kg), controles de inoculados y tratados con vehículo y sin tratamiento para bloques de 9 ratones cada uno

ANÁLISIS DE VARIANZA						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrados medios	F _c	Valor de "p"	F _{1, α=0.05}
Ratones	1099.6507	8	137.4653	0.6143	0.76143544	2.13823
Tratamientos	6019.26984	6	1003.2116	4.4832	0.00111277	2.2946
Error	10741.0159	48	223.77116			
Total	17859.9365	62				

(Acosta, 2004)

La gráfica No. 4 representa la Regla de Decisión para el contraste de hipótesis que corresponde a ratones:

$$H_0: \mu_1 = \mu_2 = \mu_3 = \mu_4 = \mu_5 = \mu_6 = \mu_7 = \mu_8 = \mu_9$$

H_1 = Por lo menos un par sea diferente.

Se tiene la regla de decisión:

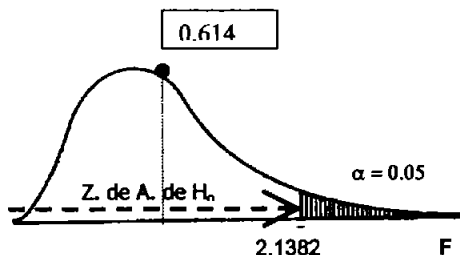
Se acepta H_0 si $F_c < 2.13823$

Se rechaza H_0 si $F_c > 2.13823$

Se reserva H_0 si es $F_c = 2.13823$

Gráfica No. 4

Regla de Decisión para Ratones en la Tabla 15 de ANOVA



Y como $F_c = 0.614$ es < 2.1382

Toma de decisión: se acepta H_0

La respuesta al tratamiento entre los nueve ratones es igual, en cerebro después de los distintos tratamientos.

En la gráfica No. 5, el contraste de hipótesis que corresponde a tratamientos:

$H_0: \mu_{INTx} = \mu_V = \mu_{Tx4} = \mu_{Tx50} = \mu_{Tx400} = \mu_{Tx800} = \mu_{Tx1000}$

$H_1 =$ Por lo menos un par sea diferente.

Se tiene la regla de decisión:

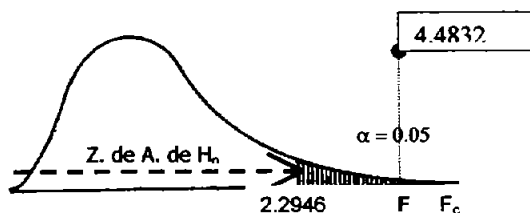
Se acepta H_0 si $F_c < 2.2946$

Se rechaza H_0 si $F_c > 2.2946$

Se reserva H_0 si es $F_c = 2.2946$

Gráfica No. 5

Regla de Decisión para Tratamientos en la Tabla 15 de ANOVA



Y como $F_c = 4.4832 > 2.2946$

Toma de decisión: se rechaza H_0

La respuesta al tratamiento entre los diferentes niveles de dosificación es distinta, por lo menos en un par no es igual en el número de larvas, en cerebro, después de los distintos tratamientos .

En la Tabla 16 se ven los promedios de los diferentes niveles de dosificación de ivermectina, datos que van a ser utilizados en la Tabla 17.

Tabla 16
Número de larvas promedio después de cada uno de los tratamientos.

Inoc. no tx	Vehículo	4 mcg/kg	50 mcg/kg	400 mcg/kg	800 mcg/kg	1000 mcg/kg
45.55	34.33	32	28.33	25	15.67	15.11

(Acosta, 2004)

En la Tabla 17 se ven las pruebas de Diferencia mínima significativa (DMS) con un nivel de significancia $\alpha = 5\%$. Con las medias de la Tabla 16 se establecen todas las comparaciones posibles.

