



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTILÁN



PRUEBA CRÍTICA PARA LA EVALUACIÓN DE UN
ANTIPARASITARIO FORMULADO A BASE DE FENBENDAZOL,
15 mg., PAMOATO DE PIRANTEL 14.5 mg., PRACICUANTEL 5
mg., IVERMECTINA 0.2 mg. EN PERROS CON INFESTACIÓN
NATURAL POR *Toxocara canis* Y *Ancylostoma caninum*.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MÉDICA VETERINARIA ZOOTECNISTA

PRESENTA:

Ruiz Manzano Rocío Alejandra

ASESOR: M. C. JUAN PABLO MARTÍNEZ LABAT

CUAUTILÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO.
AGRADECIMIENTOS:

2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

Primero que nada, a la UNAM, mi *alma mater*, desde la Preparatoria hasta la Facultad, gracias por brindarme un conocimiento universal.

A mis papás, Mariano Ruiz y Ma. Del Carmen Manzano, gracias por su educación, por ser mi sustento y apoyo incondicional, por darme las herramientas para llegar hasta donde estoy. Soy parte de ustedes, los amo. Gracias por quererme como soy.

A mi Tía Ma. de Lourdes Ruiz y mi Tío José Guadalupe Serdán, por permitirme ser parte de su familia, apoyarme cuando más lo necesité, por ser un ejemplo de perseverancia y esfuerzo, por estar conmigo en las buenas en las malas y en las peores, sin pedir nada más que mi esfuerzo, los quiero mucho, siempre les estaré agradecida.

A Guadalupe Ximena Serdán y Daniela Serdán, por dejarme vivir y convivir con ustedes, antes durante y después de este experimento con *Toxocara*, gracias por compartir conmigo y dejarme ser su hermana, las quiero mucho.

A toda mi familia que directa o indirectamente cooperaron para mi realización académica. Gracias.

A mi asesor, M. V. Z. Pablo Martínez Labat, por inspirar en mí el gusto por la Parasitología, por permitirme estar en el Laboratorio de Parasitología en diferentes ocasiones desde cuarto semestre, por todo el apoyo desde el inicio hasta el final de mi carrera, pero sobre todo por su inmensa paciencia, gracias por ayudarme a desarrollar y terminar este trabajo.

A el laboratorio Pet´ s Pharma y al M. V. Z. Miguel Ángel Cordero, por su respaldo en la realización de este experimento.

A Miri e Iván, no sé cómo agradecerles su amistad, respaldo, comprensión y cariño, sólo puedo decirles que esto no hubiera sido posible sin toda su ayuda y entusiasmo para que yo pudiera empezar y terminar esto. Gracias, ¡¡¡¡los quiero mil, amiguis amiguis!!!!

A todos mis amigos, que directa o indirectamente me ayudaron en todo este proceso educativo, por su amistad y apoyo en diferentes etapas, gracias Rogelio, Javier, Denyse, Ismael, Agustín, etc., etc.,

A Erick Ruiz, por tu apoyo en el transcurso de la carrera, fuiste de gran ayuda. Gracias.

A Roberto Carlos, por alentarme a terminar este proyecto, lástima que no estés para verlo culminado, donde estés gracias.

A mis padrinos, Roberto y Rocío, por su cariño y apoyo, por permitirme quedar en su casa para facilitar mi traslado a la Facultad para terminar esta Tesis; a Ray, por dejarme de huésped en varias ocasiones, y a Eric y Sandy, gracias los quiero mucho.

A la M. V. Z. Beatriz Campeche Arellano, por todo lo que he aprendido de ti, por tu respaldo, así como a Xóchitl, Paty, Susana y Norma, a todas gracias, las quiero.

A Oscurito con botas, Clarito, Puppy, Peggy, Patita, Manchitas, Grandota, Ojo azul, Clarita, Manchita, Chiquita, Pechita, Cachetes, Negrita, Pirata, Pointer, Blanca, Negrita, Pastora, Carita, Gruñis, Manchitas, Bull terrier, Mallinois, Cara negra, Patas Blancas, Grey, White necklace, Ramonka, Dober 1, Dober 2, Güera, Juguetón, Cariñitos, Hocico negro, Sahara, Trompito, Chow, Fina, Sophie, Akita 1, Akita 2, Clin, Larry, Nina, Lilo, Snow, Ivanessa, Never y Ela, y a todos los otros cachorros que contribuyeron para realizar este experimento. Me hubiera gustado darles una mejor vida, de verdad lo siento, pero dadas sus circunstancias, tal vez este haya sido el mejor camino que el destino les pudo ofrecer. Mi agradecimiento eterno hasta el cielo de los perros.

A *Toxocara canis*, un parásito fascinante, que llevo estudiando 9 años, interrumpidamente, en diferentes investigaciones, me encantaría seguir aprendiendo de ti, nos veremos pronto.

DEDICATORIAS:

A Rocío, por vencer todos los obstáculos, los prejuicios, las enfermedades, por salir adelante y nunca dejar de seguir luchando, en las buenas en las malas y en las peores, a ti por ser mi más grande fuente de orgullo y amor. Este es el principio de nuestros sueños.

A Emiliano, desde donde estés, todo este esfuerzo es para ti.

A mi papá y mi mamá, porque este logro es mío, suyo, nuestro.

A mis hermanos, Mariano y Mariana, espero que esto sea fuente de orgullo y motivación para que ustedes alcancen sus propias metas, los quiero.

A mis tíos, Lulú y Pepe, saben todo lo que significa para mí, esto es también para ustedes.

A Guada y Dana, espero estar presente en la realización de sus sueños, así como ustedes han estado en la realización de los míos.

A Iván y Miri, los mejores amigos que la vida me pudo dar.

Y por supuesto a todos los perros del mundo, especialmente a Clinton, Nena, Kisha, Menshi, Phina y a mi Ramona.

ÍNDICE

| | |
|---|-----|
| ÍNDICE..... | I |
| ÍNDICE DE IMÁGENES..... | III |
| ÍNDICE DE CUADROS..... | III |
| ÍNDICE DE GRÁFICOS..... | IV |
| ÍNDICE DE ANEXOS..... | IV |
| | |
| RESUMEN..... | 1 |
| INTRODUCCIÓN..... | 2 |
| | |
| MARCO TEORICO | |
| TOXOCARIOSIS | |
| Epidemiología..... | 4 |
| Morfología..... | 5 |
| Ciclo biológico..... | 6 |
| Patogenia..... | 9 |
| Cuadro clínico..... | 10 |
| Diagnóstico..... | 10 |
| Control y prevención..... | 10 |
| El humano como hospedero de <i>Toxocara canis</i> | 11 |
| Respuesta inmune en la toxocariosis..... | 11 |
| | |
| ANCILOSTOMIASIS | |
| Epidemiología..... | 14 |
| Morfología..... | 15 |
| Ciclo biológico..... | 16 |
| Patogenia..... | 19 |
| Cuadro clínico..... | 19 |
| Inmunidad..... | 21 |
| Diagnóstico..... | 21 |

| | |
|--|----|
| Control y Prevención..... | 21 |
| Zoonosis..... | 22 |
| Ancilostomiasis entérica humana..... | 23 |
| Figura1. Huevo de <i>Toxocara canis</i> | 5 |
| TRATAMIENTO DE LA TOXOCARIASIS Y ANCILOSTOMIASIS..... | 24 |
| | |
| PRINCIPIOS ACTIVOS A EMPLEAR EN EL ESTUDIO | |
| Fenbendazol..... | 26 |
| Pirantel..... | 29 |
| Ivermectina..... | 33 |
| Praciquantel..... | 41 |
| PARASITOSIS MIXTAS Y EFECTIVIDAD DE LA MEDICACIÓN..... | 43 |
| JUSTIFICACIÓN..... | 45 |
| OBJETIVOS..... | 46 |
| | |
| MATERIALES Y MÉTODOS | |
| Material biológico..... | 47 |
| Alojamiento y alimento..... | 47 |
| Material de laboratorio..... | 47 |
| Material misceláneo..... | 47 |
| Producto antiparasitario “Iverkan”..... | 47 |
| | |
| METODOLOGÍA DEL TRABAJO | |
| Metodología..... | 49 |
| Metodología que se siguió para la prueba crítica que se aplicó a cada animal.. | 50 |
| RESULTADOS..... | 52 |
| DISCUSIÓN..... | 56 |
| CONCLUSIONES..... | 67 |
| BIBLIOGRAFÍA..... | 69 |
| ANEXOS..... | 74 |

| | |
|---|----|
| Figura 2. Fase adulta de <i>Toxocara canis</i> | 6 |
| Figura 3. CICLO BIOLÓGICO DE <i>Toxocara canis</i> | 8 |
| Figura 4. Fase adulta de <i>Ancylostoma caninum</i> | 15 |
| Figura 5. Huevo de <i>Ancylostoma caninum</i> | 16 |
| Figura 6. CICLO BIOLÓGICO DE <i>Ancylostoma caninum</i> | 18 |
| Figura 7. Estructura química del Fenbendazol | 26 |
| Figura 8. Mecanismo de acción del Fenbendazol | 27 |
| Figura 9. Estructura química del Pirantel | 30 |
| Figura 10. Mecanismos de acción de antinematódicos que interfieren con el sistema nervioso del parásito. Mecanismo de acción de la Ivermectina y el Pirantel | 31 |
| Figura 11. Estructura química de la Ivermectina | 34 |
| Figura 12. Destino metabólico de la Ivermectina | 37 |

ÍNDICE DE CUADROS

| | |
|--|----|
| Tabla 1. Valores promedio de los 3 conteos de huevos en heces de <i>Toxocara canis</i> y <i>Ancylostoma caninum</i> antes del tratamiento y después del tratamiento en 48 y 24 cachorros respectivamente y porcentaje promedio de eficacia del Pamoato de Pirantel, Fenbendazol, Ivermectina y Praciquantel(Iverkan), en ambos parásitos..... | 54 |
| Tabla 2. Distribución de gusanos detectados a la necropsia en el intestino de los cachorros después del tratamiento con Pamoato de Pirantel, Fenbendazol, Ivermectina y Praciquantel (Iverkan)..... | 54 |
| Tabla 3. Presencia o ausencia de huevos en heces después del tratamiento..... | 54 |
| Tabla 4. Perros libres de huevos en heces y gusanos en el intestino después del tratamiento..... | 55 |
| Tabla 5. Perros libres de huevos en heces, pero con gusanos en el intestino después del tratamiento..... | 55 |

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Valores promedio de huevos de *Toxocara canis* en 48 perros, antes y después del tratamiento con Fenbendazol, Pamoato de Pirantel, Ivermectina y Praciquantel (Iverkan).....53

Gráfico 2. Valores promedio de huevos de *Ancylostoma caninum* en 23 perros, antes y después del tratamiento con Fenbendazol, Pamoato de Pirantel, Ivermectina y Praciquantel (Iverkan).....53

ÍNDICE DE ANEXOS

Tabla 1. Valores de conteos de huevos de *Toxocara canis* en heces de perros, antes y después del tratamiento con Pamoato de Pirantel, Fenbendazol, Ivermectina y Praciquantel (Iverkan) y sus promedios.....74

Tabla 2. Porcentaje de eficacia de Pamoato de Pirantel, Fenbendazol, Ivermectina y Praciquantel (Iverkan) contra *Toxocara canis* en perros.....76

Tabla 3. Valores de conteos de huevos de *Ancylostoma caninum* en heces de perros, antes y después del tratamiento con Pamoato de Pirantel, Fenbendazol, Ivermectina y Praciquantel (Iverkan) y sus promedios.....77

Tabla 4. Porcentaje de eficacia de Pamoato de Pirantel, Fenbendazol, Ivermectina y Praciquantel (Iverkan) contra *Ancylostoma caninum* en perros.....79

Tabla 5. Presencia de huevos en heces después del tratamiento con Pamoato de Pirantel, Fenbendazol, Ivermectina y Praciquantel (Iverkan).....80

RESUMEN

El presente trabajo se realizó para evaluar la eficacia de un producto comercial que tiene como principios activos una combinación de tres antinematódicos y un anticestódico. Los antinematódicos que se incluyen en la combinación son Pamoato de Pirantel, Fenbendazol e Ivermectina; el anticestódico es Praciquantel. Los parásitos usados para la evaluación fueron fases adultas de *Toxocara canis* y *Ancylostoma caninum* en cachorros infestados naturalmente.

El estudio se efectuó bajo un esquema de una prueba crítica de acuerdo con la metodología descrita por Balbuena y León 2004, con 50 cachorros de entre 1.5 y 3 meses de edad, obtenidos de donaciones particulares; evaluándose cada animal con la técnica de flotación y McMaster, realizando 3 exámenes cuantitativos antes de aplicar el tratamiento y 5 exámenes posteriores con intervalos de un día, para determinar la disminución de huevos en las heces después del tratamiento y concluir con la necropsia de los animales para cuantificar los parásitos persistentes.

La eficacia obtenida en la reducción de huevos al final del experimento fue determinada por la suma de datos de los 50 animales de cada grupo usando la ecuación de Wescot y el resultado de estos para Iverkan (Pamoato de Pirantel, Fenbendazol, Ivermectina y Praciquantel), fue de 92.06% contra *Toxocara canis* y del 91.57% contra *Ancylostoma caninum*, con una eficacia general del 91.82%.

Sin embargo, los datos de cuentas de huevos no se tomaron como concluyentes y se contrastaron con los hallazgos de gusanos adultos a la necropsia y se encontró que de 50 animales tratados con Pamoato de Pirantel, Fenbendazol, Ivermectina y Praciquantel, de 48 que tenían *Toxocara canis* hubo una persistencia en 19 y de los 24 con *Ancylostoma caninum* en 3 se encontraron gusanos a la necropsia y en 2 cachorros ambos parásitos, sobreviviendo un promedio de 1.895 gusanos por animal, un 62% de los 50 cachorros libres de parásitos adultos y 24% libres de huevos en heces, lo cual indica que el 76% de los animales continuo parasitado después del tratamiento.

INTRODUCCIÓN

Toxocara canis y *Ancylostoma caninum* son nematodos ubicuos de climas templados y cálidos que comparten al perro como principal hospedero definitivo, en el que su desarrollo se realiza mediante una migración intraorgánica larvaria, que termina en el intestino delgado, donde el gusano adulto se establece, causa diferentes acciones nocivas y se multiplica, produciendo huevos, que se transforman en larvas (fases infectantes) en el medio ambiente, gracias a condiciones ambientales específicas (Guerrant, 2002).

Dada la frecuencia y prevalencia de ambos nematodos en perros y su estrecho contacto con el humano, hacen que éste sea proclive de adquirir sus fases infectantes. Como el humano solamente es un hospedero paraténico y comúnmente no se completa el desarrollo del adulto en su intestino, la larva adquirida realiza migraciones intraorgánicas complejas y se establece en diferentes órganos, dando lugar a síndromes, como el de larva *migrans* visceral, larva *migrans* ocular y larva *migrans* cutánea; causando daños que pueden ser irreversibles. La población de personas más afectadas son los niños, por sus pobres hábitos higiénicos y su gusto por convivir con cachorros.

Considerando la importancia de la parasitosis y su papel zoonótico, se deben tomar en cuenta varias acciones para su prevención. Primero; se debe reducir la cantidad de heces de perros, sobre todo cachorros, que contaminan el medio ambiente y consecuentemente los alimentos. Esto se puede lograr disminuyendo las poblaciones caninas, principalmente las callejeras, con una cultura de dueños responsables y esterilización de machos y hembras. Segundo; el acopio de heces y su disposición de manera sanitaria, para que los huevos no se conviertan en larvas y evitar que los perros defecuen libremente en la calle. Y tercero; eliminar los gusanos de cachorros, hembras y perros adultos, previo diagnóstico coproparasitológico (Schantz, *et al.*, 1979).

Bajo condiciones naturales, los hospederos vertebrados y sus parásitos se controlan mutuamente a través de una interacción compleja. Sin embargo, la domesticación de los animales ha inclinado la balanza a favor de los parásitos. Esto fue controlado con fármacos antiparasitarios que con el paso del tiempo, de su uso indiscriminado e incorrecto, ha sido

insuficiente por el desarrollo de resistencias por parte de los parásitos. Entre los parásitos internos de los animales domésticos, los nematodos son los que manifiestan mayor resistencia. Hay una gran variedad de antinematódicos que actúan en diferentes áreas del metabolismo parasitario, que pueden ser utilizados solos o en combinación para la eliminación de los gusanos adultos (San Andrés, 2007).

Las asociaciones de varios nematocidas para optimizar los tratamientos tienen dos objetivos fundamentales: mejorar la eficacia de la acción farmacológica sobre los nematodos y ampliar el espectro de actividad de un fármaco con otro de espectro complementario. Cuando se trata de mejorar la actividad nematocida, las asociaciones suelen contener dos o más fármacos con mecanismo de acción diferente (Pirantel con Fenbendazol), de esta manera se reduce la dosis de ambos, minimizando los efectos secundarios y mejorando la actividad frente a una infestación por nematodos o bien la asociación de Pirantel con Ivermectina, para controlar o prevenir infestaciones mixtas (intestinales y filarias). La ampliación del espectro nematocida por asociación de fármacos suele dirigirse hacia otros helmintos, como céstodos (Praciquantel con Pirantel y Febantel, Niclosamida con Bencimidazoles, con Levamisol o con Pirantel) (San Andrés, 2007).

No obstante, si bien se ha avanzado notablemente en la lucha contra las parasitosis, aún queda mucho por hacer; desde la mejora en los sistemas de aplicación de fármacos, su empleo racional, el conocimiento de los sistemas de generación de resistencia, la mejora genética y de las condiciones de manejo, etc. Si se logran coordinar estos factores se podrá disminuir la incidencia de resistencias y fracasos terapéuticos, ganar la inocuidad en los tratamientos y en conjunto, mejorar la salud pública y animal (San Andrés, 2007).

El presente trabajo se basa en la utilización de una combinación de antiparasitarios, para eliminar adultos de *Toxocara canis* y *Ancylostoma caninum* en cachorros con infestación natural, utilizando un producto con una combinación de antiparasitarios.

TOXOCARIOSIS

La toxocariosis (toxocariasis) en perros es una infestación parasitaria debida a la presencia y acción del parásito *Toxocara canis*, nematodo de la familia Ascarididae. Su fase adulta se localiza en el intestino delgado de perros jóvenes y otros canideos como lobos y zorros. Sus estados larvarios junto con otros géneros como *Toxocara cati*, *Strongyloides* sp., *Toxascaris leonina*, *Ancylostoma caninum*, *Ancylostoma braziliense*, *Spirometra* y *Alaria* (mesocercaria), *Anisakis simplex*, *Capillaria* sp., *Trichuris* sp., *Baylisascaris*, *Gnathostoma*, *Gongylonema*, *Lagochilascaris*, *Dirofilaria*, entre otros, causan una reacción inflamatoria que resulta en el síndrome de larva *migrans* en varios animales y el hombre (Acha, *et al.*, 2003; Bowman, 2004; Cordero, *et al.*, 1999; Domínguez, *et al.*, 2002; Gallego, 1998; Gutiérrez, 2000; Kassai, 2002; Martínez, 2004; Quiroz, 2002; Urquhart, *et al.*, 2001).

EPIDEMIOLOGÍA

La toxocariosis está ampliamente distribuida en todo el mundo, con una prevalencia que en México, Argentina, Brasil, Chile, Colombia y Perú varía entre 7- 53%. Ocurre en los climas tropicales y cálidos, de hecho en cualquier lugar en el que los perros sean apreciados como mascotas, con una alta prevalencia en áreas tropicales húmedas; está ausente en la fría región del Ártico y tiene una baja prevalencia en las áreas áridas o semiáridas de las regiones desérticas. Estudios de prevalencia de *Toxocara canis* en perros se han llevado a cabo en la mayoría de los países y han mostrado un amplio rango en los índices de infección, de un 5 hasta más del 90%; con una alta incidencia de formas adultas en cachorros menores de doce semanas (10-100%), y baja en perros adultos (10-15%), debido sobre todo a la eficiencia de la transmisión prenatal. La infección humana por *Toxocara* casi siempre ocurre donde hay poblaciones de perros infectados, pero los estudios seroepidemiológicos demuestran grandes diferencias de prevalencia en humanos según las poblaciones estudiadas (Castillo, *et al.*, 1999; Cordero, *et al.*, 1999; Guerrant, *et al.*, 2002; Martínez, 2004; Palmer, *et al.*, 1998; Quiroz, 2002; Taylor, *et al.* 1997; Urquhart, *et al.*, 2001).

La amplia distribución y alta densidad de infección con *Toxocara canis* depende esencialmente de tres factores: Primero, las hembras son extremadamente prolíficas, ya que

una infección ligera con *Toxocara canis* produce 10 000 huevos por gramo de heces y un perro elimina un promedio de 136 g de heces por día. Esto significa que cada perro ligeramente infectado contribuye diariamente a la contaminación ambiental con casi 1.4 millones de huevos de *Toxocara canis*. Segundo, los huevos son altamente resistentes a climas extremos y pueden sobrevivir por años en el suelo. Tercero hay un constante reservorio de infección en los tejidos somáticos de la perra y las larvas en estos sitios no son susceptibles a la mayoría de los antihelmínticos (Barriga, 1988; Taylor, *et al.*, 1997).

La contaminación ambiental con los huevos de *Toxocara canis* está ampliamente extendida teniendo los perros callejeros, un papel en la epidemiología, porque son capaces de contaminar su medio ambiente local, más que un perro “de casa” y a través de esto infectar gente. Los huevos con potencial infectante, son omnipresentes en la tierra y comúnmente encontrados en lugares públicos donde los niños juegan. Lombrices, pequeños mamíferos, aves e insectos (cucarachas), juegan un papel importante en el mantenimiento y distribución de huevos de *Toxocara canis* (Guerrant, *et al.*, 2002; Hoffman, *et al.*, 2000; Long, 2008; Sasmal, 2008; Worley, *et al.*, 1984).

MORFOLOGÍA

Los huevos de *Toxocara canis* son esféricos, de 75-95 μm de diámetro, su centro es color marrón, cuyo contenido ocupa prácticamente todo su espacio interior. La cubierta externa es gruesa, con varias capas concéntricas y finas foseas que le dan su apariencia característica (Bowman, 2004; Cordero *et al.*, 1999; Gallego, 1998; Hendrix, 1999; Kassai, 2002; Lapage, 1971; Quiroz, 2002).

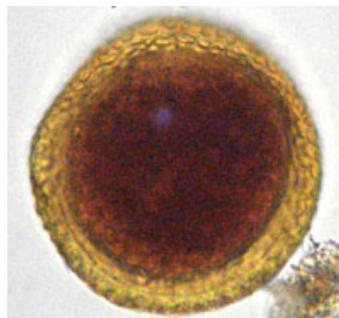


Fig. 1. Huevo de *Toxocara canis*. Huevo sin embrionar donde se aprecia su centro color marrón y la cubierta externa gruesa y finas foseas (Quiroz, 2002).

Las fases adultas del nematodo son blanquecinas, los machos miden 4-10 cm y las hembras 5-18 cm de largo. La cabeza del adulto presenta alas cervicales a lo largo de sus lados, que miden 2.5x0.2 mm lo que le confiere forma de lanza. La boca está rodeada por tres labios grandes, sin cápsula bucal y el esófago tiene forma de bulbo. La cola del macho tiene un apéndice terminal digitiforme estrecho y alas caudales. Los órganos genitales de la hembra están extendidos anterior y posteriormente a la región vulvar (Acha, *et al.*, 2003; Bowman, 2004; Cordero, *et al.*, 1999; Gallego, 1998; Hendrix, 1999; Kassai, 2002; Lapage, 1971; Quiroz, 2002; Taylor, *et al.*, 1997).

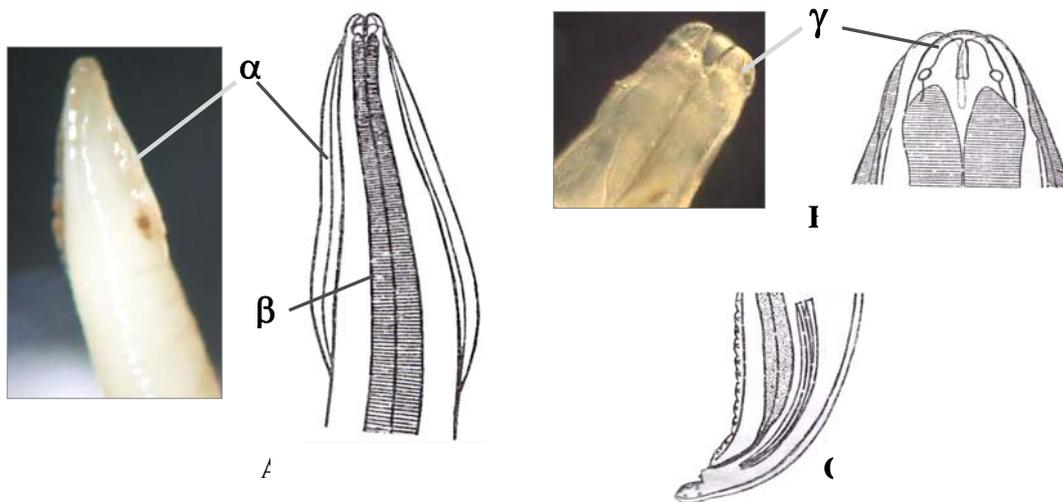


Fig. 2. *Toxocara canis*: **A.** Vista lateral del extremo anterior, mostrando las alas cervicales (α) y el esófago (β). **B.** Vista dorsal del extremo anterior, mostrando los labios (γ), los cuales algunas veces tienen protuberancias dentígeras. **C.** Vista lateral del extremo posterior del macho, en el cual se observan su forma característica y las espículas aladas. Tiene alrededor de 20 pares de papilas preanales, un par de papilas dobles al frente a la cola y cinco pares de papilas en la cola cónica; existen alas caudales (Modificado de Lapage, 1971).

CICLO BIOLÓGICO

Las hembras del nematodo en el intestino delgado, depositan huevos sin embrionar, que salen en las heces, se dispersan y contaminan el medio donde vive. Para desarrollarse y convertirse en la fase infectante (larva 2), necesitan condiciones medioambientales favorables con humedad, temperatura y tensión de oxígeno propicias (Cordero, *et al.*, 1999; Martínez, 2004).

En perros menores de 12 semanas hay una migración ascaroide típica, en la que los huevos larvados ingeridos van al tracto digestivo, eclosionan y las larvas penetran la mucosa y traspasan la pared intestinal, ahí migran a los vasos mesentéricos, pasan a circulación y vía

porta llegan a hígado, donde algunas son retenidas por las reacciones inflamatorias que provocan; otras lo atraviesan y llegan a la vena hepática. Migran por la vena cava posterior al corazón derecho y son transportados a la arteria pulmonar, llegando a pulmones, atraviesan los alvéolos y se asientan en el parénquima donde mudan a larva 3, ésta asciende por el árbol bronquial a la tráquea y faringe donde son deglutidas. Su desarrollo continúa en estómago e intestino delgado, donde ocurren las mudas al 4° y 5° estadio larvario, alcanzando el estado adulto y la ulterior eliminación de huevos en heces. Si el hospedador es paraténico, la larva es más propensa a permanecer en circulación que salir al alveolo y retornará al corazón por las venas pulmonares e irá a diferentes órganos por circulación sistémica (Bowman, 2004; Cordero, *et al.*, 1999; Martínez, 2004).

Las fases larvarias de *Toxocara canis* que entran accidentalmente en hospederos diferentes a los naturales y realizan migraciones intraorgánicas complejas en hígado, cerebro, corazón, riñones, pulmones, músculo esquelético y ojo, no presentan ningún tipo de desarrollo, eventualmente se encapsulan, entran en estado de dormancia y forman un granuloma eosinofílico en estos tejidos. Los hospederos paraténicos (perros adultos, roedores, ovejas, cerdos, monos, gallinas, palomas, codornices y humanos), no son indispensables para que se complete el ciclo biológico del parásito pero facilitan la infección del perro ya que las larvas pueden pasar a través de ellos ya sea por canibalismo o depredación. Cuando un hospedero paraténico llega a ser ingerido por perros dan origen casi siempre a fases adultas (Bowman, 2004; Cordero, *et al.*, 1999; Gallego, 1998; Gutiérrez, 2000; Kassai, 2002; Martínez, 2004; Quiroz, 2002; Urquhart, *et al.*, 2001).

Los perros adultos (especialmente las perras) son regularmente hospederos paraténicos o terminales. Los machos tienen relevancia epidemiológica escasa o nula, contrario a las hembras, que mantienen enquistadas en su cuerpo larvas 2 y durante la gestación son reactivadas y movilizadas, pasan al hígado o pulmones del feto a través de la placenta o bien, salen en el calostro o la leche y son ingeridas por los cachorros; en ambos casos migran siguiendo el modelo ascaroide hasta la maduración a adultos. Las poblaciones de perros afectadas por la infestación con vermes, son los perros con dueño, los que una comunidad adopta y los callejeros, siendo éstos últimos los principales responsables de la

dispersión de la enfermedad (Bowman, 2004; Cordero, *et al.*, 1999; Gallego, 1998; Kassai, 2002; Martínez, 2004; Urquhart, *et al.*, 2001).

El periodo de prepatencia va de 16-35 días y depende de la forma de transmisión. La transmisión horizontal directa es vía oral por la ingestión de huevos con larvas 2 en alimento o agua; indirecta por la ingestión de hospederos paraténicos o parte de ellos con larvas 2 enquistadas. La transmisión vertical es transplacentaria y/o transmamaria, lo que explica la alta frecuencia de vermes en cachorros recién nacidos (Bowman, 2004; Cordero *et al.*, 1999; Gallego, 1998; Hendrix, 1999; Kassai, 2002; Martínez, 2004; Urquhart, *et al.*, 2001).

CICLO BIOLÓGICO DE *Toxocara canis*

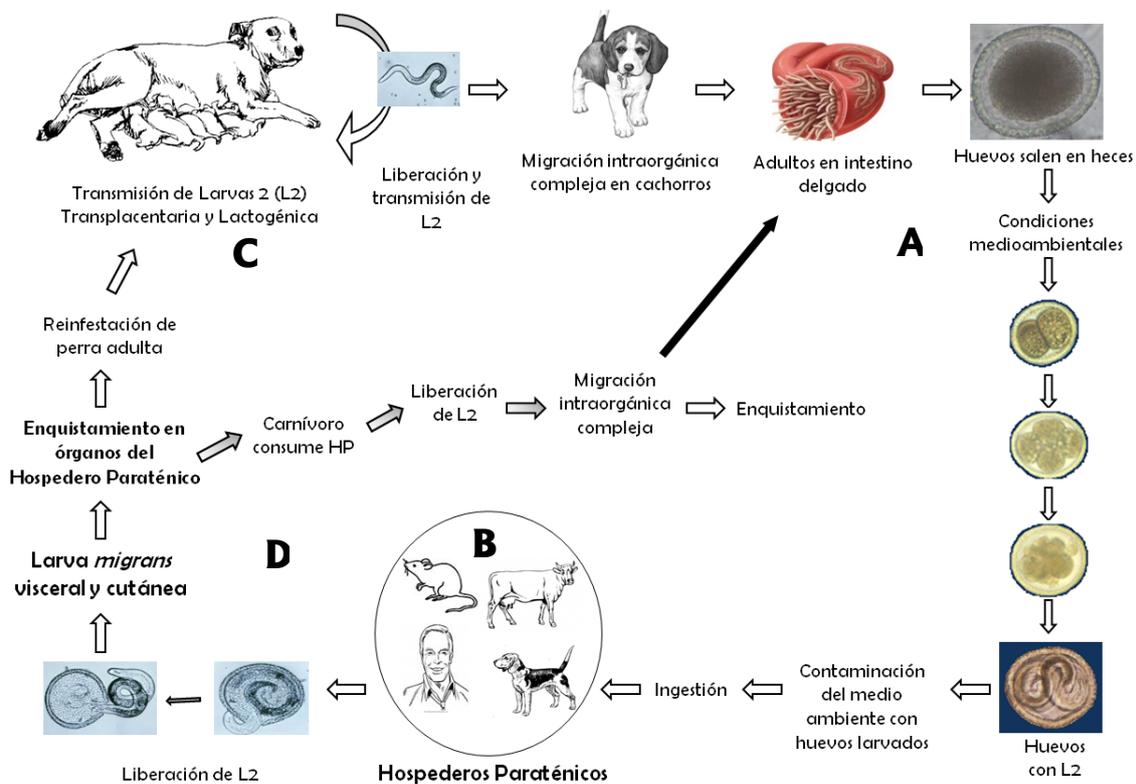


Fig. 3. CICLO BIOLÓGICO DE *Toxocara canis*. **A.** Los nematodos adultos en el intestino delgado depositan huevos sin embrionar, que salen en heces; en el medio ambiente se convierten en larvas 2 (fases infectantes). **B.** Si un hospedero paraténico ingiere las larvas, se liberan en intestino y realizan migraciones intraorgánicas, posteriormente se enquistan en diferentes órganos. **C.** Si la ingestión de larvas es por una perra adulta, éstas se enquistan y en la gestación y lactación, migran a la placenta y glándula mamaria, transmitiéndolas a los cachorros. **D.** Si un carnívoro consume un hospedero paraténico las larvas se liberan en su intestino, migran por diferentes órganos y se pueden enquistar o terminar su crecimiento en intestino hasta ser adultos (Ruiz, 2011).

PATOGENIA

En la evolución de la enfermedad tenemos dos fases, la que tiene lugar en el intestino desempeñada por el parásito adulto y la fase intraorgánica, llevada a cabo por las larvas. El adulto en el intestino delgado ejerce una acción quimófaga importante en la luz intestinal. Además provocan el síndrome de pérdida proteica por inducir hiperplasia del epitelio intestinal, disminución de la dimensión de las vellosidades y aumento de la permeabilidad de la mucosa, aunados a la hipoproteinemia causada por la acción expoliatriz quimófaga selectiva del parásito. Ocasionalmente producen obstrucciones intestinales. Si el organismo tiene deficiencias nutricionales graves, las compensa obteniendo nutrientes de la grasa corporal y proteínas musculares, pero cuando ya no le es posible, la hipoalbuminemia provoca la salida de líquidos al intersticio provocando ascitis, que junto con la presencia de vermes y la hipertrofia intestinal provocan un aumento del volumen abdominal. Estas alteraciones son proporcionales a la cantidad de gusanos presentes (Cordero, *et al.*, 1999; Kassai, 2002; Martínez, 2004; Quiroz, 2002).

Las larvas ejercen una acción traumática al migrar, destruyen y digieren tejidos con sus productos de secreción-excreción, provocan la ruptura de vasos sanguíneos, causan severas hemorragias y una violenta respuesta inmune con formación de una lesión granulomatosa con participación de polimorfonucleares (neutrófilos y eosinófilos), histiocitos, linfocitos y tejido fibroso; a ésta lesión le sigue un proceso de reparación y depósito de material cicatrizal. A excepción del hígado, que tiene gran capacidad de reparación y regeneración, las lesiones producen la pérdida de la función en la zona afectada y se pueden complicar con procesos bacterianos. Las larvas también generan reacciones a cuerpo extraño de manera temporal en los pasajes respiratorios. Además ejercen una acción expoliatriz hematófaga e histófaga de líquidos tisulares. La eliminación de mudas, líquidos de mudas y antígenos de secreción-excreción (TES), de las larvas, inducen la respuesta inmune, los efectos anafilácticos y alérgicos. Esta inmunidad se manifiesta por la expulsión de nematodos adultos y la protección parcial a su establecimiento posterior (Cordero, *et al.*, 1999; Guerrant, 2002; Martínez, 2004; Quiroz, 2002).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la toxocariasis dependen del número de huevos larvados ingeridos, de la localización anatómica de las larvas, de la inmunidad del hospedador y de otros factores poco conocidos. Las manifestaciones en infestaciones leves o moderadas pueden ser subclínicas, pero con eosinofilia, sobre todo en la migración intraorgánica. En infestaciones severas en cachorros, es evidente la disnea y/o taquipnea, tos, flujo nasal, problemas neumónicos con complicaciones bacterianas, además de la emisión de heces blandas a veces diarreicas, con mucosidad y sangrado intermitente, dilatación abdominal y eliminación de nematodos en heces o vómito. Al inicio el perro come abundantemente, posteriormente pierde el apetito, presenta pelo hirsuto, desnutrición y emaciación, retraso en su crecimiento y anemia. Los signos por la migración de las larvas no siempre son claros (Bowman, 2004; Cordero, *et al.*, 1999; Guerrant, *et al.*, 2002; Kassai, 2002; Martínez, 2004; Urquhart, *et al.*, 2001).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en la demostración de huevos en heces de perros con pruebas como Flotación o Faust, y/o la presencia de vermes en heces o vómito. Pruebas como ELISA (Ensayo Inmunoabsorbente de Enzima Ligada), la inmunofluorescencia y la detección de TES se utilizan para confirmar el diagnóstico (Cordero, *et al.*, 1999; Urquhart, *et al.*, 2001).

CONTROL Y PREVENCIÓN

El control y la prevención de la enfermedad están basados en eliminar las fuentes de infección, realizando la limpieza de lugares que frecuentan los cachorros, recogiendo sus heces, lavando con jabón y agua corriente y si es posible exponer a los rayos solares, ya que desinfectantes de uso común no sirven para inactivar las larvas. Impedir que espacios públicos se contaminen con heces caninas; realizar exámenes coproparasitológicos en cachorros, desparasitarlos y a las perras antes durante o después de la gestación para disminuir o eliminar la transmisión. Otro punto en la prevención es informar a la población de la importancia de la enfermedad (Bowman, 2004; Cordero, *et al.*, 1999; Kassai, 2002; Urquhart, *et al.*, 2001).

EL HUMANO COMO HOSPEDERO DE *Toxocara canis*

La paratenesis ocurre cuando las fases infectantes de nematodos, entran accidentalmente a otros hospedadores diferentes a sus hospedadores naturales. En estos hospedadores no naturales las larvas migran a través de los tejidos sin desarrollarse, encapsulándose y manteniéndose viables por tiempo indefinido. La migración de estas larvas produce una inflamación que resulta en un síndrome de larva *migrans*. Por depredación y canibalismo la larva puede pasar a través de una serie de hospederos paraténicos en los que no se desarrolla a adulto, y para que se complete el ciclo biológico, tiene que ser consumido por un hospedero intermediario que puede ser ingerido por un hospedero definitivo y en el que el ciclo continúe con el modelo ascaroide (Gutiérrez, 2000).

Los humanos son hospederos de las larvas de *Toxocara canis*, por lo que la maduración en el intestino a fases adultas no suele ocurrir, y las larvas se quedan enquistadas en diferentes tejidos, (síndrome de larva *migrans*), del cual se pueden distinguir varias formas clínicas que dependen de la localización de las larvas, su número, reinfecciones y la respuesta inmune del hospedador. Éstas son el síndrome de larva *migrans* visceral (eosinofilia tropical o síndrome de Loeffler), el de larva *migrans* ocular y la toxocariosis encubierta. La enfermedad puede afectar a humanos de diferente sexo y edad, en éstos las manifestaciones clínicas son variables y dependen del número de huevos infectantes ingeridos, cantidad de larvas migrantes, tejido u órgano afectado, frecuencia de reinfecciones y respuesta inmunológica inducida por el hospedador. La condicionante para que el humano se infecte es que ingiera huevos larvados del parásito, siendo los niños de 3-5 años la población de más riesgo debido a sus hábitos de juego, a la ingestión de tierra (pica, geofagia) y a su contacto estrecho y poco higiénico con los perros (Bowman, 2004; Cordero, *et al.*, 1999; Del Valle, *et al.*, 2002; Gallego, 1998; Gutiérrez, 2000; Hendrix, 1999; Kassai, 2002; Martínez, 2004; Quiroz, 2002; Urquhart, *et al.*, 2001; Worley, *et al.*, 1984).

El síndrome de larva *migrans* visceral (LMV), es una enfermedad común en niños de 1-4 años de edad, que tienen pica e ingieren tierra o arena contaminada con huevos larvados de *Toxocara canis*, por lo que está asociada a la ingestión de una gran cantidad de fases infectantes. En éstos niños la infección es casi siempre autolimitante, raramente letal y caracterizada por eosinofilia (del 20% al 90%, pudiendo mantenerse por años, incluso post-

tratamiento), hipergamaglobulinemia e incremento del nivel de IgE, hepato y esplenomegalia, alteraciones respiratorias, estornudos, bronquiolitis, manifestaciones asmáticas, neumonía eosinofílica recurrente (síndrome de Loeffler), alteraciones digestivas, dolor abdominal, anorexia, fiebre, cefalea, alteraciones neurológicas, miocarditis y hasta la muerte. El promedio de edad de niños en los que ocurre la larva *migrans* ocular (LMO) es de 7.5 años, ocurre al azar, cuando las larvas invaden el ojo y forman un granuloma y usualmente es causada por no más de una sola larva. Es aparente que pacientes con LMV, tienen altos títulos de anticuerpos anti-*Toxocara canis* más de los que presentan los que tienen LMO, aunque títulos altos han sido encontrados en pocos casos en los cuales ambos síndromes están presentes, que raramente se presentan simultáneamente (Bowman, 2004; Cordero, *et al.*, 1999; Del Valle, *et al.*, 2002; Glickman, *et al.*, 1981; Gutiérrez, 2000; Hendrix, 1999; Kassai, 2002; Martínez, 2004; Sapunar, *et al.*, 1999; Schmid, *et al.*, 2000; Urquhart, *et al.*, 2001; Worley, *et al.*, 1984).

Altos títulos de anticuerpos contra *Toxocara canis* fueron encontrados mas frecuentemente en niños negros, niños con padres con poca educación, niños que tienen cachorros y en niños con historia de pica. Ha habido el reporte de casos de personas con síntomas neurológicos agudos que murieron en quienes fueron encontradas numerosas larvas de *Toxocara canis* en el cerebro, además de casos de niños con epilepsia y evidencia serológica de una infección antigua por *T. canis* y otros casos de niños asmáticos con anticuerpos Ig E específicos contra *Toxocara canis* (Glickman, *et al.*, 1981; Schmid, *et al.*, 2000; Worley, *et al.*, 1984).

El diagnóstico clínico de la infección en humanos suele ser poco específico por los síntomas similares a otras patologías. La prueba de ELISA (Ensayo Inmunoabsorbente de Enzima Ligada) se utiliza habitualmente para detectar anticuerpos específicos (Jaquier, *et al.*, 1991), mientras que la detección de anticuerpos contra proteínas específicas mediante la metodología de Western Blot, permite certificar el diagnóstico en muestras de suero para eliminar reacciones cruzadas, siendo el análisis confirmatorio (Magnaval, *et al.*, 1991). Se ha desarrollado un kit diagnóstico para la detección de anticuerpos contra antígenos de excreción y secreción de *Toxocara canis* (*Toxocara* CHECK; Akao, *et al.*, 1997); con una buena

correlación en el diagnóstico serológico de la toxocariasis comparada con datos emitidos por la prueba de ELISA, inmunoblot y doble difusión en gel. El tratamiento de la toxocariasis es complicado porque la historia natural de la infección es hacia la curación espontánea, porque la evaluación parasitológica directa es difícil y porque se han realizado pocos estudios controlados. El Albendazol, 10 mg/kg/día durante 5 días, demostró un moderado efecto en los síndromes de larva *migrans* en comparación con el Tiabendazol. El Mebendazol 20-25 mg/kg/día durante 21 días, ha tenido también un efecto beneficioso en los síntomas clínicos y en los títulos anti-*Toxocara*. No se dispone de ningún tratamiento con eficacia comprobada, pero en el caso de larva *migrans* ocular, la cirugía está indicada cuando se ha desprendido la retina por ruptura de las bandas de tracción fibrosas. La fotocoagulación con láser se ha utilizado con éxito en los casos en los que la larva se puede visualizar directamente (Akao, *et al.*, 1997; Cordero, *et al.*, 1999; Guerrant, *et al.*, 2002; Jaquier, *et al.*, 1991; Kassai, 2002, López, 2005; Magnaval, *et al.*, 1991; Urquhart, *et al.*, 2001).

La prevención del síndrome de larva *migrans* por *Toxocara canis*, radica en el control y reducción del número de perros sin dueño, descuidados o ferales; prevenir la contaminación de lugares públicos con heces caninas y excluir a los perros de los parques y lugares para niños, modificar el comportamiento a través de la educación para encaminar un cambio cultural y social en la recolección y manejo de heces de perros por parte de los dueños; impulsar el desarrollo de leyes y promover el concepto social de propietario responsable; educar al público, particularmente a los dueños de mascotas en los riesgos relacionados con la zoonosis y por último eliminar los nematodos de los perros con tratamientos y dosis apropiadas (Mcpherson, 2005; Schantz, *et al.*, 1979).

RESPUESTA INMUNE EN LA TOXOCARIOSIS

Los helmintos son parásitos de gran tamaño, multicelulares, no fagocitables, lo que les permite sobrevivir largos periodos sin abandonar su hospedero, o bien pueden escapar del reconocimiento inmunitario con el recambio de material expuesto en el glucocálix (Rabinovich, 2004).

Los antígenos de excreciones y secreciones (TES), son glucoproteínas de pesos moleculares diversos producidas por la larva 2 de *Toxocara*; forman parte de su envoltura

externa, actuando como antígenos reconocidos por el hospedador y funcionan como una barrera protectora aislante con capacidad inmunoevasora. Cuando interactúan con granulocitos o anticuerpos, se desprenden de la larva, quien los produce y recambia. Están constituidos por mucinas tipo C, fosfatidiletanolamina y/o lectinas (Martínez, 2004).

Los TES activan a los linfocitos T2 CD4+ tipo 2 (Th2) que producen interleucinas (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-3), éstas estimulan a los linfocitos B para que produzcan inmunoglobulinas como la Ig E. Esta inmunoglobulina opsoniza las larvas, para que los eosinófilos activados puedan unírseles, dándose la activación y liberación de mediadores citotóxicos con aumento de oxígeno tóxico y leucotrienos (Martínez, 2004).

La respuesta inmune en el hospedero genera un desgaste, daña sus tejidos por la respuesta inflamatoria sostenida y la liberación de enzimas pero no destruye la larva, que evade la respuesta inmune con la regeneración constante de TES (Martínez, 2004).

ANCILOSTOMIASIS

La ancilostomiasis, es un proceso parasitario relativamente frecuente en los carnívoros domésticos (perros) y silvestres (zorro, coyote, lobo), causado por nematodos hematófagos de la familia *Ancylostomatidae*, localizados en el intestino delgado del hospedador definitivo (Cordero, *et al.*, 1999; Domínguez, *et al.*, 2002; Georgi, 1990; Kassai, 2002; Levine, 1990).

EPIDEMIOLOGÍA

Ancylostoma caninum es un nematodo cosmopolita, que se encuentra más en regiones tropicales y subtropicales que en templadas y frías. En zonas templadas puede ser más común al final de la primavera, en verano y comienzos del otoño particularmente cuando hay lluvia, que favorece el desarrollo de las fases infestantes dependiendo de la región (Cordero, *et al.*, 1999; Georgi, 1990; Urquhart, *et al.*, 2001).

Afecta a perros de campo más que a urbanos, tal vez por deficiencias nutricionales, pero está asociada a animales que viven en espacios reducidos con suciedad y humedad en los suelos. Los perros menores a un año tienen mayor riesgo de adquirir la enfermedad, siendo más susceptibles los cachorros lactantes mal alimentados criados en grupo o perreras. Son importantes las asociaciones que frecuentemente se presentan con *Toxocara* y *Trichuris* (Cordero, *et al.*, 1999; Urquhart, *et al.*, 2001).

MORFOLOGÍA

Los gusanos adultos, miden de 1-2 cm de largo y son de color gris rojizo, tienen una cápsula bucal en forma de embudo, grande y profunda, con 3 pares de dientes o placas cortantes de quitina en su margen ventral, 2 dientes dorsales en el fondo y dos ventrolaterales. Reciben el nombre de *Ancylostoma* (del griego *ankylos*, gancho y *stoma*, boca), porque en su extremo anterior presentan una curvatura en sentido dorsal. En la hembra el útero y los ovarios forman numerosas espirales transversales dentro del cuerpo y la vulva se encuentra en la unión del segundo y el último tercio del cuerpo. La bursa del macho está bien desarrollada y sus espículas iguales miden de 700-960 μm de longitud (Cordero, *et al.*, 1999; Foreyt, 1997; Kassai, 2002; Lapage, 1971; Levine, 1990; Urquhart, *et al.*, 2001).