Tabla 17

Prueba de DMS para diferentes dosificaciones de ivermectina con larvas encontradas
en cerebro :

Número de las comparaciones	Comparaciones posibles	Diferencias	Significancia
		$X_i - X_j$	DMS \pm = 14.16
1	I - V	11.22	n.s.
2	I - Tx4	13.55	n.s.
3	I - Tx50	17.22	INT>Tx50
4	I - Tx400	20.55	INT>Tx400
5	I - Tx800	29.88	INT>>Tx800
6	I - Tx1000	30.44	INT>>Tx1000
7	V - Tx4	2.33	n.s.
8	V - Tx50	6	n.s.
9	V - Tx400	9.33	n.s.
10	V - Tx800	18.66	V>Tx800
11	V - Tx1000	19.22	V>Tx1000
12	Tx4 - Tx50	3.67	n.s.
13	Tx4 - Tx400	7	n.s.
14	Tx4 - Tx800	16.33	Tx4>Tx800
15	Tx4 - Tx1000	16.89	Tx4>Tx1000
16	Tx50 - Tx400	3.33	n.s.
17	Tx50 - Tx 800	12.66	n.s.
18	Tx50 - Tx1000	13.22	n.s.
19	Tx400 - Tx800	9.33	n.s.
20	Tx400 - Tx1000	9.89	n.s.
21	Tx800 -Tx1000	0.56	n.s.

(Acosta, 2004)

Se marcan los tratamientos que en su dosificación resultaron diferentes. Con una diferencia mínima significativa (DMS) igual a 14.164, mostrando que hay diferencia entre:

- Inoculados no tratados con los tratados con 50, 400, 800 y 1000 mcg/kg.
- En este órgano en contraste con el músculo esquelético, sí se encontró una diferencia significativa entre el lote de vehículo con los lotes tratados con 800 y 1000 mcg/kg,
- así como también hubo diferencia entre los tratados con 4 mcg/kg con los tratados con 800 y 1000 mcg/kg.

con una $F_1 = 2.21$, y ya que todas las F_c fueron mayores se indica diferencia en todos los grupos contemplados (Tabla 16), paralelo a lo ocurrido en músculo esquelético.

En la Tabla 18, se realizaron pruebas de contrastes lineales *a priori* que permiten comparar, además de pares de promedios con las medias de los resultados obtenidos de las larvas encontradas en el cerebro de los lotes de inoculados no tratados, tratados con vehículo, tratados con las dosis de 4, 50, 400, 800 y 1000 mcg/kg de ivermectina, también se realizaron pruebas *a priori* para comparar entre grupos, los promedios entre grupos que se consideran de interés, como son:

- Inoculados no tratados contra tratados.
- Inoculados no tratados contra vehículo.
- Tratados con 4 y 50 mcg/kg en promedio contra los otros en promedio.
- Tratados con 4 y 50 mcg/kg en promedio contra 800 y 1000 mcg/kg en promedio.
- Tratados con 4 mcg/kg contra 50, 800 y 1000 mcg/kg en promedio.

Tabla 18

TABLA DE CONTRASTES LINEALES para pruebas <i>a priori</i>								Cálculo de F_c			
Medias	401	309	299	255	225	141	136	$H_0: \mu_i = \mu_j$			
Tx	Inoc no Tx	Vehículo	Tx 4	Tx 50	Tx 400	Tx 800	Tx 1000	DL	DF	SC = CM	Fc
L1: I vs Tx	5	0	-1	-1	-1	-1	-1	949	30	3002003.333	13415.506
L2: I Vs V	1	-1	0	0	0	0	0	92	2	1880.889	8.405
L3: 4 y 50 Vs otras	0	0	3	3	-2	-2	-2	658	30	1443213.333	6449.505
L4: altos Vs bajos	0	0	2	2	0	-2	-2	554	16	545628.444	2438.332
L5: 4 vs otros	0	0	4	-1	-1	-1	-1	439	20	428268.889	1913.87
L6: 1000 Vs otros	0	0	-1	-1	-1	-1	4	-376	20	314168.889	1403.973

(Acosta, 2004)

$F_t = 2.21$, ya que todas las F_c son mayores indica diferencia en todos los grupos contemplados.

DISCUSIÓN .

Debido a que la toxocariosis es una enfermedad muy común en los cachorros y de importancia por ser zoonótica, se han realizado diversos estudios acerca del tratamiento contra las formas adultas y de manera más relevante: las larvarias.

Dentro de los trabajos que se han hecho sobre la eficacia de la ivermectina como tratamiento contra las larvas 2 de *Toxocara canis*, se puede citar a Abo-Shehada y Herbert (1984), quienes reportaron una reducción de 78 a 79 % de larvas (con la dosis de 200 mcg/kg vía oral o subcutánea aplicándolo diariamente por 5 o 6 días comenzando en el día 2 u 8 de la infestación), en mi trabajo con la dosis de 4 mcg/kg obtuve el 11.83% de eficacia, con 50 mcg/kg el 20.34%; y con 400 mcg/kg el 51.34%; con 800 mcg/kg el 61% y con 1000 mcg/kg el 68.74%. La disminución en la eficacia de la ivermectina en el presente trabajo, se explica, al considerar que en 1978 salió la ivermectina al mercado, y para 1984 tenía 6 años de emplearse y era más efectiva. También 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 los órganos en los que el medicamento alcanza altos niveles de concentración, y al tener una gran exposición son destruidas en alto porcentaje, pero en condiciones naturales las larvas continúan con su migración con la tendencia a enquistarse en músculo esquelético y cerebro, y particularmente en éste órgano el acceso del medicamento esta limitado.

En otro estudio, Carrillo y Barriga en 1987, establecieron un esquema de 13 días continuos de tratamiento usando dosis de 200 ó 400 mcg/kg vía intramuscular, a los 15 días post inoculación (P.I.), observándose una disminución de larvas reducida en el cerebro con respecto a los animales inoculados y no tratados, y con el análisis estadístico global de los resultados no se encuentra significancia debido al proceso migratorio de este parásito, que hace el asentamiento de las larvas hacia los 30 días.

En 1993, Martínez y Colaboradores, al emplear la ivermectina y principios relacionados en ratones con infestación inducida, reportaron una eficacia del 93% de eliminación de larvas con una sola dosis de 200 mcg/kg. Posteriormente Payne y Ridley (1999), evaluaron la ivermectina en perras gestantes tratadas con dosis de 300 mcg/kg por vía subcutánea en los días cero, 30 y 60 a partir de la monta y observaron una disminución en el número de gusanos en los cachorros en un 90%, otro grupo tratado en el día 42, redujo el número de gusanos en un 71.4% y en un tercer grupo tratado en el día cero, 30 y 60 después de la monta y 10 días postparto redujeron los gusanos al 100%, dadas las características del esquema manejado no hay un marco de referencia sobre las larvas y su parasitismo residual en los tejidos, debido al potencial limitado del principio para acceder al tejido cerebral; más da la apariencia de que el uso de dosis múltiples es la mejor vía para la eliminación de las larvas, ya que estos resultados brindan una imagen de eficacia muy buena al aumentar el número de dosis aunado a un calendario de desparasitación conforme al ciclo biológico del parásito. En el presente trabajo la eficacia fue menor teniendo con la dosis de 4 mcg/kg una eficacia del 11.83%, con 50 mcg/kg del 20.34%; y con dosis aumentadas: de 400 mcg/kg el 51.34%; con 800 mcg/kg el 61% y con 1000 mcg/kg el 68.74%. Lo cual se explica al considerar que la ivermectina en perros ha sido utilizada masivamente en ésta época, lo cual provocado que el metabolismo de este nematodo ya no sea tan susceptible al principio, como lo era hace 11 años.

En el 2002, González y Morales utilizando tres principios: Ivermectina, Doramectina y Moxidectina, cada uno a una sola dosis de 200 mcg/kg a los 30 días P.I., encontraron un 50.13%, 25.70% y 19.72% de eficacia respectivamente, que son valores de eliminación muy inferiores a los observados en trabajos previos.