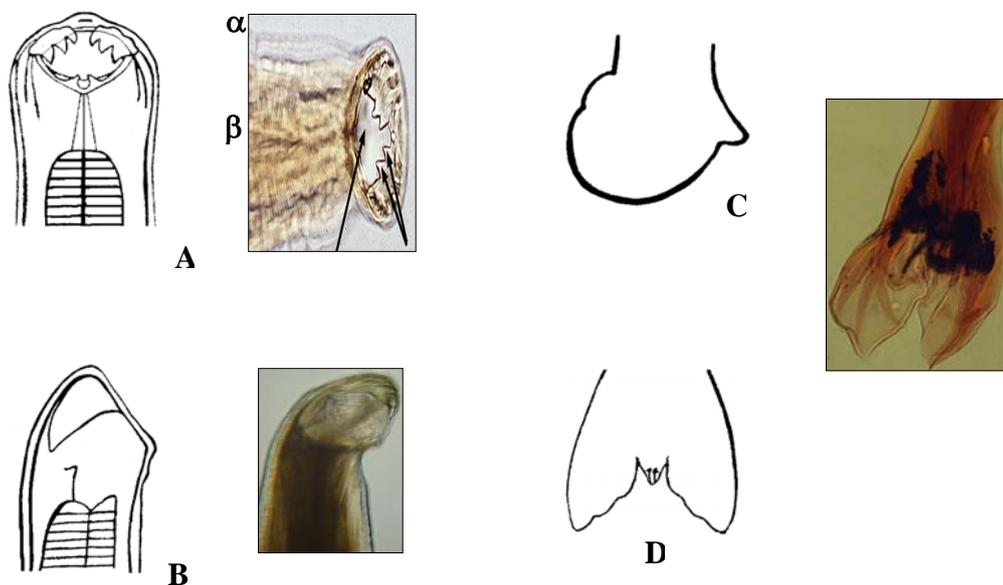


Fig. 4. *Ancylostoma caninum*: **A.** Vista dorsal del extremo anterior; α . dientes, β . cápsula bucal. **B.** Vista lateral del extremo anterior. **C.** Vista lateral de la bolsa copulatrix en el macho. **D.** Vista dorsal de la bolsa copulatrix (Modificado de Levine, 1990).

Los huevos miden de 53-69x36-53 μm , están rodeados por dos finas paredes transparentes y contienen de 6-8 blastómeros en su interior, cuando salen en las heces (Cordero, *et al.*, 1999; Kassai, 2002; Lapage, 1971).



Fig. 5. Huevo de *Ancylostoma caninum*, en el que se observa la presencia de los blastómeros característicos.

CICLO BIOLÓGICO

El ciclo biológico es directo y comienza cuando la hembra adulta produce huevos (de 7,700 a 28,000 al día), siendo la eliminación de éstos inversamente proporcional a la carga parasitaria. Los huevos pasan con las heces al medio ambiente, donde en condiciones adecuadas de temperatura, humedad y oxigenación, dan lugar al desarrollo del primer estadio larvario rhabditiforme (L1), en aproximadamente 24-36 horas. Esta L1 eclosiona y en 2-8 días se desarrolla la segunda larva (L2), ambas se alimentan de bacterias. La L2 da origen a la larva 3 (L3), que mide 630 μm es muy activa e infectante; cuando sale de las heces asciende serpenteando sobre los vegetales. En el desarrollo de las larvas son importantes aspectos como la temperatura: a 20-25° C las larvas 3 tardan una semana para desarrollarse, pero a temperaturas bajas el desarrollo es más lento, arriba del óptimo (30°) el desarrollo es muy rápido y el estadio infectivo puede ser alcanzado en 48 horas a 37°C, mientras que a menos de 15° C o a más de 37° C el desarrollo se detiene. Pueden sobrevivir varias semanas si hay suficiente humedad y temperatura adecuada, pero resisten poco las temperaturas extremas (Cordero, *et al.*, 1999; Kassai, 2002; Georgi, 1990; Levine, 1990).

Ancylostoma caninum tiene diferentes vías de entrada al hospedador, la oral, la percutánea, la transmamaria y la transplacentaria. Si la L3 es ingerida, puede pasar a las glándulas gástricas o a las glándulas de Lieberkühn en intestino delgado donde puede permanecer por días, posteriormente va a la luz del intestino, realiza dos mudas y se convierte en adulto. Otra opción es que en la cavidad bucal, la larva, puede atravesar la mucosa y llegar

la circulación sistémica, alcanzar los pulmones y realizar una migración traqueal al intestino. También puede haber una penetración percutánea, en la que la larva que atraviesa la piel llega a la circulación sanguínea, pasando a los pulmones y en los bronquios muda a larva 4, después se dirige a tráquea y es transportada con el moco bronquial que es deglutido, llegando al intestino delgado donde se convierte en adulto. Si la larva penetra vía cutánea en un hospedador no habitual o un perro mayor de 3 meses de edad, ésta llega a la circulación, comienza una migración somática y las larvas se quedan enquistadas en tejido subcutáneo, músculos y diferentes órganos, donde se quedan aletargados durante más de 240 días. Esta larva 3 inhibida en músculos de perras y perros adultos puede reiniciar su migración meses o años mas tarde para madurar en el intestino y convertirse en adulto (Cordero, *et al.*, 1999; Kassai, 2002; Levine, 1990; Urquhart, *et al.*, 2001).

En las perras gestantes ocurre una reactivación de larvas somáticas enquistadas, que pasan a los cachorros a través de la placenta o leche en las tres primeras semanas de lactación, siendo la primera la más importante. Las larvas pueden permanecer en los músculos por meses y seguir liberándose hasta 3 gestaciones seguidas sin reinfección. Se ha visto que los estrógenos estimulan la reactivación de las larvas retenidas. Experimentalmente se ha inducido una efusión de larvas en la leche de las perras lactantes al tratarlas con estradiol y progesterona. Tal vez esta sea una manera de combinar una terapia hormonal y antihelmíntica efectiva para atacar la carga somática. Factores como estrés, enfermedades concomitantes o tratamientos (corticosteroides), contribuyen a que las larvas somáticas reanuden su migración y colonicen el intestino delgado de animal macho o hembra, varios meses después de la infección. Cuando nace el cachorro se reanuda el crecimiento de la larva, pudiéndolo matar en un periodo de 25 días posparto. En la infección lactogénica la enfermedad puede afectar a cachorros lactantes criados en un ambiente limpio y a una perra que ha podido ser tratada recientemente con antihelmínticos y con recuentos negativos de huevos en heces (Cordero, *et al.*, 1999; Georgi, 1990; Lapage, 1971; Urquhart, *et al.*, 2001).

En infecciones experimentales las larvas 3 expuestas a frío antes de la administración oral, pueden permanecer inhibidas en la mucosa del intestino durante semanas o meses. Se piensa que estas larvas pueden reanudar su desarrollo si la población de vermes adultos se

elimina por la acción de fármacos antihelmínticos o en situaciones de estrés como la lactancia (Cordero, *et al.*, 1999; Georgi, 1990; Urquhart, *et al.*, 2001).

La eliminación de huevos comienza a la segunda o tercera semana después de la infestación oral y de la cuarta a la quinta semana cuando la entrada es percutánea. La vida media de los vermes adultos es de 6 meses y va de meses a 2 años. En promedio el ciclo biológico dura 35 días (Cordero, *et al.*, 1999; Lapage, 1971; Levine, 1990).

Facilitan la entrada percutánea los suelos de vegetación o tierra, porosos, húmedos o con grietas y mala higiene, porque en condiciones favorables las larvas pueden sobrevivir más de 6 semanas, y en superficies secas expuestas al sol mueren (Kassai, 2002).

CICLO BIOLÓGICO DE *Ancylostoma caninum*

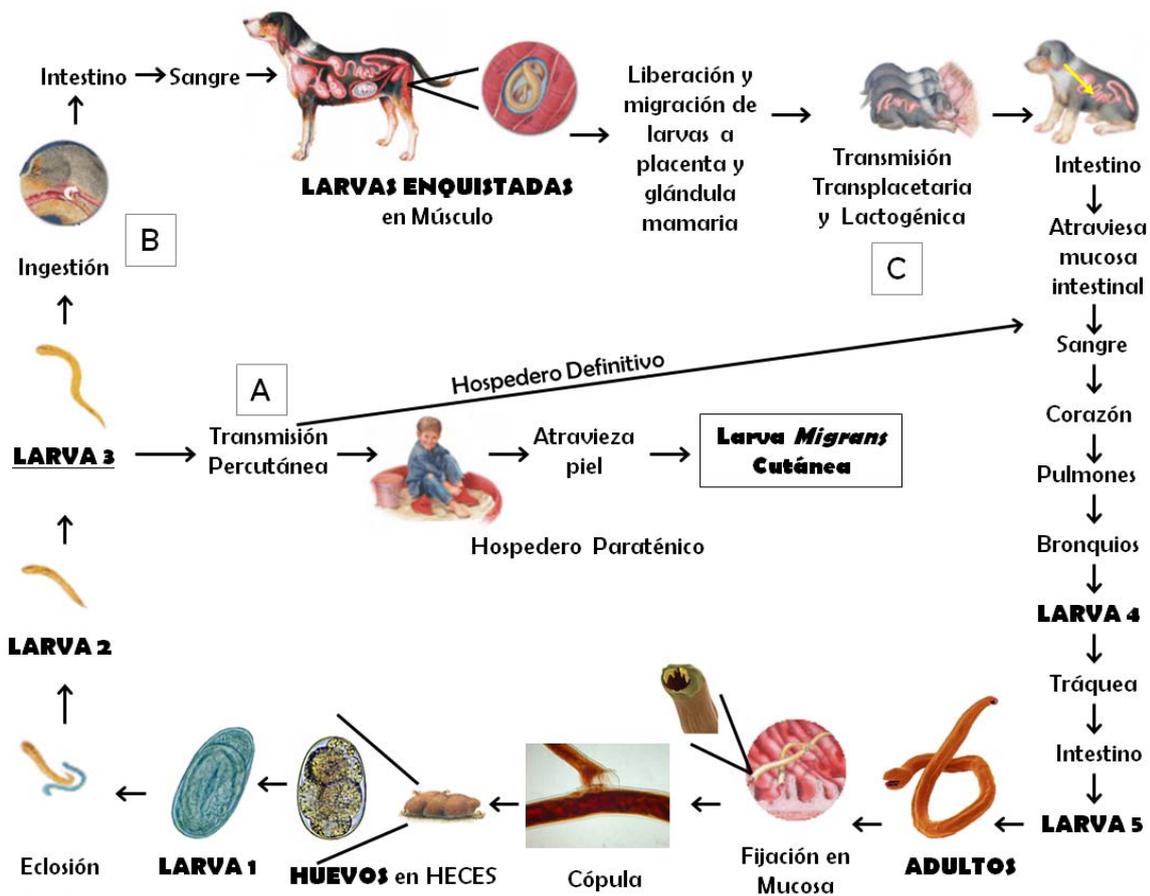


Fig. 6. CICLO BIOLÓGICO DE *Ancylostoma caninum*. La Ancilostomiasis tiene tres vías de entrada al hospedador; la percutánea (A), la oral (B) y la transplacentaria ó lactogénica (C) (Ruiz, 2011).

PATOGENIA

Ancylostoma caninum es un parásito hematófago, que puede producir una anemia de carácter agudo o crónico, dependiendo de la intensidad de la infección, la edad, estado de nutrición, niveles de reservas de hierro y grado de inmunidad del hospedador, siendo los cachorros con infección lactogénica más propensos debido a sus bajas reservas de hierro y el escaso aporte en la leche (Cordero, *et al.*, 1999).

Los ancilostomas utilizan la sangre como fuente de oxígeno y para obtenerla se fijan a la mucosa del intestino (sobre todo yeyunal), alcanzando vasos sanguíneos y provocando la ruptura de capilares y pequeñas hemorragias. En el sitio de fijación el parásito ingiere sangre y lisa eritrocitos para liberar hemoglobina, la digieren en su intestino usando una cascada de proteólisis que comienza con la proteasa aspártica 1 (APR-1). La pérdida de sangre comienza 8 días postinfección, cuando se desarrolla la cápsula bucal del parásito inmaduro, que le permite englobar pedazos de mucosa con arteriolas. La anemia se explica porque cada parásito puede expoliar de 0.1 a 0.8 ml/día de sangre, cambiar de lugar de fijación cada 15 minutos y dejar las erosiones del epitelio con una pérdida continua de sangre por la secreción de productos con efecto anticoagulante que facilitan la succión. Ya que el sangrado ocurre en el intestino delgado, la sangre es digerida por el hospedador y suelen presentarse “heces negras” o “depósitos alquitranados” y ocurrir la evolución hacia una anemia ferropénica aguda (Cordero, *et al.*, 1999; Kassai, 2002; Lapage, 1971; Loukas, *et al.*, 2005; Hendrix, 1999; Urquhart, *et al.*, 2001).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El curso depende de la intensidad de la infección, edad, nutrición y características inmunológicas. Hay tres presentaciones principales, la peraguda, la aguda y la crónica (Georgi, 1990; Kassai, 2002).

La ancilostomiasis peraguda comúnmente se diagnostica *postmortem* ya que los afectados son cachorros con infección galactógena intensa alrededor de la primera semana de vida, que se enferman y deterioran rápidamente; durante la segunda semana sufren una anemia intensa, fatiga, pérdida de la condición corporal, disnea, diarrea de color oscuro,

signos respiratorios por la migración larvaria y anorexia; puede presentarse también edema, ascitis, colapso y muerte. Cargas de 200 nematodos en cachorros, producen una enfermedad grave que se desarrolla en 2 a 3 semanas. En infecciones intensas la secreción de sustancias anticoagulantes secretadas por los parásitos entran en la circulación del hospedero y pueden provocar una alteración de la coagulación normal. A nivel *postmortem* en el intestino se puede encontrar contenido hemorrágico, la mucosa inflamada, lesiones asociadas a la fijación con úlceras frecuentemente infectadas y los parásitos se pueden encontrar fijos en la mucosa o libres en el lumen (Cordero, *et al.*, 1999; Georgi, 1990; Kassai, 2002).

En la ancilostomiasis aguda, cualquier anemia severa demanda un examen de heces donde usualmente aparecen muchos huevos en heces. Los signos clínicos pueden aparecer durante la fase prepatente, particularmente en infecciones severas (Georgi, 1990).

En infecciones débiles, la condición más frecuente es asintomática ó se presenta anemia leve crónica, con respuesta medular, que compensa la pérdida, iniciando como normocítica normocrómica y si las reservas de hierro se terminan, se torna microcítica hipocrómica. Ocasionalmente hay signos respiratorios, alteraciones cutáneas raras (prurito, eritema), diarrea que puede contener mucosidad con sangre y moderada pérdida de peso y apetito (Cordero, *et al.*, 1999; Kassai, 2002; Urquhart, *et al.*, 2001).

En infecciones percutáneas en perros previamente sensibilizados hay alteraciones en la piel, como eccemas húmedos, eritema, prurito y úlceras en puntos de penetración de las larvas (especialmente en zonas interdigitales y la región abdominal) (Cordero, *et al.*, 1999; Urquhart, *et al.*, 2001).

La ancilostomiasis crónica puede tener dos variables, la enfermedad compensada y la descompensada. En la primera el animal se presenta clínicamente sano, pero en las heces se descubren huevos del parásito, mientras que en la segunda se puede observar el animal flaco, con anemia, desnutrición, pelo hirsuto, pérdida de apetito y pica, probablemente con dificultad respiratoria, lesiones en la piel y cojera. Puede haber muerte (Georgi, 1990; Urquhart, *et al.*, 2001).

INMUNIDAD

Con el incremento de la edad, se desarrolla gradualmente una resistencia natural con una marcada inmunidad, que desencadena la expulsión de la mayoría de los nematodos del intestino delgado y crea una protección frente a posteriores infecciones, lo que hace que la enfermedad sea menos frecuente en los perros adultos de áreas endémicas. Estos nematodos tienen un efecto inmunomodulador que disminuye la actividad inmunológica de la mucosa próxima a su localización y con dosis pequeñas puede inducir un estado inmunitario de resistencia incompleta (Cordero, *et al.*, 1999; Kassai, 2002; Urquhart, *et al.*, 2001).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en los signos clínicos (heces diarreicas con moco y sangre), historia clínica, análisis coprológicos como flotaciones, (tomando en cuenta que los cachorros pueden presentar signos clínicos antes de que los huevos sean detectados en heces), necropsias y análisis hematológicos (Cordero, *et al.*, 1999; Kassai, 2002; Urquhart, *et al.*, 2001).

CONTROL Y PROFILAXIS INMUNITARIA

El control se basa en la administración de antihelmínticos a madres y cachorros; en zonas de riesgo se debe dar tratamiento a los cachorros destetados y a los perros adultos de 3 a 4 veces por año. La transmisión perinatal de larvas puede prevenirse con la administración diaria de Fenbendazol vía oral 3 semanas antes hasta 2 días después del parto. Se ha utilizado Milbemicina como preventivo 0.5 mg/kg de peso vivo por vía oral contra adultos en infecciones naturales y para disminuir la carga en los cachorros, Ivermectina en perras 2-10 días antes del parto (0.5-1 mg/kg, vía oral), disminuyéndola en un 96.6% y 98.5% respectivamente (Cordero, *et al.*, 1999; Urquhart, *et al.*, 2001).

El mantenimiento de condiciones higiénicas óptimas, es esencial para el control del parásito, por lo que los suelos de perreras y las zonas de ejercicio deben permanecer secos, limpios, desinfectados y sin grietas. Las zonas de tierra se pueden desinfectar con borato sódico 0.5 kg/m² que destruye las larvas pero también la vegetación y las superficies pavimentadas con hipoclorito de sodio 1%, o bien se puede emplear sosa cáustica caliente o limpieza a base de vapor de agua a presión. Los huevos son destruidos por congelamiento (Cordero, *et al.*, 1999; Foreyt, 1997; Georgi, 1990; Kassai, 2002; Urquhart, *et al.*, 2001).

En los últimos años se ha investigado la efectividad de vacunas en la protección de perros con *Ancylostoma caninum* y se ha visto que la vacuna hecha con larvas radiadas con 40 krad. y aplicada vía subcutánea, a dosis de 1000 larvas 3, indujo una alta producción de anticuerpos y proliferación de polimorfonucleares y se demostró *in vitro* que el suero de los animales vacunados inhibe la penetración de L3 a través de la piel canina en un 60%. Pero no se ha desarrollado de manera comercial por su alto costo de producción y corta viabilidad, ya que el efecto protector se mantiene por 7-8 meses en cachorros después de la eliminación de ancilostomas adquiridos en la leche (Cordero, *et al.*, 1999; Fujiwara, *et al.*, 2006; Kassai, 2002). Además Loukas en 2005, demostró que la vacunación con proteasa aspártica 1 (APR-1) recombinante de *Ancylostoma caninum*, induce una respuesta celular y de anticuerpos además de reducir significativamente la carga de gusanos en intestino y conteos de huevos, y observó que los perros quedaron protegidos contra la pérdida de sangre y la mayoría no desarrollaron anemia, ya que éste inmunógeno interfiere con la habilidad del parásito para digerir sangre (Loukas, *et al.*, 2005).

ZOONOSIS

El síndrome de larva *migrans* cutánea es una enfermedad ocasionada por la penetración y migración en la piel del humano de las larvas 3 de *Ancylostoma*, que causan lesiones reptantes y prominentes en la superficie cutánea y se acompañan con eritema e intenso prurito por varias semanas. Es también conocida como erupción serpigínea, erupción serpenteante, larva *migrans* dérmica, ancilostomiasis cutánea, dermatitis por gusanos de arena, sarna o prurito de los fontaneros y comezón de la tierra. Hay diferentes especies de *Ancylostoma* que pueden producirla, entre ellas están: *A. caninum*, *A. braziliense*, *A. ceylanicum*, *A. tubaeforme* y *A. duodenale*, además de otros géneros como *Uncinaria stenocephala*, *Bunostomum phlebotomum*, *Strongyloides stercoralis*, *Gnathostoma* sp. y larvas de moscas como *Gastrophilus* e *Hypoderma* (Cordero, *et al.*, 1999; Georgi, 1990; Hendrix, 1999; Lapage, 1971; Levine, 1990).

Hay diferentes poblaciones susceptibles a la infección cutánea; niños en contacto con arena o suelo contaminado, turistas de regiones exóticas que caminan con los pies descalzos

en la playa con arena contaminada y horticultores, fontaneros, electricistas, albañiles y técnicos que trabajan en espacios debajo de las casas, a quienes es frecuente encontrar larvas en la piel de rodillas, codos, nalgas y hombros (Hendrix, 1999).

Después de la penetración cutánea las larvas se mueven de una a varias pulgadas por día avanzando más rápidamente por las noches, residen en las capas más superficiales de la piel y gracias a que producen hialuronidasa pueden excavar túneles en la dermis, dejando a su paso trayectos de migración rojos, que dan como resultado una lesión cutánea pruriginosa, elevada, eritematosa y serpiginosa, que puede ser palpada. Semanas o meses después de la lesión inicial, ésta se seca, resultando una delgada costra, la larva muere y es reabsorbida por el hospedador. La severidad y persistencia de la lesión están relacionadas a una hipersensibilidad resultado de una exposición previa y la gravedad de la enfermedad está relacionada con el grado de exposición a las larvas infectantes (Georgi, 1990; Hendrix, 1999).

El tratamiento puede ser con Tiabendazol tópico 10% en lesiones no muy extendidas con una curación del 98% (Graver, 2001), Albendazol en dosis de 200 mg cada 12 horas durante 5 días, con evolución favorable. No se recomienda la extirpación quirúrgica, ni la aplicación de nitrógeno líquido, ya que las larvas sobreviven a -21°C durante mas de 5 minutos y es difícil localizarlas (Varela, *et al.*, 2002; Hendrix, 1999).

La prevención se basa en el tratamiento de los perros con antihelmínticos y medidas de higiene, como evitar la acumulación de heces en patios o jardines, cubrir las cajas de arena de los niños, no permitir el paso a perros en las playas y usar sandalias o calzado en éstas (Hendrix, 1999).

Ancilostomiasis entérica humana

Recientemente se han descrito infecciones entéricas humanas con *Ancylostoma caninum* y *Ancylostoma tubaeforme* en las que la larva se desarrolla hasta la fase adulta en el interior del intestino de los seres humanos, en diferentes países como Australia y Estados

Unidos además de casos esporádicos en Filipinas, América del Sur e Israel (Hendrix, 1999).

Después de la ingestión de larvas 3 de *Ancylostoma caninum*, éstas se adaptan mal al hospedador humano; la infección es escasa y los adultos no generan huevos; por lo que la flotación fecal no revela su presencia. Por lo regular no provoca enfermedad clínicamente evidente (Hendrix, 1999; Landmann, J., y Provic, P., 2003).

Mientras que la exposición percutánea se había asumido para explicar la ruta de entrada, la inoculación experimental o accidental por esta ruta ha fallado en provocar los síntomas abdominales, eosinofilia sanguínea significativa o respuesta de anticuerpos. En contraste la vía oral con un número pequeño de larvas, estimula dramáticamente la respuesta eosinofílica periférica. Ciertamente la larva 3 administrada por vía oral a perros se desarrollará directamente a adulto y el comportamiento de *Ancylostoma caninum* en humanos parece ser paralelo al que se presenta en perros adultos. La exposición en humanos esta directamente relacionada con la prevalencia del parásito en la población canina local siendo las posibles rutas de infección oral con alimentos (vegetales frescos sin lavar o carne mal cocida), contaminados con larvas (Hendrix, 1999; Landmann, J., y Provic, P., 2003).

El tratamiento se puede implementar con Mebendazol (100 mg dos veces al día durante tres días), repitiendo a las 2-3 semanas (Hendrix, 1999).