Más adelante, López y Mejía (2003) reportaron que la aplicación de dosis repetitivas de ivermectina en 200 mcg/kg de peso vivo tuvo una eficacia del 88.58% de eliminación después de cinco tratamientos mensuales. Al primer tratamiento se encontró un 58.1%, para el segundo fue del 77.43%, en el tercero 77.56%, en el cuarto alcanzó el 81.81% y en el quinto llegó al 88.58% antes citado. Lo cual indica que una aplicación consecutiva de dosis

del principio mejora la actividad, pero no alcanza la que se detectó al principio de utilización del producto.

Enríquez y Martínez (2004) con un esquema de tratamiento a los 30, 60, 90 días P.I. con selamectina a dosis de 6 mcg/kg por vía epicutánea, reportó una importante eliminación de larvas desde el primer tratamiento en músculo de 91.48% y de 86.04% en cerebro, en el segundo fue del 92.25% en músculo y para cerebro un 94.4%, y en el último tratamiento hubo una eliminación del 100% para músculo y para cerebro del 94.4%, lo cual indica que la selamectina posee una elevada eficacia contra los estadios larvarios de *Toxocara canis* debido a que es un producto nuevo, lo que hace que el metabolismo del nematodo no lo reconozca y aumente así, la eficacia del principio.

En el presente trabajo se detectó que con los distintos niveles de dosificación de la ivermectina no hubo una disminución de larvas que se esperaba, ya que duplicando la dosis establecida de 200 a 400 mcg/kg, se obtuvo una eficacia de 51.34 %, similar a la que se obtuvo en el primer tratamiento por González y Morales en el 2002 (50.13%), y menor a la de López y Mejía en el 2003 (58.1%), también a los 30 días P.I. Así mismo se observó que con dosis menores se obtuvo la menor eficacia, teniendo la dosis de 4 mcg/kg el 11.83%, con 50 mcg/kg el 20.34%; y con dosis aumentadas, como la ya antes mencionada de 400 mcg/kg se obtuvo un conteo de larvas que disminuyó en un 51.34%; con 800 mcg/kg el 61% y con 1000 mcg/kg el 68.74%. En cuanto al significado clínico, la dosis más apropiada es entre 800 y 1000 mcg/kg, teniendo en cuenta el margen de seguridad que nos proporcione el producto, la toxicidad y sobre todo el costo que conlleve el poner mayor cantidad del producto comercial para la desparasitación en la clínica.

En cuanto a la comparación de los promedios de larvas hallados en el músculo esquelético con respecto al de inoculados no tratados, se obtuvo con la dosis de 4 mcg/kg una disminución del 8.19%, con la de 50 mcg/kg el 15.60%, con 400 mcg/kg el 45.63%, con 800 mcg/kg el 59.76%, con 1000 mcg/kg el 69.81%. Con respecto al cerebro, con la dosis de 4 mcg/kg el 27.69%, con 50 mcg/kg el 36.42%, con 400 mcg/kg el 43.9%, con 800 mcg/kg el 64.83% y con 1000 mcg/kg el 66.1%. El factor que afectó la significancia de los

resultados en el músculo esquelético, es decir, que provocó una concentración mayor de larvas postratamientos en éste tejido, fue que de acuerdo con los datos obtenidos éstas al parecer migran al ser destruidas en músculo esquelético, y ya metabolizado el principio, las sobrevivientes en cerebro se desplazan hacia músculo esquelético, siendo éste su tejido predilecto; además de que con este comportamiento garantizan la supervivencia para futuras infestaciones, al reactivarse y migrar en los hospederos adecuados, originando formas adultas, como ocurriría en una perra.

De acuerdo a los resultados obtenidos, se propone realizar esquemas de tratamiento con dosis múltiples a ciertos intervalos, para aumentar la eficacia de la ivermectina contra las larvas de este nematodo. Además de que también es recomendable utilizar sinergias con otros principios desparasitantes (ver anexo III) como el pamoato de pirantel, febantel, praziquantel o bencimidazólicos que contando con mecanismos de acción distintos aumentan su efectividad destruyendo incluso los organismos en el cerebro.