TRATAMIENTO DE LA TOXOCARIASIS Y ANCILOSTOMIASIS

Para el tratamiento contra *Toxocara canis* y *Ancylostoma caninum*, en cachorros de perras parasitadas debe realizarse a los 15, 30, 45, 60 y 75 días del nacimiento, hasta los 3 meses y repetirlo cada 3 o 6 meses, éste con Piperacina (100-200 mg/kg) para nematodos adultos. El control de larvas somáticas en perras se puede realizar con la administración diaria de Fenbendazol (50 mg/kg) en el último tercio de la gestación o en la primera etapa de lactación (Bowman, 2004; Cordero, *et al.*, 1999; Georgi, 1990; Kassai, 2002).

Los perros afectados deben tratarse cuando se verifique que presentan huevos en heces, con antihelmínticos de eficacia comprobada contra preadultos y adultos intestinales

como pamoato o Embonato de Pirantel 5-10 mg/kg vía oral (P.O.), Butamisol 2.4 mg/kg vía subcutánea (S.C.), Mebendazol (22 mg/kg PO cada 24 horas durante 3-4 días), Fenbendazol (50 mg/kg vía oral cada 24 horas durante 2-3 días), Levamisol intramuscular 7.5 mg/kg o vía oral 10 mg/kg, Disofenol (2.2 mg/kg SC) o bien Ivermectina subcutánea a dosis de 200 µg/kg PO, SC durante 1-2 días. Contra la larva *migrans* cutánea se recomienda Albendazol (400 mg/día por 3 días), Ivermectina (200 mg/kg/día por 1-2 días) y Tiabendazol tópico (Aparicio, 2003; Bowman, 2004; Cordero, *et al.*, 1999; Foreyt, 1997; Georgi, 1990; Kassai, 2002; Urquhart, *et al.*, 2001).

En infestaciones fuertes además de darse terapia antihelmíntica debe proporcionarse una dieta adecuada y tratamiento sintomático complementario, que puede incluir transfusión sanguínea, restablecimiento del equilibrio electrolítico, administración de vitaminas (principalmente B12), hierro inyectable, antibioterapia y administración de dieta rica en proteínas (Cordero, *et al.*, 1999; Georgi, 1990; Kassai, 2002; Urquhart, *et al.*, 2001).

Los principios antiparasitarios son empleados como sales únicas o formando asociaciones en las que se pretende mejorar el desempeño cuando se unen distintos mecanismos de acción, usando dosis convencionales o incluso reduciéndolas. Esta modalidad se ha venido empleando desde los 90's, llegando a su culminación con la modalidad de unir la actividad de hasta tres antinematódicos mezclándolos con un anticestódico. Los resultados obtenidos, en términos generales son buenos y el concepto ha sido reproducido por diversas compañías. En México la compañía que inicia este concepto fue Virbac y el buen desempeño de su producto: la asociación de Fenbendazol, Pamoato de Pirantel, Ivermectina asociados con Pracicuantel, ha sido tomado por varias empresas desarrollando sus propios conceptos en productos con un amplio espectro incluyen antinematódicos y anticestódicos. Esta tesis está enfocada a estudiar uno de los productos desarrollados de forma alterna a ese concepto original.

PRINCIPIOS ACTIVOS A EMPLEAR EN EL ESTUDIO

FENBENDAZOL

Es un antinematódico de la familia de los bencimidazoles, desarrollado por Hoechst en 1973 y que tiene un papel importante en la quimioterapia contra los parásitos del perro, por su amplio espectro de actividad, que incluye la prevención de la transmisión transplacentaria de nematodos (Maddison, 2008).

ORIGEN Y QUÍMICA

Su fórmula es metil-5-(feniltio)-2-bencimidazol carbamato de metilo. Es un polvo casi incoloro de sabor y olor neutros, soluble en sulfóxido de dimetilo y en la dimetilformamida, pero insoluble en agua (Sumano, 1997).

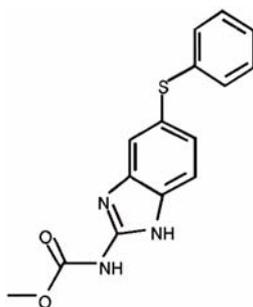


Fig. 7. Estructura química del **Fenbendazol** (San Andrés, 2007).

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

El Fenbendazol es un antihelmíntico que induce inhibición de la síntesis de los microtúbulos en los helmintos (Hsu, 2008).

FARMACODINAMIA

El Fenbendazol inhibe la síntesis de microtúbulos, al unirse al dímero de las tubulinas β , en el lugar de la unión de la colchicina (CKC-site), de forma que cuando la tubulina-Fenbendazol se une al protofilamento, impide la unión de más unidades en el extremo del crecimiento, rompiendo el equilibrio de formación de los microtúbulos, responsables del funcionamiento celular normal (Aparicio, 2003; Hsu, 2008; Prescott, 2002; San Andrés, 2007).

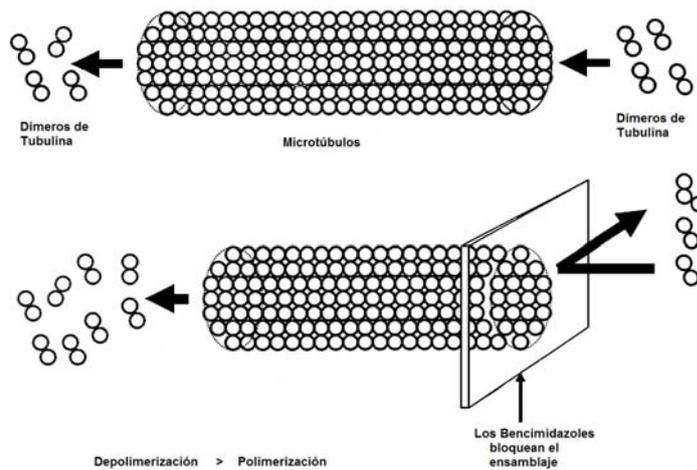


Fig. 8. Mecanismo de acción del **Fenbendazol**: Induce inhibición de la síntesis de los microtúbulos en los helmintos. El Fenbendazol se une a la β -tubulina de los helmintos, impidiendo la dimerización con la α -tubulina y la polimerización de los oligómeros de tubulina para formar los microtúbulos. (Modificado de Hsu, 2008).

La toxicidad selectiva del Fenbendazol, se basa en la afinidad y mantenimiento de su unión diferencial entre la tubulina mamífera y la parasitaria. Esta unión es bastante reversible en los mamíferos y en esencia es reversible en las distintas especies de helmintos, dependiendo de su sensibilidad o resistencia. Siendo la concentración máxima de Fenbendazol que se une a la tubulina parasitaria significativamente reducida en la tubulina aislada de los nematodos resistentes en comparación con los sensibles (Prescott, 2002; San Andrés, 2007).

El efecto farmacológico del Fenbendazol deriva de la interrupción de las funciones metabólicas, estructurales y de transporte que guardan relación con los microtúbulos; como la formación del huso acromático en la división de células eucariotas, mantenimiento de su forma y estructura, motilidad celular y control de la homeostasis (absorción de nutrientes, transporte intracelular y metabolismo) (Prescott, 2002; San Andrés, 2007).

De forma particular se ve afectada la secreción de acetil-colinesterasa y la asimilación de glucosa evitando su integración en forma de glucógeno y se inhibe también la degradación del glucógeno en el parásito, de tal forma que se altera la producción de energía. Se han detectado altas concentraciones de Fenbendazol en el intestino de los parásitos, además de gran cantidad de medicamento en los conductos excretores y en su sistema nervioso. Es

probable que los efectos neurotóxicos que se presenten en los parásitos estén relacionados con esta distribución (Aparicio, 2003; Hsu; 2008; Sumano, 1997).

El Fenbendazol tiene un efecto ovicida basado en la alteración de la morfología de los huevos, bloqueando la eclosión de la larva. Además tiene un efecto tóxico sobre las formas adultas y larvas en estado hipobiótico, en las que provoca una reducción del índice glucolítico y alteraciones en la motilidad, la captación de nutrientes y la secreción enzimática (San Andrés, 2007; Sumano, 1997). Dado que el efecto del Fenbendazol sobre las formas adultas no es letal su eficacia depende en gran medida del tiempo de contacto Fenbendazol-parásito, de los mecanismos de expulsión de los parásitos por parte del hospedador y de la sincronización de ambos procesos (San Andrés, 2007).

FARMACOCINÉTICA

Absorción

Se absorbe una pequeña porción a nivel gastrointestinal, alcanzando los máximos valores plasmáticos en un promedio de 6 a 30 horas, según sea la especie y se obtienen valores menores a 1 ng/ml. Su vida media es de 15 horas en el perro (Sumano, 1997).

Biotransformación

Cuando se administra el Fenbendazol por vía oral, sólo pequeñas cantidades pasan por el hígado, por lo que sólo se detectan pequeñas cantidades del metabolito 5-(4-hidroxifenil-tio) benzimidazol-2-carbamato de metilo y algunos otros metabolitos en cantidades muy pequeñas (Sumano, 1997).

Excreción

El medicamento no absorbido se elimina por heces y el absorbido puede eliminarse por la orina y la leche en donde solo se detecta 0.3% de la dosis aplicada (Sumano, 1997).

POSOLOGÍA Y USOS TERAPÉUTICOS

El Fenbendazol en perros se administra en dosis de 10 a 50 mg/kg, por vía oral. Es efectivo contra *Toxocara canis*, *Ancylostoma caninum* y *Trichuris vulpis*, ya sean adultos o

sus fases larvarias. Tiene un efecto ovicida en los nematodos, ya que la producción de huevos se ve disminuida una hora después de su administración. Se recomiendan dosis máximas en presencia de gusanos de pulmón o larvas migrantes. En todos los tratamientos, se consideran repeticiones en tres a cinco ocasiones. Se debe considerar que puede haber una resistencia cruzada entre todos los bencimidazoles (Hsu, 2008; Sumano, 1997).

Se recomiendan los productos combinados, así como también el uso rotacional de los agentes antiparasitarios, para combatir la resistencia, aunque pocos informes de resistencia se han documentado en parásitos de caninos y otras especies (Hsu, 2008; Prescott, 2002).

REACCIONES ADVERSAS

El Fenbendazol es poco tóxico, basta indicar que no fue posible obtener la dosis letal media en ratones a los que se les administraron por vía oral 10 000 mg/kg sin causar la muerte. Se han observado efectos teratogénicos, esto es compatible con la interferencia en las funciones adecuadas de los microtúbulos de los husos mitóticos durante el desarrollo temprano. Otros efectos menos frecuentes, son la hepatotoxicidad, también relacionada con la interferencia en el transporte biliar, evento asociado a los microtúbulos y en casos raros se ha visto hipoplasia de la médula ósea y necrosis pineal tromboisquémica (Maddison, 2008; Prescott, 2002; Sumano, 1997).

CONTRAINDICACIONES

No administrar a perras gestantes al inicio de la gestación (Maddison, 2008).

PAMOATO DE PIRANTEL

El Pirantel es un derivado de la pirimidina, perteneciente al grupo de las tetrahidropirimidinas, inicialmente descrito en 1965, por investigadores de Pfizer, que buscaban amidinas cíclicas con propiedades farmacocinéticas específicas, para usarlos como antihelmínticos (Hsu, 2008; Maddison, 2008; Plumb, 2006; Sumano, 1997).

ORIGEN Y QUÍMICA

Su fórmula es (E)-1, 4, 5, 6-tetrahidro-1metil-2[2-(2-tienil) etenil] pirimidina (Sumano, 1997).

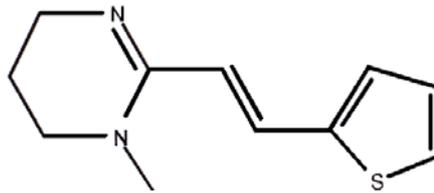


Fig. 9. Estructura química del **Pirantel** (San Andrés, 2007).

En forma de pamoato, es un polvo amarillo insoluble en agua y en alcohol, muy estable en polvo, pero en solución o en suspensión es muy sensible a la luz solar que lo inactiva rápidamente, por lo que debe guardarse en envases herméticos fotorresistentes, a temperatura ambiente (15-30°C) y de preferencia debe usarse pronto después de su preparación como suspensión (Hsu, 2008; Maddison, 2008; Plumb, 2006; Sumano, 1997).

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Es un antinematódico que actúa como agente bloqueador neuromuscular despolarizante, uniéndose a receptores de acetilcolina ganglionares de los nematodos.

FARMACODINAMIA

El Pirantel opera como agente bloqueante neuromuscular despolarizante en los parásitos susceptibles, mediante su unión a los receptores de acetilcolina ganglionares de los nematodos, específicamente aquellos bloqueados por la nicotina (posee propiedades nicotínicas), y estimula la despolarización nerviosa (actúa como la acetilcolina), lo que ocasiona la parálisis contráctil del gusano, la cual es reversible. Este estado paralítico deteriora la capacidad del gusano para mantenerlo en el intestino, de manera que, el hospedador lo expulsa (Aparicio, 2003; Plumb, 2006; Prescott, 2002).

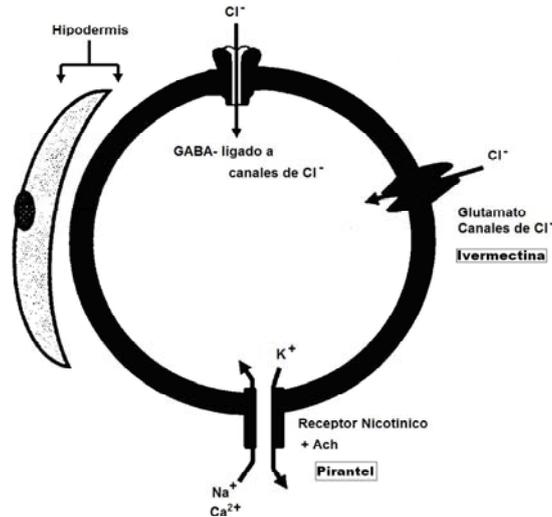


Fig. 10. Mecanismos de acción de antinematódicos que interfieren con el sistema nervioso del parásito. Mecanismo de acción de la **Ivermectina** (canales de Cloro relacionados con el Glutamato) y el **Pirantel** (receptores de acetilcolina ganglionares de los nematodos, específicamente aquellos bloqueados por la nicotina) (Modificado de Hsu, 2008).

FARMACOCINÉTICA

Absorción

El Pirantel tiende a ser escasamente absorbido en el tubo gastrointestinal con lo cual alcanza los segmentos posteriores de éste en perros, gatos y caballos. En consecuencia posee escasa (si la tiene), actividad sobre los nematodos tisulares o estadios larvarios enquistados en tejidos (Plumb, 2006; Prescott, 2002).

Distribución

El fármaco administrado por vía oral, alcanza su nivel máximo en plasma después de dos a tres horas de haberse administrado. Se distribuye bien en el organismo (San Andrés, 2007; Sumano, 1997).

Biotransformación

Se sabe que el fármaco prontamente absorbido, se metaboliza vía hepática por oxidación de los anillos tiofénico y tetrapirimidínico y por conjugación con glutámico, originando 7 u 8 metabolitos diferentes (San Andrés, 2007; Sumano, 1997).

Eliminación

Se elimina lentamente principalmente en las heces, pero también por orina. Por vía urinaria se excretan principalmente metabolitos y por heces tanto metabolitos como fármaco inalterado (Plumb, 2006; Prescott, 2002; San Andrés, 2007; Sumano, 1997).

POSOLOGÍA Y USOS TERAPÉUTICOS

La eficacia para parásitos susceptibles se establece a dosis de 5-10 mg/kg, administrado por vía oral, después de las comidas, repitiendo en 7-10 días. Contra *Toxocara canis* en el perro tiene una eficacia del 75-90%, y es efectivo contra larvas cuando ingresan al hospedero y adultos de nematodos gastroentéricos (*Toxocara canis*, *T. leonina*, *Ancylostoma caninum*, *Uncinaria stenocephala*, *Physaloptera*, etc.). Tiene una eficacia limitada contra *Trichuris vulpis* (Hsu, 2008; Maddison, 2008; Plumb, 2006; Prescott, 2002; Sumano, 1997).

Si la perra previamente perdió cachorros por anemia parasitaria por ancilostomas o ascáridos, se debe tratar a partir de la semana de vida de los cachorros y continuar cada dos semanas durante 5-6 semanas. La repetición del tratamiento usualmente no es necesario para los animales maduros (Plumb, 2006).

El Pirantel se ha combinado en todas sus presentaciones con Ivermectina, Pracicuantel, Febantel, etc., generando un efecto aditivo que beneficia el tratamiento de las parasitosis muy marcadas, pero no es necesaria esta combinación en animales que no se encuentren parasitados masivamente. La actividad del Pirantel, parece sinergizarse con la coadministración de Febantel, aumentando su actividad contra *Trichuris vulpis* y *Ancylostoma caninum* (Maddison, 2008; Sumano, 1997).

REACCIONES ADVERSAS

El Pirantel es poco tóxico a dosis recomendadas, los efectos adversos no son comunes, no obstante puede causar leves alteraciones gastrointestinales, insomnio y exantema ocasional. Se ha reportado una baja incidencia (1.4%) de vómito, en cachorros a los que se les administró 33 mg/kg. La dosificación crónica en perros, produjo síntomas cuando se administró a razón de 50 mg/kg al día pero no a 20 mg/kg al día durante 3 meses. Los síntomas de toxicidad que posiblemente podrían ser identificados, incluyen ataxia u otros efectos colinérgicos. En el perro la dosis letal media es de 690 mg/kg. No hay toxicidad en las

hembras gestantes, sin embargo, estudios en animales demostraron un efecto adverso en el feto, aunque se considera una droga segura en animales lactantes (Aparicio, 2003; Hsu, 2008; Plumb, 2006; Maddison, 2008; Sumano, 1997).

CONTRAINDICACIONES

La eficacia puede ser reducida si se administra a perros con diarrea, presumiblemente resultado de un tránsito intestinal reducido. Ya que el Morantel y el Pirantel tiene el mismo mecanismo de acción que el Levamisol, no deben administrarse al mismo tiempo (Hsu, 2008; Maddison, 2008).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El Pirantel interacciona con la Teofilina y la Piperacina, que pueden antagonizar sus efectos antihelmínticos. Si se emplea junto con organofosforados o Dietilcarbamicina se pueden intensificar los efectos adversos. Ni el Morantel ni el Levamisol deben usarse junto con el Pirantel, ya que tienen el mismo mecanismo de acción y toxicidad y se ha visto resistencia cruzada entre los tres (Aparicio, 2003; Hsu, 2008; Maddison, 2008; Plumb, 2006).

IVERMECTINA

Es una lactona macrocíclica semisintética de alto peso molecular, análogo semisintético de la abamectina y resultado de la fermentación bacteriana del *Streptomyces avermectilis*, elaborado por primera vez entre los años de 1975 y 1979. Se inició su comercialización para medicina veterinaria en 1981 lo que significó una revolución entre los antihelmínticos disponibles, ya que su potencia era 25 veces mayor al compuesto entonces más potente, alterando el cálculo de la dosis de mg/kg a µg/kg. Con el lanzamiento de la Ivermectina, se creó una nueva palabra: “endectocida”, indicando efectividad contra los parásitos artrópodos y los nematodos, resultando en la denominación de avermectinas para designar a los compuestos que poseían propiedades vermícidas y ectoparasiticidas: a (sin) + ver (vermes) + ect (ectoparásitos) + in (producto farmacéutico) (Aparicio, 2003; Prescott, 2002; San Andrés, 2007; Sumano, 1997).

ORIGEN Y QUÍMICA

22,23-dihidro-avermectina B_{1a}, 22,23-dihidro-avermectina B_{1b}. La Ivermectina es un derivado sintético de la avermectina B1 que contiene por lo menos 80% 22,23-dihidro-avermectina B_{1a} y no más de 20% de 22,23-dihidro-avermectina B_{1b}. Se la define también como el derivado desmetilado de la avermectina B (Hsu, 2008; Maddison; 2008, San Andrés, 2007).

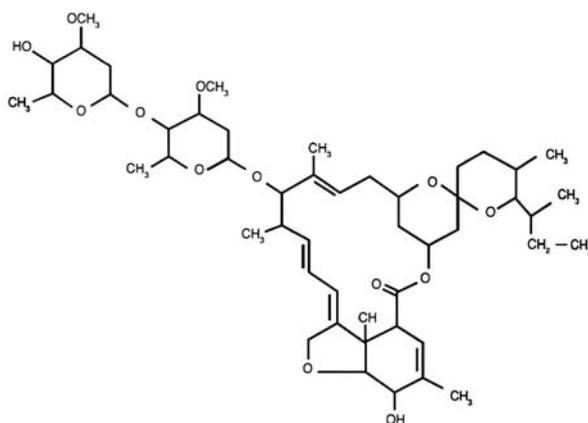


Fig. 11. Estructura química de la Ivermectina (San Andrés, 2007).

La Ivermectina es un polvo blanquecino-amarillento. Es altamente lipofílica, con escasa solubilidad en agua (4 mg/ml), lo que favorece su deposición en el sitio de aplicación subcutánea, lo cual actúa como un depósito que retarda su absorción y favorece una mayor permanencia en el organismo. Es fotolábil en solución por lo que se debe proteger de la luz (Plumb, 2006; San Andrés, 2007).

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

La Ivermectina es un endectocida, que actúa contra nematodos y artrópodos como agonista de los canales de cloro inhibitorios específicos de invertebrado alterando el control de la alimentación y en la motilidad general del parásito (Hsu, 2008; San Andrés, 2007).

FARMACODINAMIA

La Ivermectina actúa como agonista de canales de cloro inhibitorios específicos de invertebrados que son activados por el ácido glutámico y están relacionados

filogenéticamente a los canales de cloro asociados al ácido gamma amino butírico (GABA). Se une de manera irreversible con los canales de cloruro (Cl⁻) relacionados con el glutamato, aumentando la permeabilidad de la membrana de la célula muscular. Esta unión abre el canal, posibilitando el flujo de Cl⁻ y creando un desequilibrio iónico que finalmente es letal. La misma acción se aprecia sobre los canales de Cl⁻ relacionados al GABA, pero es reversible y tiene 100 veces menos avidez. Mientras el efecto selectivo de la Ivermectina puede ser explicado por esta acción en los canales asociados al glutamato únicos de los invertebrados y ausentes en los vertebrados. Sin embargo, es importante destacar que en concentraciones altas la Ivermectina no solo interactúa con el canal Glutamato-Cloro del nematodo, sino que también puede potenciar los canales de cloruro activados por GABA, lo cual indica que estos fármacos pueden ser tóxicos para los vertebrados que poseen una deficiencia en su barrera hematoencefálica (Aparicio, 2003; Edwards, 2003; Prescott, 2002; San Andrés, 2007).

En los nematodos los canales/receptores inhibitorios de cloruros regulados por glutamato se presentan principalmente en la musculatura faríngea y en los músculos de la pared corporal los cuales juegan un papel clave en el control de la alimentación y en la motilidad general del parásito. Como parte del resultado de la inhibición de la neurotransmisión, el músculo faríngeo de los nematodos se paraliza, lo que interfiere con la ingestión de nutrientes siendo el mecanismo de acción primario de la Ivermectina contra el parásito; el movimiento corporal y los niveles de ATP son inhibidos posteriormente y con concentraciones mayores del fármaco, además de la producción de huevos que también se ve afectada (Geary, *et al.*, 1993; Hsu, 2008; San Andrés, 2007).

Las limitaciones de la Ivermectina contra tremátodos, céstodos y protozoarios, está ligada a la ausencia en estos organismos de requerimientos del GABA para las funciones metabólicas y a la ausencia de receptores para su interacción con los canales de cloruro (Cl⁻) (Prescott, 2002; Sumano, 1997).