CONCLUSIONES

En este trabajo se encontró que todas las dosis de ivermectina fueron capaces de matar algún porcentaje de larvas enquistadas en el cuero del ratón, la mínima eficacia de la ivermectina contra larvas de *Toxocara* se vio en las dosis de 4 mcg/kg y 50 mcg/kg (11.83% y 20.34%) debido a que estas están debajo de la dosis ya establecida de 200 mcg/kg, siguiendo una relación proporcional a la dosis.

Las dosis que mostraron mayor eficacia en el presente trabajo fueron las dosis de 1000, 800 y 400 mcg/kg que obtuvieron una eficacia de 68.74, 61 y 51.34%, respectivamente.

Se observó que no importa que las dosis se eleven al doble o a más del doble, ya que con esto no se consigue una eficacia mayor a la observada en otros trabajos donde se utilizaron dosis múltiples de 200 mcg/kg en lapsos de 30 días. Aunque debe considerarse que estos trabajos ya son viejos, que puede ya haberse reducido la actividad antiparasitaria de la ivermectina o pudieron haberse realizado bajo condiciones diversas de susceptibilidad de los organismos utilizados.

Se observó que dosis normales, dobles o triples no alcanzan niveles de eficacia elevados por lo que se requiere de repetir su aplicación dos o más veces para mejorar su desempeño y probablemente asociarlas con otros principios, mencionados en el anexo III.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abo-Shehada, M. N., Hebert, (1996) The Migration of *Toxocara canis* in mice: II. Postintestinal migration in primary infections. *Vet. Parasitol.* 33, 1985
2. Alba, H. F. (1994) *Manual de Laboratorio de Parasitología: F.E.S.-Cuautitlán-UNAM, México*
3. Alba, H. F. (1999) *Evaluación de un modelo de Toxocariasis ocular y sistémica empleando jerbos (*Meriones unguiculatus*). Tesis doctoral, F.E.S.-Cuautitlán-UNAM, México.*
4. Asao, N. Chu, A. E., Tsukidate, S., Fujito, K., (1997). A rapid and sensitive screening kit for the detection of anti-*Toxocara* larval ES antibodies. *Parasitol. Int.*, 108, 184-195.
5. Birchard S. J, Sherding, G. R, (1996) *Manual Clínico de Pequeñas Especies*; Editorial McGraw-Hill Interamericana; México
6. Bistner, S. I, Ford, R. B., Raffé, M. R.; (2002) *Manual de Terapéutica y Procedimientos de Urgencia en Pequeñas Especies*; 7ª Edición; Editorial McGraw-Hill Interamericana; México
7. Booth N. H., *Farmacología y Terapéutica Veterinaria Vol. II*, Editorial Acribia, España 1998.
8. Botana, L. M., Landoni, F., Martín-Jiménez T., (2002) *Farmacología y Terapéutica Veterinaria*; Editorial McGraw-Hill Interamericana; España Booth N. H., *Farmacología y Terapéutica Veterinaria Vol. II*, Editorial Acribia, España 1998.
9. Bowman, D. D, (1995) *Parasitology for Veterinarians*; Sixth Edition; Saunders Company Editorial; USA
10. Bowman, D. D., Griffiths J. K., (2000). Larval Toxocariasis. *Curr. Treta. Opt. Inf. Dis.*, 2: 70-77.
11. Chester B. A., Clifton J. C., et. al, (1990) *Parasitología Clínica*, ed. 2ª, Editorial Salvat Editores, México, D.F.
12. Cordero del Campillo, Rojo V. F. A.; (1999) *Parasitología Veterinaria*; Editorial McGraw-Hill, México.