FARMACOCINÉTICA

Absorción

El fármaco es muy liposoluble y poco hidrosoluble, por lo que se puede aplicar por todas las vías, siendo las más recomendadas, la subcutánea, la intramuscular y por derrame dorsal. Por ser una molécula altamente liposoluble, se absorbe fácilmente luego de la administración oral o parenteral. Los procesos de absorción manifiestan diferencias según las vías de aplicación y las especies tratadas: en el perro después de recibir el fármaco por vía oral, se alcanza un valor máximo en plasma en un lapso promedio de cuatro a diez horas y vida media de 36 horas en promedio, la concentración máxima se incrementa directamente en proporción a la dosis. Después de la administración oral, aproximadamente un 95% de la ivermectina es absorbida en animales monogástricos. Si se administra por vía intravenosa, la vida media es de 30 horas en promedio. Si bien hay una alta biodisponibilidad después de su aplicación subcutánea la absorción parenteral es más rápida que la subcutánea (Hsu, 2008; Maddison, 2008; Plumb, 2006; Prescott, 2002; San Andrés, 2007; Sumano, 1997).

Distribución

Cuando se administra en animales, presenta un elevado grado de unión a las proteínas plasmáticas y se distribuye a través del torrente sanguíneo hacia todo el organismo. En relación con el volumen de distribución, éste es muy alto pasando de 5.3 L/kg. Se distribuye extensamente en diferentes tejidos, con una afinidad preferencial por el tejido adiposo que actúa como depósito del fármaco, además altas concentraciones de Ivermectina se encuentran en bilis e hígado y muy bajas se encuentran en el cerebro. Se concentra en grandes cantidades en el moco y el contenido estomacal. Por ello es factible recuperar gran cantidad por las heces, sin importar su vía de administración. Asimismo, el volumen de distribución tan amplio indica que una gran cantidad se localizará en los diferentes tejidos, incluyendo la piel, lo que es un dato de importancia por el efecto benéfico residual del fármaco que en muchos casos puede ser de 10 a 12 semanas, considerando ideal para el control de ectoparásitos como pulgas, garrapatas, moscas, etc. (Hsu, 2008; San Andrés, 2007; Sumano, 1997).

Biotransformación

Es metabolizada por procesos de hidroxilación a partir incluso de estómago o intestino, pero principalmente en el hígado donde se convierte de polar a no polar y en la

grasa a ácidos grasos ésteres. En todas las especies, la molécula original ha sido el principal componente de los residuos presentes en hígado, lo que indica que las moléculas tienen un bajo grado de metabolización y solo representan entre el 5 al 8% de los metabolitos plasmáticos (Hsu, 2008; San Andrés, 2007; Sumano, 1997).

Excreción

La Ivermectina permanece en los tejidos por largo tiempo; una dosis usualmente es efectiva por 2-4 semanas. Independientemente de la vía de administración, el medicamento se elimina por bilis (Figura 12), por lo que se detectarán grandes cantidades en heces (aproximadamente un 98%) aunque también se excreta por orina y leche. Una posible repercusión en salud pública se debe a la persistencia del compuesto en productos de origen animal (Hsu, 2008; San Andrés, 2007; Sumano, 1997).

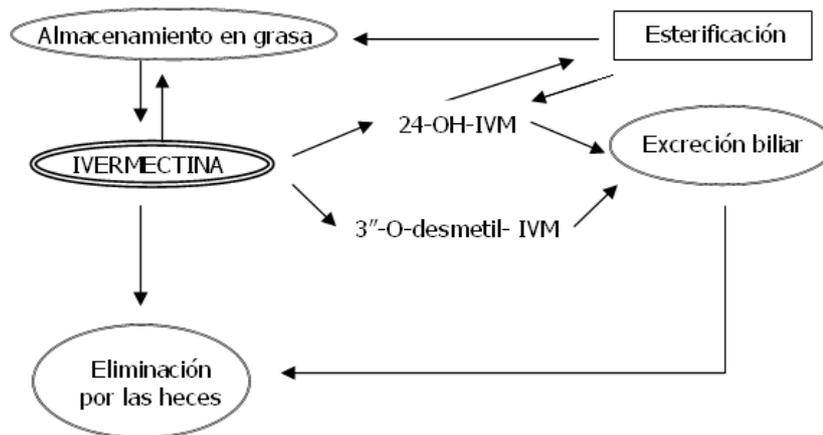


Fig. 12. Destino metabólico de la **Ivermectina**. (San Andrés, 2007).

POSOLOGÍA Y USOS TERAPÉUTICOS

En perros, la mayoría de los nematodos son altamente susceptibles a la Ivermectina cuando se administra por vía oral o inyectable, en dosis única desde 0.006-0.12 mg/kg por vía oral y dosis de 5-25 µg/kg por vía subcutánea (San Andrés, 2007; Sumano, 1997).

La Ivermectina es activa contra dos grandes grupos de parásitos: nematodos y artrópodos. Es efectiva contra *Toxocara canis*, *Ancylostoma caninum*, *Trichuris vulpis*, *Dirofilaria immitis*, *Sarcoptes scabiei*, *Otodectes cynotis*, *Demodex canis*, *Uncinaria stenocephala*, *Angyostrongylus casorum*, *Physaloptera preputalis*, *Dipetalonema reconditum*

y *Filaroides osleri* en dosis de 200 µg/kg por vía oral. La Ivermectina es efectiva contra todo tipo de ectoparásitos y es usada especialmente para el control de ácaros. Es altamente eficaz contra estados adultos, larvas en desarrollo y estados inhibidos de todos los nematodos parásitos de las diferentes especies domésticas. Tiene también efecto ovicida, debido a la supresión de los procesos reproductivos de los parásitos. No se debe ingerir ningún alimento hasta al menos 12 horas después de su administración (Aparicio, 2003; Hsu, 2008; Maddison, 2008; San Andrés, 2007).

REACCIONES ADVERSAS

El fármaco se puede considerar para la mayoría de las especies altamente seguro, en general se tolera bien, pero ocasionalmente puede producir leve irritación ocular y cambios electrocardiográficos menores y puede provocar irritación local después de la aplicación subcutánea (Aparicio, 2003; Hsu, 2008).

A dosis de 6 µg/kg en el perro de la raza Collie y el gato, se pueden presentar luego de la administración un síndrome tóxico agudo, caracterizado por depresión del sistema nervioso central, que puede incluir ligera somnolencia, midriasis, depresión, comportamiento anormal, temblores, salivación, letargia, ataxia, coma, convulsiones, vómito, hipertermia, e incluso la muerte, que ocurre por hipoxia y bradicardia en menos de 2% de los animales con datos de toxicidad. Las manifestaciones anteriormente descritas tal vez se presenten en más de 5% de los animales tratados. A pesar de que la dosis letal media en el perro es de 80 000 µg/kg (80mg/kg) y la dosis más alta utilizada sin efectos es de 2 mg/kg, aunque se perciben efectos adversos en dosis de 5-10 mg/kg, en el perro de raza Collie, la Dosis Letal 50 es de 100 a 2,500 µg. (Hsu, 2008, Maddison, 2008, San Andrés, 2007; Sumano, 1997).

El síndrome tóxico característico a dosis que exceden la recomendada, se ha observado también en casos individuales en perros viejo pastor inglés, ovejero australiano,

Pastor Alemán, West Highland White Terrier, Border Collie, Australian Blue Heeler, Jack Russell Terrier, Labrador, Pitt Bull y Samoyedo (Maddison, 2000).

La toxicidad de la Ivermectina se relaciona con su unión al receptor de GABA en el sistema nervioso central del hospedero mamífero. La toxicidad selectiva se basa en la

afinidad del receptor y la impermeabilidad de la barrera hematoencefálica en los mamíferos, ya que las neuronas GABAérgicas se restringen al SNC, por lo que, la susceptibilidad a la acción tóxica de la Ivermectina está estrechamente asociada con la mayor penetración del fármaco en el SNC. Su gran tamaño molecular y el alto grado de unión a proteínas plasmáticas limitan su paso al SNC a través de la barrera hematoencefálica. Esta distribución limitada al SNC parece ser el factor de diferenciación más importante entre la toxicidad selectiva hacia los invertebrados y el amplio margen de seguridad para el hospedero mamífero (Prescott, 2002; San Andrés, 2007).

La toxicidad ideosincrática en una subpoblación de Collies se puede relacionar con una barrera hematoencefálica insuficiente con tendencia racial. Los individuos altamente susceptibles a la Ivermectina, tienen una mutación de la glicoproteína-P particularmente en las células endoteliales de la barrera hematoencefálica. La glicoproteína-P se encuentra en la membrana apical de las células endoteliales, que se encarga de unirse y transportar al ATP y otros compuestos, y es la responsable de la salida de fármacos del cerebro. La mutación de la glicoproteína-P causa retención de fármacos, particularmente lactonas macrocíclicas en el cerebro de estos individuos. La Ivermectina es un potente sustrato e inhibidor de la glicoproteína-P en perros (Hsu, 2008; Prescott, 2002; San Andrés, 2007).

En el tratamiento de la intoxicación por ivermectinas se ha intentado el uso de carbón activado por vía oral, Fisostigmina a razón de 1 mg/animal por vía intravenosa y a veces Glicolpirrolato a dosis de 0.01 mg/kg por vía intravenosa (Sumano, 1997).

La administración de ivermectinas ya sea por inyección subcutánea, en forma tópica pour-on, o a través de la vía oral, determina que una fracción significativa de la dosis

administrada, que en la mayoría de los casos es de más del 90%, sea eliminada a través de la materia fecal. Las concentraciones logradas en heces son suficientes para ejercer un efecto dañino sobre el medio ambiente, ya que tienen la capacidad de eliminar interrumpir el desarrollo de una amplia variedad de insectos principalmente dípteros y coleópteros, que crecen y viven en el excremento de los animales tratados y que juegan un papel importante como depredadores, polinizadores, degradadores de materia orgánica y constituyen la dieta

principal de otros animales, además de ser los responsables del proceso de descomposición y dispersión de las heces (San Andrés, 2007).

CONTRAINDICACIONES

Debe evitarse en la gestación y lactancia en perras. Además no debe utilizarse en perros con alteraciones en la barrera hematoencefálica (meningitis), que puedan aumentar la penetración de la Ivermectina en el sistema nervioso central. No debe utilizarse en perros o cruces de la raza Collie (Aparicio, *et al.*, 2003).

El efecto colateral al uso de las ivermectinas puede ser la inmunoestimulación específica en los linfocitos T, lo cual puede incrementar el beneficio del producto (Sumano, 1997).

La resistencia a la ivermectina ha sido documentada en varias cepas de *Haemonchus contortus* en ovejas y cabras en diferentes países. Similar a otras clases de antiparasitarios, la resistencia también se advierte con los strongilos de caballos, pero en esencia no fue registrada en los parásitos de bovinos, porcinos o caninos. Todavía no se sabe si esta restricción de hospedador se debe a la plasticidad genética de los helmintos, frecuencia del tratamiento, metabolismo del animal, métodos de manejo o una combinación de estas variables (Prescott, 2002).

PRACICUANTEL

ORIGEN Y QUÍMICA

Antihelmíntico derivado de la pracinoisoquinolina, el Praticuante se presenta como un polvo cristalino blanco a casi blanco, higroscópico, de sabor amargo, ya sea inodoro o con cierto olor. Poco soluble en agua y muy soluble en alcohol (Plumb, 2006).

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Es un antihelmíntico que actúa contra cestodos y causa parálisis y degradación al unirse a los canales de Ca^{2+} y permitir el paso excesivo de Ca^{2+} intracelular y su vacuolización.

FARMACODINAMIA

El Praticuante causa parálisis y degradación de gusanos planos con vacuolización focal irreversible y desintegración del tegumento. El mecanismo de acción envuelve la unión selectiva del Praticuante a la subunidad β de los canales de Ca^{2+} de los parásitos susceptibles. El incremento de la apertura de los canales de Ca^{2+} en el parásito media un incremento excesivo en la concentración de Ca^{2+} intracelular y la autólisis de las células (Hsu, 2008).

FARMACOCINÉTICA

Absorción

El Praticuante se absorbe con rapidez y casi por completo después de la administración oral, pero existe un significativo efecto de primer paso luego de la dosis oral. La absorción en el tracto gastrointestinal es mejorada en humanos con el consumo de alimento, más si tiene altas cantidades de carbohidratos. Los niveles séricos máximos son alcanzados después de 30-120 minutos en perros (Maddison, 2008; Plumb, 2006).

Distribución

El Praticuante se distribuye ampliamente en todos los tejidos incluyendo el sistema nervioso central y atraviesa la barrera hematoencefálica y pared intestinal. Se pueden encontrar altas concentraciones en hígado, bilis y riñón (Maddison, 2008; Plumb, 2006).

Metabolismo

Se metaboliza en el hígado vía citocromo P450, hasta metabolitos desconocidos (posiblemente glucurónidos y sulfatos) (Maddison, 2008; Plumb, 2006).

Excreción

Es rápidamente excretado principalmente en orina y la vida media de eliminación es de aproximadamente 3 horas en el perro (Maddison, 2008; Plumb, 2006).

POSOLOGÍA Y USOS TERAPÉUTICOS

En caninos se utiliza a dosis de 5 mg/kg para céstodos susceptibles (*Dipylidium caninum*, *Taenia psiformis* y *Echinococcus granulosus* en perros, siendo efectivo contra adultos y fases juveniles). El ayuno no es requerido ni recomendable antes de la dosis. Una sola dosis suele ser efectiva, pero se deberán tomar medidas para prevenir la reinfección, de manera particular en contra de *D. caninum* (Plumb, 2006).

REACCIONES ADVERSAS

El Praciquantel tiene un amplio margen de seguridad. En perros no se pudo determinar la DL50, porque a dosis mayores a 200 mg/kg, la droga inducía vómito (Plumb, 2006).

CONTRAINDICACIONES

No debe utilizarse Praciquantel en cachorros menores de 4 semanas o gatos menores de 6 semanas. Cuando se emplea por vía oral, el Praciquantel puede provocar anorexia, vómito, dolor abdominal, fiebre, somnolencia, letargia o diarrea en perros, pero la incidencia de estos efectos es menor al 5% (Aparicio, *et al.*, 2003; Maddison, 2008; Plumb, 2006).

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

La eficacia puede ser reducida con la administración de corticosteroides, fenitoína o carbamazepina, asociada a un decremento de Praciquantel en la concentración plasmática. Se ha observado un incremento de la bioviabilidad de Praciquantel con la coadministración de Albendazol (Maddison, 2008).

PARASITOSIS MIXTA Y EFECTIVIDAD DE LA MEDICACIÓN

Los productos combinados ofrecen un amplio espectro para el control de parásitos internos en una variedad de especies, ya que debido a la presentación mixta de los parásitos, se requiere combinar diversos antiparasitarios para lograr alternativas que sean efectivas para su control. Varios principios activos han sido empleados en el tratamiento de nematodos y céstodos, con diversos grados de eficacia (Plumb, 2006; Ulloa, 1995).

Para el estudio de la efectividad de drogas antiparasitarias se recomienda el sacrificio de los animales tratados para encontrar el número exacto de parásitos no afectados; no obstante, estas evaluaciones son bastante complicadas. Por otro lado, las técnicas basadas en los recuentos fecales no son exactas debido a factores tales como la intermitencia de eliminación de huevos, parásitos productores de bajo número de huevos, mayor presencia de parásitos machos, muestras pequeñas o mal conservadas y errores en la ejecución de la técnica (Kassai, 2008).

Los resultados de la efectividad se agrupan de la siguiente forma donde se considera hasta moderadamente efectivo como un grado aceptable de efectividad: (Kassai, 2008).

- Muy efectivo (superior al 98%).
- Efectivo (90-98%).
- Moderadamente efectivo (80-89%).
- Insuficientemente efectivo (menor al 80%).

Un experimento que se enfocó en los efectos sinérgicos del Pirantel y el Fenbedazol en *Toxocara canis in vitro*, puso de manifiesto el hecho de que los medicamentos empleados juntos o por separado no manifestaron diferencia significativa en la motilidad del parásito, pero sí en el daño a tejidos y órganos vitales (hipodermis, músculos longitudinales, intestinal, cordones nerviosos y órganos genitales), cuando se utilizaron juntos ambos fármacos. Así podemos extrapolar que cuando los perros son tratados con ambos medicamentos aún cuando la dosificación sea disminuida, se conserva la capacidad de destruir los gusanos, cuando los medicamentos se utilizan *in vivo* (Mehlhorn, 2003).

La popularización del uso de productos antiparasitarios combinados ha dado buenos resultados en la eliminación integral de los parásitos intestinales en los perros y de algunos extraintestinales, también se ha multiplicado en el ámbito de las pequeñas especies y este trabajo se enfoca a estudiar la actividad de una formulación previamente probada y desarrollada por otra empresa farmacéutica para el combate de nematodos intestinales del perro.

JUSTIFICACIÓN

Es de primordial importancia considerar el potencial zoonótico que presentan los síndromes de larva *migrans* producidos por *Toxocara canis* y *Ancylostoma caninum*, las repercusiones en la salud de los cachorros parasitados vía transplacentaria o lactogénica, así como la presentación de los síndromes en perros adultos y otros hospederos paraténicos. Esto hace inaplazable la necesidad de establecer esquemas de desparasitación que resulten eficientes para eliminar al parásito sobre todo en los cachorros (portadores de fases adultas) y en las perras (portadoras de larvas enquistadas). Para cubrir este aspecto la industria farmacéutica ha desarrollado diferentes familias de antiparasitarios sinergizando varios principios que incluyen mezclas de bencimidazólicos (Fenbendazol), tetrahidropiridinas (Pamoato de Pirantel) y las lactonas macrocíclicas (Ivermectina). Tomando como antecedente un producto de similares características previamente lanzado al mercado por el laboratorio Virbac, se evalúa un producto con esta composición en el siguiente trabajo, empleando el esquema de prueba crítica (Bistner, *et al.*, 2002; Habluetzel, *et al.*, 2003; Rubel, *et al.* 2003; Vardhani, 2003).

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Contribuir al estudio de la actividad sinérgica de antinematódicos contra *Toxocara canis* y *Ancylostoma caninum*, evaluando uno de los productos desarrollados de forma alterna al concepto original de Endogard de Virbac.

Evaluar la actividad antiparasitaria de un producto formulado a base Fenbendazol, 15 mg., Pamoato de Pirantel 14.5 mg., Praciquantel 5 mg., Ivermectina 0.2 mg., contra los dos nematodos intestinales más frecuentes en el perro: *Toxocara canis* y *Ancylostoma caninum* empleando un esquema de prueba crítica.

OBJETIVOS PARTICULARES:

Estudiar la evolución del comportamiento en la eliminación de huevos de *Toxocara canis* y *Ancylostoma caninum* antes y después del tratamiento con el producto.

Determinar a la necropsia la persistencia de fases adultas no eliminadas por el tratamiento.

MATERIALES Y MÉTODOS

MATERIAL BIOLÓGICO

Se utilizaron 50 perros con infestación natural por *Toxocara canis* y/o *Ancylostoma caninum*, de 1 a 3 meses de edad, sin importar su sexo (34 eran hembras y 16 machos).

ALOJAMIENTO Y ALIMENTO

Se alojaron en las instalaciones de la sección de Ciencias Morfológicas de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, en jaulas de metal de 50 x 40 cm. con charola recolectora y se utilizó jabón y cloro para lavar y desinfectar las jaulas y el lugar. Se administró alimento seco en forma de croquetas comerciales para cachorro, con 25 % de proteína cruda, 16.5% de grasa cruda y 3% fibra cruda, agua *ad libitum* en comederos y bebederos de plástico.

MATERIAL DE LABORATORIO

El trabajo se realizó en el laboratorio de Parasitología de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, empleando para la técnica de flotación, vasos, cucharas, coladeras, asas de inoculación, cubreobjetos y portaobjetos, microscopio compuesto marca Olympus CH2 y solución saturada de cloruro de sodio al 48% y con densidad de 1.18° Baume. Para la técnica de Mc Master se utilizaron goteros, cámaras de Mc Master, microscopio compuesto y solución saturada de cloruro de sodio al 48% y con densidad de 1.18° Baume.

MATERIAL MISCELÁNEO

Para la recolección de muestras se utilizaron bolsas de plástico y marcador permanente para identificarlas. Para el sacrificio de los animales se utilizaron guantes de látex, jeringas de 3, 5 y 10 ml con agujas, Xilacina 2% y Pentobarbital sódico 6.3%.

PRODUCTO ANTIPARASITARIO

Iverkan (Suspensión) Fórmula:

- Fenbendazol 15 mg
- Pamoato de Pirantel 14.5 mg
- Ivermectina 0.2 mg
- Praciquantel 5 mg
- Vehículo c. b. p. 1 ml

El producto está indicado para su empleo en caninos y felinos. Es un antiparasitario de amplio espectro que actúa contra larvas y huevos. Está indicado en el tratamiento de

cestodos, protozoarios y nematodos que afectan a caninos y felinos. Se puede utilizar en cachorros desde las 4 semanas de edad.

Dosis: Suspensión, caninos y felinos: 1ml por cada kg. de peso corporal en una sola toma. Para el tratamiento de céstodos y nematodos. Se recomienda una segunda toma, 15 días después para cortar el ciclo biológico de los parásitos.

Vía de administración: Oral.

Presentación: Iverkan suspensión, frasco de 20 y 60 ml con jeringa dosificadora.

METODOLOGÍA DEL TRABAJO

El presente trabajo se realizó bajo un esquema de prueba crítica en la que cada uno de los 50 cachorros que en condiciones salubres fueron obtenidos de donaciones particulares en el municipio de Cuautitlán Izcalli, fue su propio testigo, al tomar individuos positivos a la infestación por *Toxocara canis* y/o *Ancylostoma caninum*, en los que se evaluaron las cantidades de huevos eliminados antes y después de ser sometidos al tratamiento y se complementó con la necropsia para verificar la ausencia o presencia de nematodos adultos en el intestino, para determinar un efecto antihelmíntico y no ovistático, que puede estar involucrado con la reducción e interrupción de la eliminación temporal de huevos en las heces.

Los cachorros se alojaron en jaulas metálicas individuales de 90x40x40 cm. con charolas recolectoras de heces y orina, con piso de malla (rectángulos de 1.4x1.1 cm.), que permitió a los animales un buen apoyo y apropiada eliminación de heces y orina; dotados de un comedero y un bebedero, cubriendo las especificaciones de la Norma 062-200-1999 apartado 5.3.1.2. Estas jaulas se encuentran en las instalaciones de posgrado del Centro de Enseñanza Agropecuaria de la Facultad, en donde el área se encuentra delimitada por medio de láminas y un techo adicional al que ya presenta el sitio, contando con instalación hidráulica, eléctrica y drenaje. Dentro del área la temperatura se mantiene estable (14-26° C con variaciones por la época del año), por medio de lámparas incandescentes y cortinas que envuelven las baterías de jaulas y ventiladores que se usaron cuando la temperatura aumentó; la humedad relativa fluctuó entre 40-70%, valores que sufren cambios por la estación. Fueron alimentados con croquetas comerciales con proteína cruda 25%, grasa cruda 16.5% y fibra cruda 3%, que cubrieron las necesidades nutricionales de acuerdo al apartado 5.3.1.4.1. de la Norma 062 ZOO-1999 y agua *ad libitum*. La limpieza de los alojamientos se hizo diariamente con agua y detergente y se aplicó una aspersion de una solución de hipoclorito de sodio al 10% para desinfección. Las excretas se depositaron en un recipiente (19 litros de volumen), con hipoclorito de sodio (cloro al 12%) y se mezclaron para hacer una suspensión por un lapso de 60 minutos, para inactivar agentes infecciosos y se eliminó por el drenaje, el volumen de heces generado por estos animales es muy reducido y no representa problema de contaminación por la fermentación en el drenaje que inactiva las fases del parásito. El manejo y sujeción de los animales se hizo manual porque son organismos pequeños (1-3 kg) y no

representó ningún riesgo para el manipulador, ni para los animales. El manejo fue mínimo (limpieza, suministro de alimento y agua diariamente y administración de la suspensión desparasitante por vía oral al quinto día de experimentación). Las muestras fueron recolectadas directamente de las charolas en la parte inferior de las jaulas. Debido a que son cachorros se les proveyó de juguetes de carnaza para que su estrés sea mínimo. Previa sedación y analgesia con Xilacina (0,5 a 1 mg/kg) vía intramuscular, los cachorros fueron sacrificados, con una sobredosis de Pentobarbital sódico (200 mg/kg de peso) por vía intravenosa. Los cadáveres de los cachorros fueron depositados en bolsas de polietileno y se llevaron al incinerador disponible en la Facultad (Sumano, 1997; NORMA Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999).