13. Enriquez, C. J. F., Martínez, L. J. P., (2004) "Evaluación de la actividad antiparasitaria de la selamectina contra larvas enquistadas de *Toxocara canis* en ratones blancos" Tesis profesional FES-Cuautitlán-UNAM, México.
14. Fan, Ch., Lin, Y., Du, W., Su, K., (2002). Infectivity and pathogenicity of 14 month cultured embryonated eggs of *Toxocara canis* in mice. *Vet. Parasitol.*, 113, 145-155.
15. Fenoy, R. S., Cuellar del Hoyo, C. Aguilar, P., Guillén, (1992). Persistence of immune response in human toxocarías as measured by ELISA. *J. Parasitol.*, 7, 1037-1038.
16. Fisher, M., (2003). *Toxocara cati*: an underestimated zoonotic agent. *Trends in Parasitol.*, 19 (4) 167-169.
17. Flores, A. J., (1992), Toxocarías: Zoonosis por Nematodos, Revista Nuestros Perros, Abril, Málaga.
18. Foreyt, W. J; (1997) *Veterinary Parasitology Reference Manual*; Fourth Edition; USA
19. Glickman, L., Cypess, R., Hiles, D., and Gessner, T., (1979) *Toxocara*-specific antibody in the serum and aqueous humor of a patient with presumed ocular and visceral toxocarías. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 28:29-35
20. González, P. G. E., Morales M. F., (2002) "Evaluación comparativa de la actividad antiparasitaria de la ivermectina, moxidectina y doramectina contra larvas enquistadas de *Toxocara canis* en ratones blancos" Tesis profesional FESC-Cuautitlán-UNAM, México.
21. Goodman G. A., et. al., (1996) *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*, Vol. II, Mc Graw Hill- Interamericana, México.
22. Gordon, W., Green, J. A., Fronthingham, T. E., Sturner, R. A., Walls, K. W., Partalnis, V. A., Ellis, G. S., (1984) *Toxocara canis* infection: Clinical and epidemiological associations with seropositivity in kindergarden children *J. Infect. Dis.*, 149 (4), 591-596.
23. Georgi Jay R., (1994), *Parasitología en Clínica Canina*, Editorial Interamericana-Mc Graw Hill, México.
24. Greve, J. H., (1971). Age resistance to *Toxocara canis* in Astrid free dogs. *Am J. Vet. Res.*, 32 (8), 1185-1191.
25. Habluetzel, A., Traldi, G., Ruggieri. S., Attili, A. R., Scuppa, P., Marchetti, R., Menghin, G., Esposito, F., (2003). An estimation of *Toxocara canis* prevalence in dogs,

- environmental egg contamination and risk of human infection in the Marche region of Italy. *Vet. Parasitol.*, 113, 243-252.
26. Hoskins, D.; (2001) *Veterinary Pediatrics Dogs and Cats From Birth to six Months*; third Edition; Saunders Company Editorial
27. <http://www.aaiba.com.ar/educacion/educacion1/Eosin%C3%B3filos.htm>
28. Kassai, T., (1999) *Vet. Helm.*; ButterWorth Heimemann Editorial; Hungary
29. Kayes, S.G., Adams, O.J., (1976). Effect of inoculum size and length of infection on the distribution of *Toxocara canis* in the mouse. *Am. J. trop. Med. Hyg.*, (25), 573-579.
30. Kirk, B., (1994) *Terapéutica Veterinaria de Pequeños Animales*. Interamericana McGraw-Hill. España
31. Lee, K., Suh, Ch., (1976). Transplacental migration of *Toxocara canis* larvae in experimentally infected mice. *J. Parasitol.*, 62 (3), 460-465.
32. Levine D. N., (1990), *Tratado de Parasitología Veterinaria*, Editorial Acribia, España
33. López H. E., Mejía L. J., (2003) "Efecto de dosis repetitivas de Ivermectina sobre larvas enquistadas de *Toxocara canis* en ratones blancos" Tesis profesional FES-Cuautitlán-UNAM, México.
34. Lynch, R. N., Hagel, I., Vargas, V., Rotundo, A., Varela, C. A., Di Pisco, C., M. Hodgen, A. N., (1993), Comparable seropositivity for ascariasis and toxocarasis in tropical slum children. *Parasitol. Res.*, 63, 547-550.
35. Melhorn, H.; Duwel, D., Raether, W., (1994) *Manual de Parasitología Veterinaria*; Editorial Grass-Iatros; E.U.A.
36. Meyer J. L., (1986), *Farmacología y Terapéutica Veterinarias*, Editorial Hispano-Americana, México.
37. Navarrete N., Rojas E., (1998) Seroprevalencia de Toxocarosis en Donantes de Sangre, *Archivo Médico Veterinario XXX*, No 1
38. Ninnar, W. N., Krecek, R. C., Fourie, L. J., (2002), Helminths in dog form peri-urban resource-limited community in free state province, South Africa. *Vet. Parasitol.*, 107, 343-349.
39. Oliveira-Sequeira, T. C. G., Amarante, A. F. T., Ferrari, T. B., Nunes, L. C., (2002). Prevalence of intestinal parasites in dogs from Sao Paulo State, Brasil. *Vet. Parasitol.*, 75, 56-71.