Primero, por medio de la técnica de flotación se comprobó la ausencia o presencia de huevos de *Toxocara* o *Ancylostoma*, y la cuantificación de los huevos de éstos en heces por medio de la técnica de Mc Master, basada en diluir una cantidad conocida de materia fecal en otra cantidad conocida de solución salina saturada y revisar un volumen conocido de esta mezcla (Alba, 1994).

METODOLOGÍA QUE SE SIGUIÓ PARA LA PRUEBA CRÍTICA QUE SE APLICÓ A CADA ANIMAL

DÍA -5: Se recibió a los cachorros donados por particulares, sus heces se sometieron a pruebas de flotación para identificar la presencia de huevos de los helmintos objeto de estudio, aquellos que fueron negativos se eliminaron y los positivos se integraron al grupo bajo tratamiento.

DÍA -3: Se recolectaron heces de cada perro y se les practicó la prueba de Mc Master para la cuantificación de los huevos, para determinar la cifra de referencia inicial.

DÍA -1: Se realizó la segunda prueba de Mc Master a las heces de los animales completando los valores referenciales en el punto de partida del estudio.

DÍA 0: En este día se realizó un tercer muestreo, se trataron con una mezcla de Fenbendazol 15 mg, Pamoato de Pirantel 14.5 mg, Ivermectina 0.2 mg, Praciquantel 5 mg. y se realizó una

evaluación cuantitativa, después de recolectada la muestra se aplicó el tratamiento en la dosificación de acuerdo a las indicaciones del fabricante usando el producto antiparasitario a

razón de 1 ml. del producto por kg. de peso vivo del animal, usando una sola dosis por animal.

DÍA 2, 4, 6, 8 Y 10: Se colectaron muestras y se procesaron para hacer pruebas cuantitativas (Mc Master), para identificar variaciones en las cantidades de huevos eliminados.

DÍA 10: Se sacrificaron los animales utilizando Xilacina por vía intramuscular, como tranquilizante y analgésico y Pentobarbital sódico en sobredosis por vía intracardiaca provocando paro bulbar y muerte, posteriormente se sometieron a necropsia, que se enfocó en la obtención de intestinos, los cuales se revisaron cuidadosamente para detectar la presencia de parásitos en su interior.

La secuencia de evaluación hasta el sacrificio de los animales tuvo una duración de 15 días en cada animal, hasta completar el grupo de 50 animales.

Los resultados de cuentas de huevos obtenidos se organizaron en tablas y se les aplicó la ecuación de Wescot para determinar el nivel de eficacia y se complementó determinando el nivel de eliminación de gusanos adultos con la necropsia (Solusby, 1986).

ECUACIÓN DE WESCOT

$$\% E = \frac{Y - Z}{Y} \times 100$$

Donde: % E = % eficacia.

Y= Total de huevos en animales antes del tratamiento.

Z = Total de huevos en animales después del tratamiento (Soulsby, 1986).

RESULTADOS

Los resultados se analizaron de manera general para determinar inicialmente el comportamiento de las cuentas de huevos de *Toxocara canis* y *Ancylostoma caninum* o de ambos, en cada uno de los cachorros y después se evaluó la persistencia de gusanos a la necropsia.

Para el análisis, se revisaron los valores promedio de huevos de *Toxocara canis* y *Ancylsotoma caninum* en perros tratados antes y después de suministrar el antiparasitario, de donde se puede observar como funcionó el producto y en que momento se presentó la disminución de huevos.

Se encontró que al inicio del trabajo hubo un promedio en el conteo de huevos de *Toxocara canis* de 4991.66 huevos/gramo de heces, en el primer conteo en el día -4; de 6665.62 huevos/gramo de heces en día -2, ambos antes del tratamiento; el día del tratamiento (día 0) en el muestreo previo a éste, se encontraron 5409.37 huevos/gramo de heces. En el primer conteo postratamiento (día 2), el promedio fue de 675 huevos/gramo de heces, en el día 4 el valor fue de 345.83 huevos/gramo de heces, en el sexto día de conteo 450 huevos/gramo de heces; en el día 8, 385.41 huevos/gramo de heces y en el décimo y último del día en el que se sacrificaron los animales y fueron sometidos a la necropsia, el valor fue de 763.54 huevos/gramo de heces (Gráfico 1).

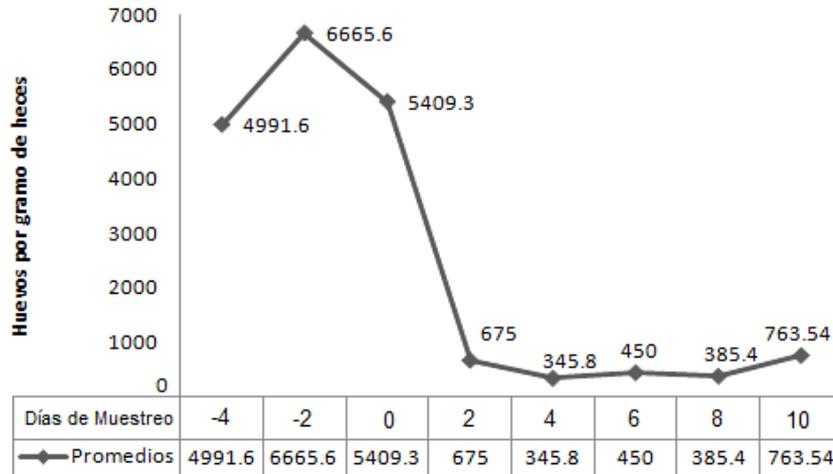


Gráfico 1. Valores promedio de huevos de *Toxocara canis* en 48 perros, antes y después del tratamiento con Fenbendazol, Pamoato de Pirantel, Ivermectina y Praciquantel (Iverkan).

Respecto a *Ancylostoma caninum*, se obtuvieron los siguientes promedios: en el primer conteo (día -4) 1063.04 huevos/gramo de heces; 1156.52 huevos/gramo de heces en el día -2, ambos previos al tratamiento; en el tercer conteo el día del tratamiento (día 0) en el muestreo previo a éste, se obtuvieron 1097.83 huevos/gramo de heces. En el día 2 del conteo postratamiento, el promedio fue de 132.60 huevos/gramo de heces, en el cuarto día de conteo 47.82 huevos/gramo de heces; en el día 6, de 60.86 huevos/gramo de heces, en el octavo día 39.13 huevos/gramo de heces y en el día 10 (último del día de la necropsia) de 54.34 huevos/gramo de heces (Gráfico 2).

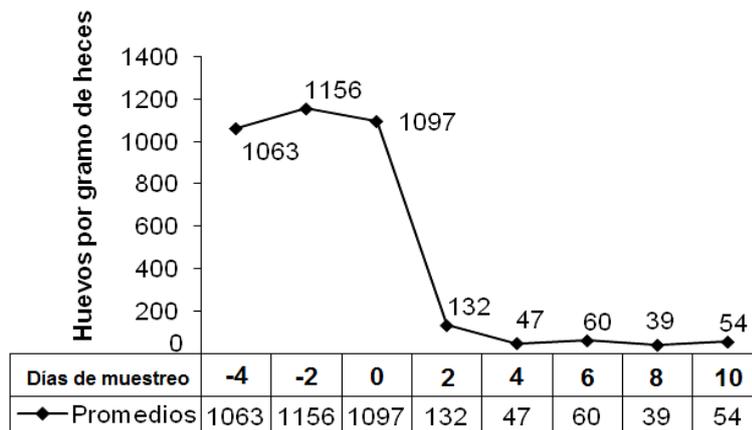


Gráfico 2. Valores promedio de huevos de *Ancylostoma caninum* en 23 perros, antes y después del tratamiento con Fenbendazol, Pamoato de Pirantel, Ivermectina y Praciquantel (Iverkan).

La eficacia global del producto en cuanto a la reducción de conteos de huevos fue del 91.82%; para *Toxocara canis* tuvo una eficacia del 92.06% y contra *Ancylostoma caninum* de 91.57% (Tabla 1).

| PROMEDIOS | PRE-TRATAMIENTO | POS-TRATAMIENTO | % EFICACIA |
|----------------------------|-----------------|-----------------|-------------------|
| <i>Toxocara canis</i> | 5688.88888 | 523.958333 | 92.0695508 |
| <i>Ancylostoma caninum</i> | 1105.8 | 67.087 | 91.5705 |
| Promedio de ambos | 3397.34444 | 295.522667 | 91.8200254 |

Tabla 1. Valores promedio de los 3 conteos de huevos en heces de *Toxocara canis* y *Ancylostoma caninum* antes y después del tratamiento en 48 y 24 cachorros respectivamente y porcentaje promedio de eficacia de Pamoato de Pirantel, Fenbendazol, Ivermectina y Praciquantel (Iverkan), en ambos parásitos.

Después de la desparasitación y necropsia de los 50 cachorros, se encontraron un total de 74 nematodos, de los cuales 63 eran *Toxocara canis*, en 19 de los 48 cachorros positivos y 11 *Ancylostoma caninum*, en 3 perros de los 23 (Tabla 2).

| | # CACHORROS | NO. GUSANOS | % PERROS CON GUSANOS | % PERROS LIBRES DE GUSANOS |
|--------------------------|-------------|-------------|----------------------|----------------------------|
| <i>Toxocara</i> | 19 de 48 | 63 | 39.58% | 60.42% |
| <i>Ancylostoma</i> | 3 de 23 | 11 | 13.04% | 89.96% |
| Promedio de ambos | | | 26.31% | 75.19% |

Tabla 2. Distribución de gusanos detectados a la necropsia en el intestino de los cachorros después del tratamiento con Pamoato de Pirantel, Fenbendazol, Ivermectina y Praciquantel, (Iverkan).

En los conteos de huevos en heces postratamiento, se encontró que de los 48 perros con conteos positivos a *Toxocara canis*, 14 no presentaban huevos de éste en heces (29.16%) y que 13 de los 23 con *Ancylostoma caninum* no presentaban huevos en heces (56.52%). De lo anterior se deduce que 11 de los 50 perros (38%), quedaron libres de huevos de ambos parásitos en los conteos postratamiento (Tabla 3).

| | LIBRES DE HUEVOS EN HECES | | CON HUEVOS EN HECES | |
|--------------------|---------------------------|--------|---------------------|--------|
| | No. perros | % | No. perros | % |
| <i>Toxocara</i> | 14 de 48 | 29.16% | 34 | 70.84% |
| <i>Ancylostoma</i> | 13 de 23 | 56.52% | 10 | 43.47% |

Tabla 3. Presencia o ausencia de huevos en heces después del tratamiento

En la necropsia de los 50 cachorros, 31 no tuvieron gusanos en el intestino y en 12 no se encontraron huevos en sus heces después del tratamiento, de éstos solamente 11 perros resultaron libres de gusanos y huevos, es decir el 22% de los 50 cachorros sin *Toxocara canis* ni *Ancylostoma caninum*. De los 50 cachorros, 31 no tenían *Toxocara canis* adultos en el intestino (62%) y 47 no tenían *Ancylostoma* adultos (94%) (Tabla 4).

| | <i>Toxocara</i> | <i>Ancylostoma</i> |
|------------|-----------------|--------------------|
| NO. PERROS | 31 perros de 48 | 20 perros de 23 |
| % | 64.58% | 86.95% |

Tabla 4. Perros libres de gusanos en el intestino después del tratamiento con Pamoato de Pirantel, Fenbendazol, Ivermectina y Praciquantel, (Iverkan).

Se presentó 1 perro (2%) libre de huevos de *Toxocara* en heces, pero con gusanos en su intestino y dos cachorros (4%) libres de huevos de *Ancylostoma*, pero con el nematodo en el interior del intestino. Por lo que en total 2 perros de 50 (4%), no presentaron huevos en los conteos coproparasitoscópicos pero si nematodos en su intestino (Tabla 5).

| | <i>Toxocara</i> | <i>Ancylostoma</i> | Con ambos |
|------------|-----------------|--------------------|-----------|
| NO. PERROS | 1 | 2 | 1 |
| % | 2% | 4% | 2% |

Tabla 5. Perros libres de huevos en heces, pero con gusanos en el intestino después del tratamiento

Durante el desarrollo de toda la parte experimental no se observó ningún tipo de reacción de los perros a la aplicación del medicamento.

DISCUSIÓN

En la búsqueda de un antiparasitario ideal que sea efectivo contra parásitos del mismo o diferente género y especie, capaz de eliminar a una población completa con una sola aplicación, que sea libre de efectos tóxicos o colaterales, de dosificación sencilla, seguro y económico, se han llevado a cabo innumerables evaluaciones con diversos resultados en términos de efectividad, que hacen notar que al paso del tiempo se ha desarrollado diferentes grados de resistencia ya sea colateral (entre fármacos del mismo grupo) ó múltiple (contra fármacos de diferentes grupos), siendo la primera la más frecuente (Kassai, 2002). Así pues la innovación de los laboratorios farmacéuticos está encaminada a tratar y prevenir la presentación mixta de parasitosis y evitar el desarrollo de la resistencia de los parásitos combinando fármacos de diferentes familias, con mecanismos de acción diferentes. Además tomando en cuenta que la resistencia a antiparasitarios es una condición fisiológica y evolutiva, se debe continuar con un esquema de uso racional, además de la investigación y evaluación de las combinaciones de éstos, para encontrar el punto de equilibrio y evitar la presentación de resistencia múltiple.

En la evaluación de este antiparasitario, se observó que la administración de una sola dosis a razón de 1 ml. por kilogramo de peso corporal, para eliminar fases adultas de *Toxocara canis* y *Ancylostoma caninum* de cachorros con infestación natural, causó una reducción variable en las cuentas de huevos de ambos nematodos en heces. Obteniendo una eficacia contra *Toxocara canis* de 92.06% que puede considerarse alta, mientras que contra *Ancylostoma caninum* se obtuvo una eficacia del 91.57% que también puede considerarse alta. La eficacia global del producto empleando éste criterio fue de 91.82%, hallándolo igualmente efectivo, todo esto tomando en cuenta sólo los conteos de huevos en heces y sin considerar la posibilidad de que los gusanos adultos pudieran persistir en el intestino de los cachorros.

De los 50 cachorros, 48 presentaron al inicio del experimento huevos de *Toxocara canis* en sus heces, observándose un promedio de 5680 huevos por gramo de heces en los tres conteos previos al tratamiento y una reducción en el promedio a 523 huevos por gramo de

heces en los conteos posteriores. Notando una elevación en la cantidad de huevos por gramo de heces en el primer conteo (4991) al segundo (6665) y el día del tratamiento hubo una ligera reducción en el promedio de los conteos (5909), que contrasta con una baja en el primer conteo postratamiento (675), que se mantuvo estable, siendo 345, 450, 385 y 763 huevos por gramo de heces, en el segundo, tercero, cuarto y quinto conteos postratamiento, respectivamente. Posiblemente este ligero aumento al final de los conteos, fue por el establecimiento de gusanos en intestino que al momento del tratamiento estaban en etapas larvarias en diferentes órganos, por coprofagia de heces con huevos inmaduros que pasaron de nuevo a las heces o bien un efecto ovistático en las hembras que cesó.

El aspecto controversial en este estudio fue que de los 48 cachorros positivos a *Toxocara canis*, a la necropsia y revisión del intestino se observó que en 19 de ellos persistían gusanos obteniéndose en conjunto un total de 63 nematodos, obteniendo de 3 a 11 por perro, con un promedio de 3.31 nematodos por cachorro. De lo que se desprende, que en el 39.58% de los 48 cachorros infectados con *T. canis* y tratados, se dió la persistencia de los parásitos, lo cual contrasta con la elevada reducción de huevos en heces (92.07%), que fue a un punto en el que 14 de ellos dejaron de eliminarlos al examen coproparastoscópico por lo que el 29.16% de los animales parecía estar libre de parásitos. Este comportamiento nos hace pensar en un efecto ovistático de los principios que fue evidencia del daño provocado por los antiparasitarios suministrados a los animales.

De los 50 cachorros, 23 resultaron positivos a *Ancylostoma caninum* al comienzo del experimento, con un promedio de 1105 huevos por gramo de heces en los 3 conteos previos al tratamiento y un promedio postratamiento de 66 huevos por gramo de heces. Observándose un ligero aumento de 1063 a 1156 huevos por gramo de heces, del primer al segundo conteo y un ligero declive a 1097 huevos por gramo de heces en el tercero, que disminuyó drásticamente a 132 en el primer conteo después del tratamiento, con un decremento mayor en los conteos posteriores (47,60, 39 y 54 huevos por gramo de heces para el tercero, cuarto y quinto conteos respectivamente).

De los 23 cachorros positivos a *Ancylostoma caninum*, sólo en 3 persistieron un total de 11 nematodos en su intestino, y el rango varió de 1 a 9 gusanos con un promedio de 0.478 por cachorro. Así en el 13.04% de los 23 animales con *Ancylostoma caninum* tratados, persistió un número variable de nematodos intestinales. Con éste nematodo coincidió la efectividad encontrada en los conteos de huevos postratamiento, donde 13 de los 23 cachorros no eliminaban huevos en heces (56.52%). De los 3 cachorros en los que persistieron los parásitos, 2 presentaron conteos positivos después del tratamiento y uno no, lo cual puede asociarse a efecto ovistático o por la persistencia de gusanos machos.

Integrando los datos de 50 cachorros con nematodos en el intestino al inicio, 31 no presentaron gusanos a la necropsia y 19 de los 50 no eliminaban huevos en las heces en ningún conteo después del tratamiento y 11 de los 19, estaban libres de gusanos y huevos. Es decir el 38% de los 50 cachorros quedaron libres tanto de *Toxocara canis* como de *Ancylostoma caninum*. De los 19 libres de huevos en heces, 6 tenían ambos nematodos al inicio del experimento. Mientras que 2 cachorros de los 50 (4%), no presentaron huevos en los conteos coproparasitoscópicos, pero sí nematodos en su intestino, estando en uno de ellos ambos nematodos y en el otro solamente *Ancylostoma caninum*.

Se observó la asociación de *Toxocara canis* y *Ancylostoma caninum* en 21 de los 50 cachorros, como una parasitosis mixta; de éstos en 7 persistió *Toxocara canis* y en 2 ambos.

Para *A. caninum*, dos animales (8 y 11) tuvieron conteos negativos al llegar y antes del tratamiento, pero posterior a éste empezaron a eliminarlos, en el 6° conteo postratamiento para el número 8 y en el 2°, 3° y 4° para el número 11. Este fenómeno puede asociarse a que los animales probablemente venían incubando el parásito.

Analizando algunos ensayos parecidos a este, enfocados al uso de Pamoato de Pirantel, Fenbendazol, Ivermectina y Praticuante, principios activos utilizados en la elaboración del antiparasitario evaluado se encontraron los siguientes resultados:

En un estudio realizado en el 2004, se comparó la efectividad de 7 productos comerciales con diferentes combinaciones de antiparasitarios, administrados en una sola toma a perros, entre los que se encuentran Pamoato de Pirantel, Ivermectina, Fenbendazol y Praciquantel (Balbuena, *et al.*, 2004). Uno de estos antiparasitarios evaluados fue Basken (Pamoato de Pirantel, 5 mg y Pamoato de Oxantel, 5 mg; Fort Dodge) con un porcentaje de eficacia de 87.11% global, de 80.26% contra *Toxocara canis* y 99.29% contra *Ancylostoma caninum*, con eliminación en el 40% de los gusanos adultos en intestino. Otro producto utilizado fue Canex (Embonato de Pirantel 143 mg, Embonato de Oxantel 543 mg y Praciquantel 50 mg; Pfizer) en el que se observó una eficiencia de 87.21% global, el 83.75% y 94.69% contra *Toxocara canis* y *Ancylostoma caninum* respectivamente y eliminó solo los gusanos del 45% de los 20 animales. También se evaluó Drontal (Pamoato de Pirantel 144 mg, Febantel 150 mg y Praciquantel 50 mg; Bayer) con una eficacia del 94.61% en la eliminación global y de 93.01% contra *Toxocara canis* y 99.27% contra *Ancylostoma caninum* y la eliminación en 55% de los nematodos en los animales. Además se estudió Endovet (Ivermectina 2 mg y Praciquantel 50 mg; Revetmex) que presentó una eficacia de 83.99% global e individualmente se observó una eficacia de 93.44% contra *Toxocara canis* del 66.56% contra *Ancylostoma caninum* y la eliminación de gusanos del 65% de los cachorros. Otro producto utilizado que también contiene Ivermectina (0.02 mg) y Praciquantel (5mg) (Iverplex; Holland), presentó una eficacia del 95.78% global, 92.30% contra *Toxocara canis* y del 99.23% contra *Ancylostoma caninum* y una efectividad en la eliminación de gusanos en 70% de los 20 animales del grupo. También se evaluó Lopatol (Nitroscanate 100 mg; Novartis) con eficacia global del 40.2%; de 1.52% y 73.53% de eficacia contra *Toxocara canis* y *Ancylostoma caninum* respectivamente y menos del 45% de los cachorros de nematodos intestinales. Por último se evaluó Endogard (Febantel 37.5 mg, Praciquantel 12.5 mg, Pamoato de Pirantel 36 mg e Ivermectina 0.015 mg; Virbac), producto muy semejante a Iverkan. Endogard presentó una eficacia del 92.17% global, del 97.55% contra *Toxocara canis* y del 79.56% contra *Ancylostoma caninum* y una eliminación en 75% de los gusanos adultos en intestino (Balbuena, *et al.*, 2004).

Comparando la efectividad global de estos productos con Iverkan (Pamoato de Pirantel, Fenbendazol, Ivermectina y Praciquantel), podemos decir que el más efectivo fue

Iverplex con 95.78% de efectividad, seguido por Drontal (94.61%); mientras que Endogard (92.17%) e Iverkan (91.82%) tuvieron una efectividad similar y los demás productos comerciales mostraron una efectividad global menor al 90%, siendo el menos efectivo Lopatol (40.2%). En cuanto a la efectividad contra *Toxocara canis*, el más efectivo fue Endogard con 97.55%, seguido de Endovet (93.44%), Drontal (93.01%) e Iverplex (92.30%), siendo éstos más efectivos que Iverkan (92.069%). El resto de los productos comerciales tuvieron una eficacia menor al 90%, siendo inefectivo Lopatol con 1.52% de efectividad (Balbuena, *et al.*, 2004).

Basken, Drontal e Iverplex, tuvieron una eficacia mayor al 99% contra *A. caninum*, siendo los mejores contra este nematodo, seguidos de Canex (94.69%) e Iverkan (91.57%) y con una menor efectividad Endogard (79.56%), siendo el menos efectivo Endovet (66.56%). El producto comercial que obtuvo un porcentaje alto en la eliminación de gusanos fue Endogard (75%) seguido de Iverkan que eliminó el 73.69%, estos dos productos fueron seguidos de Iverplex con 70% de eliminación de gusanos. Los demás productos comerciales presentaron una eliminación menor al 70% (Balbuena, *et al.*, 2004).

Concluyendo, Endogard (Pamoato de Pirantel, Febantel, Ivermectina y Praticuante) e Iverkan (Pamoato de Pirantel, Fenbendazol, Ivermectina y Praticuante) fueron los productos comerciales con formulaciones casi iguales y en la evaluación de ambos se observó un comportamiento similar en su eficacia global, pero Endogard fue más efectivo contra *Toxocara canis* y un 5.48% e Iverkan más efectivo contra *Ancylostoma caninum* en un 12.01%. Siendo los dos productos efectivos contra ambos nematodos reflejado como reducción de conteos de huevos en heces, una eliminación mayor al 70% de gusanos pero con un posible efecto ovistático o resistencia presentes (Balbuena, *et al.*, 2004). Dado que Endogard eliminó el 75% de los gusanos e Iverkan solo el 70% y considerando el tiempo entre una y otra evaluación (2004-2011), podemos concluir que Endogard tuvo una efectividad real superior al eliminar un mayor porcentaje de adultos, independiente de los conteos de huevos, y aunque la concentración de Ivermectina en Endogard fue menor, tal vez por la calidad de los ingredientes o por contener Febantel en lugar de Fenbendazol fue más efectivo.

En 2007, se llevó a cabo una evaluación en varios países europeos (Francia, Bélgica, Alemania, Italia y España), de una combinación de Oxantel (20 mg), Pirantel (5 mg) y Praciquantel (5 mg) (Dolpac, Vetoquinol), en 235 cachorros con infestación natural por varios parásitos entre los que se encontraban *Ancylostoma caninum* y *Toxocara canis*. Después del tratamiento se realizaron exámenes (Mc Master y como confirmatorio centrifugación y flotación), en los días 7, 14 y 21, observando que la eficacia contra *Ancylostoma caninum* fue de 99.2%, 99.2% y 99.3% respectivamente y contra *Toxocara canis* de 99.1%, 98.8% y 98.9% respectivamente. Respecto a *Toxocara canis* se presentaron fallas en la eficacia en el día 7 en perros de 2 meses de edad y en perros con diarrea. En éstos la *larva migrans* pudo estar presente y no es afectada por el Pamoato de Pirantel y dado que la diarrea puede acelerar el tiempo de tránsito intestinal, puede afectar la eficacia de los compuestos antihelmínticos. Comparado la efectividad obtenida por esta mezcla diferente de fármacos que incluye 2 de los probados en el presente trabajo, con los resultados que obtuvimos con la administración de Iverkan (Pamoato de Pirantel, Fenbendazol, Ivermectina y Praciquantel), podemos determinar que la combinación empleada en Europa obtuvo mejores resultados contra *Ancylostoma caninum* (99%) y *Toxocara canis* (99%), en la reducción de huevos en heces, comparado con Iverkan (91.57% y 92.06% respectivamente), aun cuando los conteos se realizaron en diferentes días y en ambos casos sólo se administró el medicamento en una sola ocasión, pero sin ser comprobada por la observación de nematodos en intestino, así pues no podemos determinar si solo fue un cierto efecto ovistático, una reducción en el número de gusanos hembras o la eliminación del 99% de los nematodos. Aun cuando esta mayor efectividad de Dolpac sea correcta, debemos considerar que la edad de los perros era de 2 meses a 15 años (promedio de 3.5 años), por lo que la resistencia natural y eliminación de los perros adultos puede ser un factor importante para la alta eficacia que presentó el producto evaluado en Europa, ya que comparado con la edad de los cachorros a los que se les administró Iverkan (no superaban los 3 meses de edad), en los que la infección transplacentaria y galactógena fue primordial y la resistencia natural no se había establecido. Estas pueden ser las diferencias para la obtención de una eficacia casi perfecta de Dolpac, en comparación con Iverkan (Grandemange, 2007).

Miró, *et. al.*, evaluó en España en el 2007, 5 antihelmínticos en 3 grupos de 50 perros infestados naturalmente con diferentes parásitos (entre ellos *Toxocara canis* en 91 perros y *Ancylostoma caninum* en 47 perros). En el primer grupo se administró Mebendazol (22 mg/kg) diariamente por tres días, en el segundo grupo se evaluó Fenbendazol administrado en dosis de 50 mg/kg diario, durante 3 días y en el tercero una combinación de Febantel (15 mg), Pirantel (5 mg) y Praciquantel (5 mg) en una sola toma. La eficacia obtenida en los días 9 a 16 postratamiento fue para *Toxocara canis* de 100% con Mebendazol, 80-100% con Fenbendazol y de 97-100% con Febantel, Pirantel y Praciquantel y para *Ancylostoma caninum* de 100% con Mebendazol, 99-100% con Fenbendazol y 90-100% con Febantel, Pirantel y Praciquantel. De lo anterior podemos concluir el Fenbendazol administrado cada 24 horas por tres días, contra *Toxocara canis* resultó en un rango de eficacia similar a Pamoato de Pirantel, Fenbendazol, Ivermectina y Praciquantel (92.06%), pero contra *Ancylostoma caninum* fue muy efectivo ya que obtuvo casi el 100% de efectividad contrastado con el 91.57% de Iverkan contra este parásito. Podemos decir que los fármacos administrados tienen una efectividad superior, pero debemos tomar en cuenta que su administración fue durante 3 días, lo que crea una desventaja en la practicidad, espectro y dosificación, respecto a la combinación de Pamoato de Pirantel, Fenbendazol, Ivermectina y Praciquantel. En cuanto a la combinación de Febantel, Pirantel y Praciquantel, fue más efectiva que la empleada en Iverkan, para ambos parásitos. Las diferencias en cuanto al esquema de evaluación número de días de tratamiento, hacen que esta prueba no sea concluyente en la desaparición de los nematodos del intestino y no un efecto ovistático, son variables que no determinan si en realidad éstos 5 fármacos fueron más eficaces. Aunque de ser correcta esta eficacia estaría relacionada con la administración del Mebendazol y Fenbendazol en dosis altas y dentro de rango de posología y durante 3 días lo que aumenta la posibilidad de contacto del parásito con el medicamento, además que la edad de los perros evaluados era de 2-8 años, perros adultos que presentan mayor resistencia que los cachorros desparasitados con Pamoato de Pirantel, Fenbendazol, Ivermectina y Praciquantel (Iverkan) (Miró, *et al.*, 2007).

En la evaluación de una tableta antihelmíntica masticable con sabor a carne, llevada a cabo en 2010 en Inglaterra por Schmid, elaborada con Pirantel (5 mg), Oxantel (20 mg) y

Praciquantel (5 mg), se encontró que una sola dosis administrada a 12 perros con infestación natural con *Toxocara canis*, una eficacia del 100% en los conteos de gusanos intestinales y en 10 perros con infección inducida, se obtuvo una eficacia de 94.3%. La efectividad máxima de esta combinación en tan sólo 12 perros a los que se les administró una sola dosis del medicamento contra *Toxocara canis*, contrasta con una eficacia del 92.069% obtenida con Pamoato de Pirantel, Fenbendazol, Ivermectina y Praciquantel (Iverkan), aunque contra una infestación inducida tuvo un menor porcentaje, sigue siendo mayor que para Iverkan. Ambas evaluaciones se hicieron con la administración de una dosis de la combinación de los antiparasitarios y considerando sólo los valores en la evaluación de la infestación natural y la eliminación del 100% de los gusanos, debemos tomar en cuenta que el Pirantel y el Oxantel, aunque pertenecen al mismo grupo (tetrahidropirimidinas), tienen una variación de afinidad en los receptores de la membrana neuromuscular, lo que es una ventaja al cubrir diferentes subtipos de receptores, ampliando así el espectro de acción y limitando la aparición de resistencias. Esto sugiere el interés del Oxantel frente a nematodos que van disminuyendo su número de receptores resistentes al Pirantel o al Levamisol (Martin, *et. al.*, 2004). Y dado que se utilizó una dosis normal en rango bajo de Pirantel, puede atribuirse el 100% de eficacia no a la acción del Pirantel en sí, sino a su asociación con el Oxantel, ampliando su espectro de acción; mientras que en el caso de Iverkan sólo se emplearon principios activos de diferentes grupos y mecanismos de acción, que si bien pueden tener acción sinérgica y no compiten entre ellos, no tienen la misma ventaja que la combinación de Pirantel-Oxantel (Schmid, *et al.*, 2010).

Hace 12 años Dryden en Kansas, Estados Unidos, evaluó la eficacia de gránulos de Fenbendazol y una suspensión de Pamoato de Pirantel contra *Toxocara canis* en infestaciones naturales en galgos, evaluando 2 grupos. El Grupo 1 estaba compuesto por 17 perros con una edad promedio de 6.35 años y el Grupo 2 contenía 19 perros con promedio de edad oscilaba en los 6.10 años de edad. En estos perros es habitual el uso de diferentes desparasitantes contra *Toxocara canis*, debido a la contaminación de la tierra con el parásito y el contacto rutinario que éstos establecen en las prácticas de carreras. En el primer grupo seleccionado aleatoriamente se evaluaron gránulos de Fenbendazol a razón de 50 mg/kg por día durante 3 días, que se mezclaron en el alimento y se administró una vez por mes durante 4 meses. En el

grupo 2 los cachorros se trataron con una suspensión de Pamoato de Pirantel en dosis de 5 mg/kg, vía oral una vez al mes por 4 meses. Las evaluaciones fecales (flotación con solución azucarada de Sheather, centrifugación y conteo en microscopio compuesto con aumento 100x), se realizaron en el día 0 y 10 y en el primer día del tratamiento mensual. Los cachorros del grupo 1, tratados con Fenbendazol, tuvieron una reducción de cuentas de huevos del 95.8% en el día 10, mientras que los cachorros tratados con Pirantel tuvieron una reducción de 85.8% en el día 10 postratamiento. Comparado con los cachorros tratados con Pamoato de Pirantel, Fenbendazol, Ivermectina y Praciquantel (Iverkan), podemos decir que el Fenbendazol tuvo una eficacia mayor, pero no así Pirantel, tal vez, debido a que el Fenbendazol también es efectivo contra fases larvarias y el Pirantel no, lo que disminuye el riesgo de que larvas migrantes se asienten en intestino. Además si tomamos en cuenta que el efecto del Fenbendazol sobre las formas adultas no es letal, su eficacia depende en gran medida del tiempo de contacto Fenbendazol-parásito, por lo que 3 tomas consecutivas del fármaco aumentan este tiempo y su efectividad, ya que Iverkan se administró en una sola toma y con una dosis de Fenbendazol baja, lo que puede explicar la diferencia de eficacia. Todo esto comparado solo con el primer conteo postratamiento, que comprende una administración del medicamento, sin hacerse una determinación de la presencia de las fases adultas después del tratamiento (Dryden, *et al.*, 1999).

Otra evaluación de Fenbendazol contra *Toxocara canis*, fue realizada en combinación con Praciquantel contra *Dipylidium caninum*, en dosis de 100 mg de Fenbendazol y 5 mg de Praciquantel por kilogramo de peso por vía oral, en 10 cachorros de 12 a 14 semanas de edad naturalmente infectados con ambos parásitos. A la necropsia realizada a las 72-96 horas, se obtuvo una efectividad de 92.5% contra *Toxocara* y 100% contra *D. caninum*. Este resultado es mayor al encontrado en el uso de Pamoato de Pirantel, Fenbendazol, Ivermectina y Praciquantel (Iverkan) (64.58%), siendo más efectivo en la eliminación *Toxocara canis*, pero tomando en cuenta que la necropsia se realizó a los 3 o 4 días del tratamiento, en donde en paralelo a la evaluación de Iverkan en éstos días hubo una significativa reducción en los conteos de huevos, la posibilidad de reinfección posterior o el establecimiento de fases larvarias se hace mínimo, además de que la dosis empleada era el doble del rango mayor recomendada para el Fenbendazol y la utilizada en Iverkan fue una dosis baja (15 mg/kg), aun cuando ambas se administraron una sola vez (Cárdenas, *et al.*, 2006).

En otra evaluación a una formulación con Pamoato de Pirantel (5 mg/kg) e Ivermectina (6 µg/kg) en perros con infestación natural, se encontró que estos antiparasitarios tuvieron una eficacia del 99.7% en la eliminación de huevos y no se encontraron gusanos a la necropsia. Tanto esta evaluación, como la de Fenbendazol, Pamoato de Pirantel, Ivermectina y Praticuante, en combinación, utilizada en este trabajo, se realizaron con infestaciones naturales y en ambas se realizaron tanto pruebas coproparasitoscópicas como la revisión de la persistencia de nematodos en intestino, pero en el caso de la asociación de Pamoato de Pirantel e Ivermectina, la dosis del primero es la recomendada en rango bajo y la de la segunda en dosis alta, y dado que la Ivermectina actúa también sobre las fases larvianas y juveniles, podemos explicar la efectividad del 100% en la eliminación de gusanos y el 99.7% de eficacia en la eliminación de huevos en heces, a diferencia del 75% y el 92.06%, respectivamente, encontrados con Iverkan (Macareno, 2001).

Considerando las variables (número de perros, parásitos evaluados, dosis, combinación de fármacos, infecciones inducidas, etc.), entre cada una de las evaluaciones antes comparadas con la de Pamoato de Pirantel, Fenbendazol, Ivermectina y Praticuante (Iverkan), no podemos tomar como confiables aquellas en las que no se realizó la comprobación de presencia de nematodos en el intestino de los perros a la necropsia, debiendo tomarse como parámetro la ausencia de gusanos adultos en el intestino como elemento incuestionable de la eliminación de ambos parásitos.

En ninguno de los animales se observaron síntomas adversos o efectos secundarios luego de la administración de la combinación de Fenbendazol, Pamoato de Pirantel, Ivermectina y Praticuante, indicando una buena tolerancia a la dosis administrada.

Los conteos elevados de huevos en heces al inicio del experimento, no tuvieron relación con su persistencia en heces ni con la de nematodos en intestino.

El empleo de asociaciones de varios nematodocidas para optimizar la eficacia de la acción farmacológica contra las fases adultas de *Toxocara canis* y *Ancylostoma caninum* en perros tiene como objetivo ampliar el espectro de actividad de un fármaco con otro que actúe con diferente mecanismo de acción en el metabolismo parasitario produciéndose un espectro

complementario, para poder disminuir las dosis empleadas y así minimizar los efectos tóxicos. El uso de Fenbendazol (que actúa disminuyendo las funciones generales del parásito al inhibir la síntesis de microtúbulos), Pamoato de Pirantel (que actúa como bloqueador neuromuscular provocando la parálisis contráctil reversible del gusano disminuyendo su capacidad de mantenerse en el intestino) y de Ivermectina (que aumenta la permeabilidad en la membrana muscular de la musculatura faríngea y de la pared corporal, disminuyendo la ingestión de nutrientes y la motilidad general), actúan con diferentes mecanismos sobre el mismo parásito, potencializando sus efectos y logrando su muerte. Y aunque resulta muy efectivo el uso individual de fármacos (Mebendazol, Fenbendazol), éstos se tienen que administrar durante 3 días, lo que puede ser impráctico. Así pues el empleo de 3 antinematódicos y un anticestódico, incrementan la efectividad contra nematodos y el beneficio adicional de eliminar cestodos, tomando en cuenta el hecho de la reinfección y asentamiento de larvas migrantes en el intestino postratamiento, sobre todo en cachorros menores de 3 meses, hacen necesario un tratamiento posterior a éste y la indicación más adecuada puede ser a las 24 horas para aprovechar el efecto de toxicidad residual al que han estado expuestos los organismos con el tratamiento previo.

CONCLUSIONES

La administración en dosis única, de una suspensión compuesta por una mezcla de Fenbendazol 15 mg., Pamoato de Pirantel 14.5 mg., Ivermectina 0.2 mg. y Praciquantel 5 mg., c. b. p. 1 ml, en dosis de 1 ml por kg de peso corporal, para la eliminación de gusanos adultos de *Toxocara canis* y *Ancylostoma caninum* en 50 cachorros con infestación natural, fue **efectiva** (más del 90% de reducción de huevos en heces), obteniendo una eficacia global de 91.82% y contra *Toxocara canis* de 92.069% mientras que contra *Ancylostoma caninum* fue de 91.57%.

De los 50 animales tratados en 19 (38%), persistieron nematodos en el intestino a la necropsia, obteniendo una **baja eficacia** en este rubro.

Solo el 38% de todos los animales tratados quedaron libres de huevos y gusanos de ambos nematodos y en el 62% de los cachorros los nematodos presentaron resistencia al tratamiento y una reducida eficacia que puede traer como consecuencia en el uso posterior del medicamento, la persistencia de nematodos intestinales y su consecuente daño al hospedero y riesgo constante de zoonosis.

La combinación de fármacos empleada puede utilizarse sin esperar efectos colaterales o tóxicos en cachorros menores de 3 meses.

Aunque hubo una reducción considerable en las cuentas de huevos en heces postratamiento, no se alcanzó la eliminación del 100% de los nematodos y no hubo una correspondencia entre la reducción de huevos en heces y la persistencia de gusanos en intestino, ni una relación entre una carga parasitaria inicial elevada y la persistencia de parásitos, por lo que debe considerarse que usar como referencia los conteos de huevos resulta poco confiable para la evaluación de antinematódicos.

Deben realizarse continuamente evaluaciones de los productos, tanto de manera individual como en combinación, tomando en cuenta la dosis de cada uno, la frecuencia en el tratamiento, la calidad de las sales, el análisis de la presencia de nematodos en el intestino

para diferenciar su sexo y si son adultos o juveniles, la intermitencia en la eliminación de huevos, muestras pequeñas o mal conservadas, errores en la ejecución de la técnica, la edad de los sujetos de experimentación, así como su sexo, raza, origen, para poder obtener evaluaciones estandarizadas en las que las variables sean mínimas.

Basados en éstos resultados, podemos concluir que la combinación de antihelmínticos evaluada, es adecuada como tratamiento y prevención de fases adultas de *Toxocara canis* y *Ancylostoma caninum* en cachorros menores de 3 meses de edad, debiendo repetirse la administración de otra dosis a las 24 horas para aumentar la eficacia del medicamento contra éstos parásitos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Balbuena BVH, León ALE. Comparación de actividad antihelmíntica de 7 productos comerciales contra los nematodos *Toxocara canis* y *Ancylostoma caninum* usando perros con infestación natural por medio de una prueba crítica (tesis de licenciatura). México (Estado de México) México: Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. Univ Nacional Autónoma de México, 2004.
2. Guerrant RL, Walker DH, Weller PF. Enfermedades infecciosas tropicales. España: Elsevier Science 2002.
3. Schantz PM, Glickman LT. Canine and human toxocariasis: the public health problem and the veterinarian's role in prevention. JAVMA 1979. 175: 12.
4. San Andrés LM, Boggio J. Antimicrobianos y antiparasitarios en medicina veterinaria. 3ª ed. Argentina: Ed Inter-Médica 2007.
5. Acha PN, Szyfes B. Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y los animales. 3ª ed Chile: OPS 2003.
6. Bowman DD, Parasitología para veterinarios. 8ª ed. España: Elsevier 2004.
7. Cordero CM, Rojo FA, Martínez C, Sánchez S, Hernández S, Navarrete I, Diez P, Quiroz H, Carvalho M. Parasitología Veterinaria. España: Mc Graw Hill-Interamericana 1999.
8. Domínguez G, de la Torre JA. Aportaciones al conocimiento de los endoparásitos del lobo ibérico (*Canis lupus signatus*) en el norte de Burgos. Galemys 2002; 14: 2.
9. Gallego J. Manual de Parasitología. España: Universidad de Barcelona 1998.
10. Gutierrez Y. Diagnostic pathology of parasitic infections with clinical correlations. 2ª ed. Estados Unidos: Oxford University Press 2000.
11. Kassai T. Helminología veterinaria. España: Acribia 2002.
12. Martínez LJP. Detección del depósito de antígenos de excreción-secreción de larvas somáticas de *Toxocara canis* en los tejidos de jerbos con infección inducida (tesis de maestría). Estado de México (Cuautitlán Izcalli) México: Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. Univ Nacional Autónoma de México 2004.
13. Quiroz RH. Parasitología y enfermedades parasitarias de animales domésticos. México: Limusa 2002.
14. Urquhart GM, Armour J, Duncan JL. Parasitología veterinaria. España: Acribia 2001.

15. Castillo D, Paredes C, Zañartu C, Castillo G, Mercado R, Muñoz V. Contaminación ambiental por huevos de *Toxocara* sp. en algunas plazas y parques públicos de Santiago de Chile. Bol Chil Parasitol 1999; 55, 3-4: 86-91.
16. Palmer SR, Soulsby L, Simpson DIH. Zoonoses: biology clinical practice and public health control. EUA: Oxford University Press 1998.
17. Taylor MA, Coop RL, Wall RL. Veterinary Parasitology. 3ª ed. EUA: Blackwell Publishing 1997.
18. Barriga O, A critical look at the importance, prevalence and control of toxocariasis and the possibilities of immunological control. Vet Parasitol 1988; Vol 29, 2-3, 195-234.
19. Hoffman AN, Beltrao N, de Avila Botton S, Caminha BX, de la Rue ML. Intestinal nematodes of stray dogs as zoonoses agents in D. Pedrito City (RS-Brazil). Bol Chil Parasitol 2000; 55: 3-4.
20. Long SS. Principles and practice of pediatric infectious diseases. 3rd ed. Londres: Churchill Livingstone 2009.
21. Sasmal NK. Experimental infection of the cockroach *Periplaneta Americana* with *Toxocara canis* and the establishment of patent infections in pups. J Helminthol 2008; 82(2): 97-100.
22. Worley G, Green JA, Frothingham TE, Sturner RA, Walls KW, Rakalnis V, Ellis GS. *Toxocara canis* infection: Clinical and epidemiological associations with seropositivity in kindergarten children. Journal of Infectious diseases 1984; 149: 4.
23. Hendrix CM. Diagnóstico parasitológico veterinario. 2ª ed. España: Harcourt Brace 1999.
24. Lapage G. Parasitología veterinaria. 2ª ed. México: Compañía Editorial Continental 1971.
25. Del Valle GM, Radman NE, Burgos L, Fonrouge RD, Archelli SM. *Toxocara canis*: migración larval y eosinofilia en el hospedador paraténico. Parasitol Latinoam 2002; 57: 46-49.
26. Glickman LT, Schantz, PM. Epidemiology and pathogenesis of zoonotic toxocariasis. Epidemiol Rev 1981; 3: 230-250.
27. Sapunar J, Fardella P. Larva migrante visceral (toxocariasis humana) causa de hipereosinofilia y granulomas visceral en el adulto. Bol Chil Parasitol 1999; 54: 21-4.
28. Schmid GD, Roberts LS. Foundations of parasitology. 6ª ed. EUA: Mc Graw Hill 2000.

29. Jacquier P, Gottstein B, Stringelin Y, Eckert L. Immunodiagnosis of toxocariasis in humans: evaluation of a new enzyme-linked immunosorbent assay kit. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 1831-1835.
30. Magnaval J, Fabre R, Maurieres P, Charlet J, Larrard B. Application of the western blotting procedure for the immunodiagnosis of human toxocariosis. *Parasitol Res* 1991; 77: 697-702.
31. Akao N, Chu AE, Tsukidate S, Fujita K. A rapid sensitive screening kit for the detection of anti-*Toxocara* larval ES antibodies. *Parasitology International* 1997; 46: 189-195.
32. Mcpherson C. Human behavior and the epidemiology of parasitic zoonoses. *International Journal for Parasitology* 2005, vol 35: 11-12; 1319-1331.
33. Rabinovich GA. *Inmunología clínica, bases moleculares y celulares*. 2ª ed. España: Arán, 2004.
34. Georgi L. *Parasitology for veterinarians*. EUA: Ed Taylor & Francis 1990.
35. Levine DN. *Tratado de Parasitología Veterinaria*. España: Acribia 1990.
36. Foreyt WJ. *Veterinary Parasitology Reference Manual*. 4ª ed. EUA: Blackwell Science Publications 1997.
37. Loukas A, Bethony JM, Mendez S, Fujiwara RT, Goud GN, Ranjit N, Zhan B, Jones K, Bottazzi ME, Hotez PJ. Vaccination with recombinant aspartic hemoglobinase reduces parasite load and blood loss after hookworm infection in dogs. *PLoS Med* 2005. 2(10): 295.
38. Fujiwara RT, Loukas A, Mendez S, Williamson AL, Bueno LL, Wang Y, Samuel A, Zhan B, Bottazzi ME, Hotez PJ, Bethony J M. Vaccination with irradiated *Ancylostoma caninum* third stage larvae induces a Th2 protective response in dogs. *Vaccine* 2006; 23-24(4): 501-9.
39. Varela S, Varela M, Pascual M. Larva *migrans* cutánea: diagnóstico de sospecha y tratamiento en Atención Primaria. *Medi Fam* 2002; 12(10): 655-657.
40. Landmann JK, Prociv P. Experimental human infection with the dog hookworm *Ancylostoma caninum*. *Med Journal of Australia* 2003; 178 (2): 69-71.
41. Aparicio P, Rodríguez E, Garate T, Molina R, Soto A, Alvar J. Terapéutica antiparasitaria. *Enf Infecc Microbiol Clin* 2003; 21: 579-594.
42. Maddison JE, Page SW, Church DB. *Small animal clinical pharmacology*. 2ª ed. China: Saunders 2008.