40. Overgaauw P. A. M., Okkens A. C., Bevers M. M., Kortbeek L. M., (1998) Incidence of patent *Toxocara canis* infection in bitches during oestrous cycle, *Vet Quart*, 20:104-7.
41. Parson, J. C., Coffman, L. Grieve, R. B., (1993). Antibody to interleukin 5 prevent blood and tissue eosinophilia but not trapping in murine larval toxocariasis. *Parasitol. Imm.*, 15, 501-508.
42. Payne, P. A., Ridley, R. K., (1999). Strategic use of ivermectin during pregnancy to control *Toxocara canis* in greyhounds puppies. *Vet. Parasitol.*, 85, 305-312.
43. Quíroz, R. H. (2002) *Parasitología y Enfermedades Parasitarias de Animales Domésticos*; Editorial Limusa; México
44. Robert, G. M. D. (1995) *Parasitología y Medicina Tropical*. Editorial El Manual Moderno. México 540-558.
45. Robertson, I. D., Irwin, P. J., Lymberry, A. J., Thompson, R. C. A., (2000). The role of companion animals in the emergente of parasitic zoonose. *Int. J. Parasitol.*, 30, 1369-1377.
46. Rubel, D., Zunino, G., Santillán. G., Winivesky, C., (2003). Epidemiology of *Toxocara canis* in the dog population from two areas of different socioeconomic status. Greater Buenos Aires, Argentina, *Vet. Parasitol.* 115, 275-286.
47. Samuel, W. M., Pybus, M.J; Kocan, A.A. (2001) *Parasitic Diseases of Wild Mammals; 2ª Edición*; Manson Publishing/The Veterinary Press Editorial; USA
48. Schacher, J. F., (1957), A contribution to the life history and larval morphology of *Toxocara canis*. *J. Parasitol.* 25, 115-275.
49. Schantz, P. M., Weiss, P.E., Pollard, Z.F., and White, M.C., (1980). Risk factors for ocular larva migrans: A case-control study. *Am. J. Public Health*, 70:1269-1272.
50. Sloss, M. W, Kemp, R.L, Zajac, A.M. (1994) *Vet. Clinic. Parasitol.*; Sixth Edition; USA.
51. Smith, H. V., Kusel, J. L., Girdwood, W.A., (1983). The production of human A and Blood group like substances by in vitro maintained second stage *Toxocara canis* larvae: their presence on the outer larval surfaces and in the excretions-secretions. *J. Clin. Exp. Imm.* 54, 625-633.

52. Steel, R. G. D., Torrie, J. H., (1986). Bioestadística; 2ª Edición; Editorial McGraw-Hill, México.
53. Sumano, H., (1997) Farmacología Veterinaria. Mc Graw-Hill. México
54. Thomson, (2003) PLM Prontuario de Especialidades Veterinarias; Ediciones PLM, S.A de C.V.
55. Tizard, I., (1995) Inmunología Veterinaria; cuarta edición, Editorial McGraw-Hill Interamericana, México.
56. Urquhart, G. M, Armour, J, Duncan, J. L., (2001). Parasitología Veterinaria; Editorial Acribia; Zaragoza, España.

ANEXOS

ANEXO I

Calculo de la diferencia mínima significativa (ver Tabla 13)

$$D.M.S = t_{1-\alpha/2, g, l error} \cdot \sqrt{\frac{2CMER}{r}}$$

Sustituyendo:

de tablas de t de Student :

$$t_{0.975, 48} = 2.0086$$

de tabla de ANOVA:

$$CMER = 1775.3494$$

$$r = 9$$

$$D.M.S = 2.0086 \cdot \sqrt{\frac{2(1775.3494)}{9}} = 39.896$$

ANEXO II

Calculo de la diferencia mínima significativa (ver Tabla 17)

$$D.M.S = t_{1-\alpha/2, g.l.error} \cdot \sqrt{\frac{2CMER}{r}}$$

Sustituyendo:

de tablas de t de Student:

$$t_{0.975, 48} = 2.0086$$

de tabla de ANOVA:

$$CMER = 223.771164$$

$$r = 9$$

$$D.M.S = 2.0086 \cdot \sqrt{\frac{2(223.771164)}{9}} = 14.164$$

ANEXO III

Productos comerciales que contienen ivermectina

Cardomec Plus

Antiparasitario interno con amplio espectro que actúa contra el gusano del corazón.

Cada tableta masticable de este producto contiene:

	Perros hasta 11 kg de peso	Perros de 12 - 22 kg de peso	Perros de 23 - 45 kg de peso
Ivermectina	68 mcg	136 mcg	272 mcg
Pirantel en forma de sal de pamoato	57 mg	114 mg	227 mg

Dosis y vía de administración: vía oral. Cada tableta trata el número de kilos según su presentación, que corresponde a 6.18 - 11.83 mcg de ivermectina y 5.18 - 9.87 mg de pirantel por kg de peso. El laboratorio recomienda administrar una tableta masticable cada 30 días.

Endogard

Antiparasitario interno con amplio espectro para perros, que actúa contra nematodos, cestodos, microfilarias y giardias.

Cada tableta de este producto contiene:

	Endogard 2.5	Endogard 10	Endogard 30
Febantel	37.5 mg	150.0 mg	450.0 mg
Pirantel	36.0 mg	144.0 mg	432.0 mg
Praziquantel	12.5 mg	50.0 mg	150.0 mg
Ivermectina	0.015 mg	0.06 mg	0.18 mg
Excipiente c.b.p.	225.0 mg	900.0 mg	2700.0 mg

Dosis y vía de administración: directamente por vía oral o con el alimento. Cada tableta trata el número de kilos según el número de su presentación, que equivale a 15 mg de febantel, 14.4 mg de pirantel, 5 mg de praziquantel y 0.006 mg de ivermectina por kg de peso. (Thomson, 2003)

Endovet Ces

Desparasitante oral con efecto contra nematodos, cestodos y ácaros productores de sarna.

Cada tableta de este producto contiene:

Ivermectina..... 2 mg

Praziquantel..... 50 mg

Excipiente c.b.p. 1 tableta

Dosis: una tableta con 2 mg de ivermectina y 50 mg de praziquantel para cada 10 kg de peso por vía oral, para cada kg de peso se utiliza 0.02 mg de ivermectina y 5 mg de praziquantel. (Thomson, 2003)

Iverplex

Es un endectocida de amplio espectro y auxiliar en el control de algunos ectoparásitos.

Actúa contra nematodos, cestodos, pulgas, piojos y ácaros.

Cada tableta de este producto contiene:

Ivermectina..... 2 mg

Praziquantel..... 50 mg

Excipiente c.b.p. 1 tableta

Dosificación: una tableta por cada 10 kg de peso corporal, a razón de 0.02 mg de ivermectina y 5 mg de praziquantel por cada kg de peso. (Thomson, 2003)

Pet gard

Desparasitante oral de amplio espectro para perros y gatos.

Actúa contra nematodos, cestodos, protozoarios, ácaros, pulgas y algunas miasis.

Cada tableta de este producto contiene:

Ivermectina..... 0.1 mg

Albendazol..... 0.25 mg

Excipiente c.b.p. 1 tableta

Dosificación: una tableta por cada 5 kg de peso corporal a razón de 0.02 mg de ivermectina y 0.05 mg de albendazol.

Utilizar en mayores de 6 semanas de edad, no en hembras gestantes ni lactantes. (Thomson, 2003)