43. Sumano H. Farmacología veterinaria. 2ª ed. México: Mc Graw Hill 1997.
44. Hsu WH. Handbook of veterinary pharmacology. EUA: Wiley-Blackwell 2008.
45. Prescott JF, Baggot JD, Walker RD. Terapéutica antimicrobiana en medicina veterinaria. 3ª ed. Argentina: Intermédica 2002.
46. Plumb DC. Manual de Farmacología Veterinaria. 5ª ed Argentina: Intermédica 2006.
47. Edwards G. Ivermectin: does P-glycoprotein play a role in neurotoxicity? *Filarial Journal* 2003; 2.
48. Geary TG, Sims SM, Thomas EM, Vanover L, Davis JP, Winterrowd CA, Klein RD, Ho NF, Thompson DP. *Haemonchus contortus*: Ivermectin-induced paralysis of the pharynx. *Exp Parasitol* 1993; vol 77, 1: 88-96.
49. Ulloa I. Evaluación del Nitroscanato contra tenias y nematodos en caninos. (tesis de licenciatura). Perú (Lima) Lima: Facultad de Medicina Veterinaria, Univ Nacional Mayor de San Marcos, 1995.
50. Mehlhorn H. A light and electron microscopic study on the synergistic effect of Pyrantel and the Febantel metabolite Fenbendazole on adult *Toxocara canis in vitro*. *Parasitology Reserch* 2003; 90(4): 305-313.
51. Bistner SI, Ford RB, Raffe MR. Manual de terapéutica y procedimientos de urgencia en pequeñas especies. 7ª ed. México: Mc Graw Hill-Interamericana 2002.
52. Habluetzel A, Traldi G, Ruggieri S, Attili AR, Scuppa P, Marchetti R, Menghini G, Esposito F. An estimation of *Toxocara canis* prevalence in dogs, environmental contamination and risk of human infection in the Marche region of Italy. *Vet Parasitol* 2003; 113: 243-252.
53. Rubel D, Zunino G, Santillán G, Wisnivesky C. Epidemiology of *Toxocara canis* in the dog population from two areas of different socioeconomic status, Greater Buenos Aires, Argentina. *Vet Parasitol* 2003 ; 11: 275-286.
54. Vardhani VV. Eosinophil relationship in gut anaphylaxis during experimental ancylostomiasis. *Vet Parasitol* 2003; 115: 25-33.
55. <http://www.petspharma.com.mx/>
56. NORMA Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio.
57. Alba HF. Manual de laboratorio de Parasitología. México (Estado de México) F. E. S. Cuautitlán. U.N.A.M; 1994.

58. Soulsby E. Parasitología y enfermedades parasitarias de los animales domésticos. México: Interamericana 1986.
59. Grandemange, E., Claerebout, E., Genchi, C., Franc, M., (2007). Field evaluation of the efficacy and the safety of a combination of Oxantel/Pyrantel/Praziquantel in the treatment of naturally acquired gastrointestinal nematode and/or cestode infestations in dogs in Europe. *Vet Parasitol.* 10; 145(1-2):94-9.
60. Miró G, Mateo M, Montoya A, Vela E, Calonge R. Survey of intestinal parasites in stray dogs in the Madrid area and comparison of the efficacy of three anthelmintic in naturally infected dogs. *Parasitology Reserch* 2007; 100(2): 317-320.
61. Martin RJ, Clark CL, Trailovic SM, Robertson AP. Oxantel is an N-type (methyridine and nicotine) agonist not an L-type (Levamisol and Pyrantel) agonist: classification of cholinergic anthelmintics in *Ascaris*. *Int. J. Parasitol* 2004; 34:1083-1090
62. Schmid K, Rohdich N, Zschiesche E, Kok DJ, Allan MJ. Efficacy, safety and palatability of a new broad-spectrum anthelmintic formulation in dogs. *Vet Rec* 2010; 23; 167(17): 647-51.
63. Dryden MW, Ridley RK. Efficacy of Fenbendazole granules and Pirantel Pamoate suspension against *Toxocara canis* in greyhounds housed in contaminated runs. *Vet Parasitol* 1999; 4.
64. Cárdenas M, Chávez A, Casas E. Efectividad del Fenbendazol y Praticuante para el control, en dosis única, de nematodos y céstodos en perros. *Rev Inv Vet Perú* 2006; 17 (1), 20-25.
65. Macareno GT. Evaluación de la eficacia de Ivermectina y Pamoato de Pirantel contra los nematodos gastrointestinales *Toxocara canis* y *Ancylostoma caninum* en caninos del municipio de Cuautitlán, Estado de México (tesis de licenciatura). Estado de México (Cuautitlán Izcalli) México: Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. Univ Nacional Autónoma de México, 2001.

ANEXOS

TABLA 1. VALORES DE CONTEOS DE HUEVOS DE *Toxocara canis* EN HECES DE PERROS, ANTES Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON PAMOATO DE PIRANTEL, FENBENDAZOL, IVERMECTINA Y PRACICUANTEL (IVERKAN) Y SUS PROMEDIOS.

| DÍA | -4 | -2 | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | PROM. PRE-TTO. | PROM. POS-TTO. | | |
|-----------|-------|-------|-------|------|------|------|------|------|----------------|------------------|-------|-------------|
| No. Perro | | | | | | | | | Σ | Promedio | Σ | Promedio |
| 1 | 3600 | 10900 | 4350 | 200 | 400 | 2950 | 1200 | 300 | 18850 | 6283.3333 | 5050 | 1010 |
| 2 | 2550 | 1950 | 2000 | 150 | 100 | 0 | 100 | 0 | 6500 | 2166.6667 | 350 | 70 |
| 3 | 7900 | 6200 | 4800 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 18900 | 6300 | 0 | 0 |
| 4 | 6000 | 18900 | 9750 | 1300 | 0 | 50 | 150 | 0 | 34650 | 11550 | 1500 | 300 |
| 5 | 10900 | 8250 | 4450 | 50 | 550 | 600 | 50 | 500 | 23600 | 7866.6667 | 1750 | 350 |
| 6 | 3900 | 19850 | 17200 | 2600 | 4050 | 4350 | 5000 | 9800 | 40950 | 13650 | 25800 | 5160 |
| 7 | 7800 | 18300 | 7100 | 50 | 100 | 0 | 50 | 0 | 33200 | 11066.667 | 200 | 40 |
| 8 | 1400 | 650 | 450 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1100 | 2500 | 833.33333 | 1100 | 220 |
| 9 | 4000 | 24050 | 13000 | 7000 | 3250 | 5750 | 2000 | 6900 | 41050 | 13683.333 | 24900 | 4980 |
| 10 | 3200 | 16000 | 27750 | 8750 | 1400 | 2550 | 2100 | 0 | 46950 | 15650 | 14800 | 2960 |
| 11 | 2750 | 4950 | 2400 | 700 | 0 | 850 | 1650 | 4600 | 10100 | 3366.6667 | 7800 | 1560 |
| 12 | 17500 | 12950 | 15600 | 2450 | 2050 | 2150 | 1450 | 6500 | 46050 | 15350 | 14600 | 2920 |
| 13 | 2950 | 9550 | 6000 | 800 | 650 | 50 | 0 | 0 | 18500 | 6166.6667 | 1500 | 300 |
| 14 | 9000 | 15300 | 13000 | 1350 | 50 | 50 | 50 | 0 | 37300 | 12433.333 | 1500 | 300 |
| 15 | 1850 | 1050 | 1250 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4150 | 1383.3333 | 0 | 0 |
| 16 | 950 | 1100 | 300 | 0 | 50 | 150 | 450 | 700 | 2350 | 783.33333 | 1350 | 270 |
| 17 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 18 | 100 | 50 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 150 | 50 | 0 | 0 |
| 19 | 1950 | 1100 | 300 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3350 | 1116.6667 | 0 | 0 |
| 20 | 2650 | 1950 | 500 | 50 | 50 | 0 | 0 | 0 | 5100 | 1700 | 100 | 20 |
| 21 | 400 | 1050 | 1550 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3000 | 1000 | 0 | 0 |
| 22 | 250 | 3100 | 1450 | 1050 | 350 | 0 | 0 | 0 | 4800 | 1600 | 1400 | 280 |
| 23 | 800 | 200 | 200 | 150 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1200 | 400 | 150 | 30 |
| 24 | 1100 | 1650 | 4700 | 950 | 250 | 50 | 0 | 0 | 7450 | 2483.3333 | 1250 | 250 |
| 25 | 8350 | 9200 | 6050 | 50 | 100 | 50 | 0 | 0 | 23600 | 7866.6667 | 200 | 40 |
| 26 | 4100 | 4100 | 1350 | 100 | 150 | 50 | 0 | 0 | 9550 | 3183.3333 | 300 | 60 |

| | | | | | | | | | | | | |
|--------------|------------------|-----------------|-----------------|------------|------------------|------------|------------------|---------------|-------|-------------------|------|-------------------|
| 27 | 50 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 50 | 16.666667 | 0 | 0 |
| 28 | 450 | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 550 | 183.33333 | 0 | 0 |
| 29 | 1650 | 1800 | 1900 | 300 | 150 | 50 | 0 | 0 | 5350 | 1783.3333 | 500 | 100 |
| 30 | 900 | 350 | 200 | 50 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1450 | 483.33333 | 50 | 10 |
| 31 | 2650 | 3550 | 1750 | 50 | 50 | 0 | 0 | 0 | 7950 | 2650 | 100 | 20 |
| 32 | 1400 | 1550 | 4900 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7850 | 2616.6667 | 0 | 0 |
| 33 | 1450 | 2700 | 2450 | 300 | 50 | 100 | 250 | 200 | 6600 | 2200 | 900 | 180 |
| 34 | 2650 | 3350 | 3600 | 50 | 350 | 600 | 450 | 800 | 9600 | 3200 | 2250 | 450 |
| 35 | 1600 | 2050 | 2300 | 150 | 100 | 250 | 350 | 600 | 5950 | 1983.3333 | 1450 | 290 |
| 36 | 1100 | 1650 | 1500 | 0 | 50 | 50 | 0 | 0 | 4250 | 1416.6667 | 100 | 20 |
| 37 | 600 | 350 | 500 | 0 | 0 | 50 | 0 | 0 | 1450 | 483.33333 | 50 | 10 |
| 38 | 18000 | 18450 | 20300 | 450 | 300 | 0 | 0 | 0 | 56750 | 18916.667 | 750 | 150 |
| 39 | 5050 | 4950 | 6500 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 16500 | 5500 | 0 | 0 |
| 40 | 10100 | 9750 | 10000 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 29850 | 9950 | 0 | 0 |
| 41 | 18300 | 18750 | 19500 | 2100 | 1100 | 400 | 1450 | 1450 | 56550 | 18850 | 6500 | 1300 |
| 42 | 4850 | 4650 | 5150 | 750 | 450 | 0 | 650 | 650 | 14650 | 4883.3333 | 2500 | 500 |
| 43 | 6200 | 5350 | 7000 | 450 | 250 | 300 | 300 | 400 | 18550 | 6183.3333 | 1700 | 340 |
| 44 | 1650 | 1300 | 2400 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5350 | 1783.3333 | 0 | 0 |
| 45 | 1950 | 1600 | 1750 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5300 | 1766.6667 | 0 | 0 |
| 46 | 750 | 700 | 550 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2000 | 666.66667 | 0 | 0 |
| 47 | 40200 | 40100 | 15350 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 95650 | 31883.333 | 0 | 0 |
| 48 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 49 | 6750 | 2850 | 4400 | 0 | 150 | 100 | 600 | 1400 | 14000 | 4666.6667 | 2250 | 450 |
| 50 | 5350 | 1700 | 2150 | 0 | 50 | 50 | 200 | 750 | 9200 | 3066.6667 | 1050 | 210 |
| Prom. | 4991.6667 | 6665.625 | 5409.375 | 675 | 345.83333 | 450 | 385.41667 | 763.54 | | 5688.88888 | | 523.958333 |

TABLA 2. PORCENTAJE DE EFICACIA DE PAMOATO DE PIRANTEL, FENBENDAZOL, IVERMECTINA Y PRACICUANTEL (IVERKAN) CONTRA *Toxocara canis* EN PERROS.

| No. Perro | % DE EFICACIA | | |
|-----------|--------------------------|-----------------|-------------------|
| | $\%E = Y - Z / Y (100)$ | | |
| | Y-Z | / Y | * 100 |
| 1 | 5273.3333 | 0.8392573 | 83.925729 |
| 2 | 2096.6667 | 0.9676923 | 96.769231 |
| 3 | 6300 | 1 | 100 |
| 4 | 11250 | 0.974026 | 97.402597 |
| 5 | 7516.6667 | 0.9555085 | 95.550847 |
| 6 | 8490 | 0.621978 | 62.197802 |
| 7 | 11026.667 | 0.9963855 | 99.638554 |
| 8 | 613.33333 | 0.736 | 73.6 |
| 9 | 8703.3333 | 0.6360536 | 63.605359 |
| 10 | 12690 | 0.8108626 | 81.086262 |
| 11 | 1806.6667 | 0.5366337 | 53.663366 |
| 12 | 12430 | 0.809772 | 80.977199 |
| 13 | 5866.6667 | 0.9513514 | 95.135135 |
| 14 | 12133.333 | 0.9758713 | 97.587131 |
| 15 | 1383.3333 | 1 | 100 |
| 16 | 513.33333 | 0.6553191 | 65.531915 |
| 17 | 0 | 0 | 0 |
| 18 | 50 | 1 | 100 |
| 19 | 1116.6667 | 1 | 100 |
| 20 | 1680 | 0.9882353 | 98.823529 |
| 21 | 1000 | 1 | 100 |
| 22 | 1320 | 0.825 | 82.5 |
| 23 | 370 | 0.925 | 92.5 |
| 24 | 2233.3333 | 0.8993289 | 89.932886 |
| 25 | 7826.6667 | 0.9949153 | 99.491525 |
| 26 | 3123.3333 | 0.9811518 | 98.115183 |
| 27 | 16.666667 | 1 | 100 |
| 28 | 183.33333 | 1 | 100 |
| 29 | 1683.3333 | 0.9439252 | 94.392523 |
| 30 | 473.33333 | 0.9793103 | 97.931034 |
| 31 | 2630 | 0.9924528 | 99.245283 |
| 32 | 2616.6667 | 1 | 100 |
| 33 | 2020 | 0.9181818 | 91.818182 |
| 34 | 2750 | 0.859375 | 85.9375 |
| 35 | 1693.3333 | 0.8537815 | 85.378151 |
| 36 | 1396.6667 | 0.9858824 | 98.588235 |
| 37 | 473.33333 | 0.9793103 | 97.931034 |
| 38 | 18766.667 | 0.9920705 | 99.207048 |
| 39 | 5500 | 1 | 100 |
| 40 | 9950 | 1 | 100 |
| 41 | 17550 | 0.9310345 | 93.103448 |
| 42 | 4383.3333 | 0.8976109 | 89.761092 |
| 43 | 5843.3333 | 0.9450135 | 94.501348 |
| 44 | 1783.3333 | 1 | 100 |
| 45 | 1766.6667 | 1 | 100 |
| 46 | 666.66667 | 1 | 100 |
| 47 | 31883.333 | 1 | 100 |
| 48 | 0 | 0 | 0 |
| 49 | 4216.6667 | 0.9035714 | 90.357143 |
| 50 | 2856.6667 | 0.9315217 | 93.152174 |
| | | Promedio | 92.0695508 |

TABLA 3. VALORES DE CONTEOS DE HUEVOS DE *Ancylostoma caninum* EN HECES DE PERROS, ANTES Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON PAMOATO DE PIRANTEL, FENBENDAZOL, IVERMECTINA Y PRACICUANTEL (IVERKAN) Y SUS PROMEDIOS.

| DÍA | -4 | -2 | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | PROM. PRE-TTO. | | PROM. POS-TTO. | |
|-----------|-------|------|------|------|-----|-----|-----|------|----------------|-----------|----------------|----------|
| | | | | | | | | | Σ | Promedio | Σ | Promedio |
| No. Perro | | | | | | | | | | | | |
| 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 50 | 0 | 0 | 50 | 10 |
| 9 | 0 | 150 | 2150 | 200 | 0 | 50 | 100 | 0 | 2300 | 766.66667 | 350 | 70 |
| 10 | 750 | 350 | 850 | 1150 | 50 | 0 | 0 | 0 | 1950 | 650 | 1200 | 240 |
| 11 | 0 | 0 | 0 | 600 | 50 | 150 | 0 | 0 | 0 | 0 | 800 | 160 |
| 12 | 1650 | 1200 | 1850 | 150 | 0 | 100 | 0 | 0 | 4700 | 1566.6667 | 250 | 50 |
| 13 | 1650 | 2450 | 50 | 200 | 50 | 50 | 0 | 0 | 4150 | 1383.3333 | 300 | 60 |
| 14 | 0 | 750 | 200 | 850 | 0 | 100 | 0 | 0 | 950 | 316.66667 | 950 | 190 |
| 15 | 1150 | 1900 | 3550 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6600 | 2200 | 0 | 0 |
| 16 | 900 | 1600 | 2100 | 150 | 850 | 900 | 800 | 1250 | 4600 | 1533.3333 | 3950 | 790 |
| 17 | 900 | 1450 | 800 | 50 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3150 | 1050 | 50 | 10 |
| 18 | 400 | 1000 | 600 | 0 | 50 | 100 | 0 | 0 | 2000 | 666.66667 | 150 | 30 |
| 19 | 10050 | 5050 | 1850 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 16950 | 5650 | 0 | 0 |
| 20 | 750 | 1200 | 2050 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4000 | 1333.3333 | 0 | 0 |
| 21 | 400 | 1550 | 2750 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4700 | 1566.6667 | 0 | 0 |
| 22 | 350 | 2900 | 1800 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5050 | 1683.3333 | 0 | 0 |
| 23 | 1250 | 500 | 50 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1800 | 600 | 0 | 0 |

| | | | | | | | | | | | | |
|-------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|------|------------------|-----|---------------|
| 24 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 25 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 26 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 27 | 450 | 450 | 550 | 150 | 50 | 100 | 0 | 0 | 1450 | 483.33333 | 300 | 60 |
| 28 | 800 | 600 | 150 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1550 | 516.66667 | 0 | 0 |
| 29 | 50 | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 150 | 50 | 0 | 0 |
| 30 | 600 | 150 | 350 | 150 | 50 | 0 | 0 | 0 | 1100 | 366.66667 | 200 | 40 |
| 31 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 32 | 150 | 200 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 350 | 116.66667 | 0 | 0 |
| 33 | 150 | 350 | 250 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 750 | 250 | 0 | 0 |
| 34 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 35 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 36 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 37 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 38 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 39 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 40 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 41 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 42 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 43 | 500 | 850 | 1150 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2500 | 833.33333 | 0 | 0 |
| 44 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 45 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 46 | 150 | 250 | 250 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 650 | 216.66667 | 0 | 0 |
| 47 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 48 | 1400 | 1600 | 1900 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4900 | 1633.3333 | 0 | 0 |
| 49 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 50 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Prom | 1063.04 | 1156.52 | 1097.83 | 132.609 | 47.8261 | 60.8696 | 39.1304 | 54.34783 | | 1105.8 | | 67.087 |

TABLA 4. PORCENTAJE DE EFICACIA DE PAMOATO DE PIRANTEL, FENBENDAZOL, IVERMECTINA Y PRACICUANTEL (IVERKAN) CONTRA *Ancylostoma caninum* EN PERROS.

| % DE EFICACIA | | | |
|---------------|-----------|-----------------------|-----------|
| | | %E = Y - Z / Y (100) | |
| No. Perro | Y-Z | / Y | * 100 |
| 1 | 0 | 0 | 0 |
| 2 | 0 | 0 | 0 |
| 3 | 0 | 0 | 0 |
| 4 | 0 | 0 | 0 |
| 5 | 0 | 0 | 0 |
| 6 | 0 | 0 | 0 |
| 7 | 0 | 0 | 0 |
| 8 | -10 | 0 | 0 |
| 9 | 696.66667 | 0.9086957 | 90.869565 |
| 10 | 410 | 0.6307692 | 63.076923 |
| 11 | -160 | 0 | 0 |
| 12 | 1516.6667 | 0.9680851 | 96.808511 |
| 13 | 1323.3333 | 0.9566265 | 95.662651 |
| 14 | 126.66667 | 0.4 | 40 |
| 15 | 2200 | 1 | 100 |
| 16 | 743.33333 | 0.4847826 | 48.478261 |
| 17 | 1040 | 0.9904762 | 99.047619 |
| 18 | 636.66667 | 0.955 | 95.5 |
| 19 | 5650 | 1 | 100 |
| 20 | 1333.3333 | 1 | 100 |
| 21 | 1566.6667 | 1 | 100 |
| 22 | 1683.3333 | 1 | 100 |
| 23 | 600 | 1 | 100 |
| 24 | 0 | 0 | 0 |
| 25 | 0 | 0 | 0 |
| 26 | 0 | 0 | 0 |
| 27 | 423.33333 | 0.8758621 | 87.586207 |
| 28 | 516.66667 | 1 | 100 |
| 29 | 50 | 1 | 100 |
| 30 | 326.66667 | 0.8909091 | 89.090909 |
| 31 | 0 | 0 | 0 |
| 32 | 116.66667 | 1 | 100 |
| 33 | 250 | 1 | 100 |
| 34 | 0 | 0 | 0 |
| 35 | 0 | 0 | 0 |
| 36 | 0 | 0 | 0 |
| 37 | 0 | 0 | 0 |
| 38 | 0 | 0 | 0 |
| 39 | 0 | 0 | 0 |
| 40 | 0 | 0 | 0 |
| 41 | 0 | 0 | 0 |
| 42 | 0 | 0 | 0 |
| 43 | 833.33333 | 1 | 100 |
| 44 | 0 | 0 | 0 |
| 45 | 0 | 0 | 0 |
| 46 | 216.66667 | 1 | 100 |
| 47 | 0 | 0 | 0 |
| 48 | 1633.3333 | 1 | 100 |
| 49 | 0 | 0 | 0 |
| 50 | 0 | 0 | 0 |

| | | | |
|--|--|-----------------|----------------|
| | | Promedio | 91.5705 |
|--|--|-----------------|----------------|

TABLA 5. PRESENCIA DE HUEVOS EN HECES DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON PAMOATO DE PIRANTEL, FENBENDAZOL, IVERMECTINA Y PRACICUANTEL (IVERKAN).

| No. Perro | <i>Toxocara</i> | <i>Ancylostoma</i> | No. Perro | <i>Toxocara</i> | <i>Ancylostoma</i> |
|------------------|------------------------|---------------------------|------------------|------------------------|---------------------------|
| 1 | 3 | 0 | 26 | 0 | 0 |
| 2 | 1 | 0 | 27 | 0 | 0 |
| 3 | 0 | 0 | 28 | 0 | 0 |
| 4 | 0 | 0 | 29 | 0 | 0 |
| 5 | 3 | 0 | 30 | 0 | 0 |
| 6 | 5 | 0 | 31 | 0 | 0 |
| 7 | 0 | 0 | 32 | 0 | 0 |
| 8 | 2 | 1 | 33 | 1 | 0 |
| 9 | 11 | 0 | 34 | 3 | 0 |
| 10 | 0 | 0 | 35 | 2 | 0 |
| 11 | 4 | 0 | 36 | 0 | 0 |
| 12 | 1 | 0 | 37 | 0 | 0 |
| 13 | 0 | 0 | 38 | 0 | 0 |
| 14 | 1 | 0 | 39 | 0 | 0 |
| 15 | 2 | 1 | 40 | 0 | 0 |
| 16 | 3 | 9 | 41 | 5 | 0 |
| 17 | 0 | 0 | 42 | 2 | 0 |
| 18 | 0 | 0 | 43 | 2 | 0 |
| 19 | 0 | 0 | 44 | 0 | 0 |
| 20 | 0 | 0 | 45 | 0 | 0 |
| 21 | 0 | 0 | 46 | 0 | 0 |
| 22 | 0 | 0 | 47 | 0 | 0 |
| 23 | 0 | 0 | 48 | 0 | 0 |
| 24 | 0 | 0 | 49 | 7 | 0 |
| 25 | 0 | 0 | 50 | 5 | 0 |
| | | | Total | 63 | 11 |