

77 2 ejes.



# Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

## Estudio Preliminar del uso del Levamisol en Bovinos a Concentraciones Mayores a las Comercialmente Recomendadas en México.

### T E S I S

Que para obtener el título de:

**MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**

P r e s e n t a :

**FERNANDO GARCIA-NARANJO GONZALEZ**

Asesor: M.V.Z. Carmen Carbonell de Reinartz

México, D. F.

1981





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.

# TESIS CON FALLA DE ORIGEN

## RESUMEN

El Levamisol, antiparasitario de amplio espectro, ha sido estudiado ampliamente en casi todos sus aspectos, tanto clínicos como farmacotoxicológicos. Sin embargo, el uso práctico de esta sal ha quedado confinado a las recomendaciones de los fabricantes, razón por la cual se utilizó una solución de Levamisol al 20% en un grupo de 79 bovinos de raza cebuina de los ranchos El Cubilote (Sayula de Alemán, Ver.), La Lorena (Sayula de Alemán, Ver.), y Candita (Villahermosa, Tab.) bajo condiciones de campo por vía subcutánea e intramuscular, con objeto de evaluar las posibles reacciones mediadas e inmediatas.

Las reacciones evaluadas en el presente trabajo para la vía subcutánea fueron: la formación de edema (ligero, moderado y severo), crepitación y laceración franca de la piel en el sitio de aplicación; (La tabla del cuallo) y para la vía intramuscular: claudicación, ataxia o incoordinación y formación de absceso en el punto de inyección, (el muslo).

Se concluye que el uso de soluciones de Levamisol altamente concentradas no son de aplicación práctica por presentar reacciones adversas de diversa índole.

## INTRODUCCION

El Levamisol, isómero levógiro del tetramisol, ha sido sujeto a un sinfín de pruebas de investigación, ya que día a día, se reportan diferentes propiedades de este fármaco. Mucho se ha escrito sobre sus características físico-químicas, su farmacodinamia, absorción, distribución, metabolismo, excreción, margen de seguridad, toxicidad, aspectos clínicos e inclusive, acerca de las dosis terapéuticas adecuadas para la eliminación de gran variedad de parásitos, nemátodos en su mayoría, de las diferentes especies domésticas.

Históricamente, los primeros reportes del Levamisol, datan de años sesenta, en los cuales la casa farmacéutica Janssen, tras haber estudiado 2,721 compuestos, descubrió un derivado amino-tiazólico al que denominó R 6438 (fig. 1), que presentaba cierta actividad anti-helmíntica contra ascáridos, heteráquidos y capiláridos de las aves.

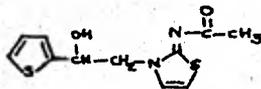


Figura I. R 6438

De este compuesto, se aislaron todos sus metabolitos y fueron posteriormente sintetizados y administrados a otras aves artificialmente infestadas. De todos estos compuestos, solo un derivado imidotiazólico - mostró excepcional actividad contra las especies parásitas antes menciona

das y fue llamado R 8141 (fig. II), que además, presentaba alta solubilidad en el agua.

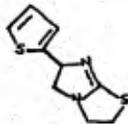
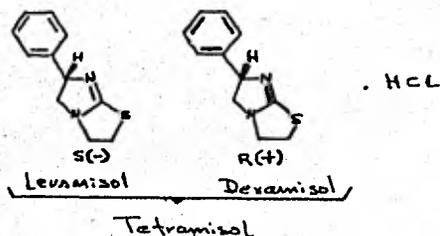


Figura II. R 8141

Posteriormente, tras una serie de procesos químicos de sustitución, se logró producir un nuevo compuesto de más fácil fabricación y bajo costo de producción, al que se le dió el nombre genérico de clorhidrato de tetramisol (fig. III) ( 7 ).

Figura III.  
Clorhidrato de  
Tetramisol.



Como se puede apreciar, el tetramisol presenta dos isómeros ópticamente diferentes: el dextrógiro y el levógiro, llamados comercialmente dexamisol y levamisol respectivamente.

El isómero dextrógiro tiene cierta actividad antihelmíntica y como no será sujeto de éste estudio, se hará exclusivamente la referencia de que su eficacia terapéutica como antiparasitario es mucho menor que la

del levamisol y su toxicidad es más alta. (3, 5, 7, 10, 15).

Desde el punto de vista físico-químico, el levamisol se presenta como un polvo microcristalino y prácticamente inodoro. Su peso molecular es de 240.75; está catalogado como altamente soluble en agua y en metanol. Con etanol presenta una solubilidad media y prácticamente insoluble en éter dietílico y acetona. Los rayos solares o la exposición prolongada de la sal a la luz, hace variar su coloración, tornándose en amarillo claro. La solución de levamisol es afectada por la temperatura, ya que pasando los 40°C, puede cambiar su pH (acidificándose), enturbiarse y formar precipitaciones. Su fórmula condensada es  $C_{11}-H_{12}-N_2-S$ . HCL. (6, 10).

Referente al mecanismo de acción sobre los parásitos, muchos autores han reportado básicamente lo mismo: el levamisol no actúa directamente destruyendo los parásitos, sino que tiene la propiedad de inhibir el sistema de producción de energía, lo que provoca la parálisis y expulsión de los vermes de los organismos afectados.

Bioquímicamente, se cree que afecta el sistema neuro-muscular de los parásitos, inhibiendo la actividad de la fumarato-reductasa (fig. IV) enzima esencial para la producción energética de los vermes. (3, 7, 8, 9, 10).

El Dr. Paul Janssen reportó que las moléculas de levamisol penetran por la cutícula del parásito, alcanzando los sitios de actividad enzimática, donde son hidrolizadas en metabolitos insolubles D.M.P.I. (fig.V)

los cuales pueden inactivar la fumarato-reductasa por interacción de uno o más grupos sulfhidrilos (-S-H) del centro activo de las enzimas, formando puentes de azufre (-S-S-), bioquímicamente estables. (7).

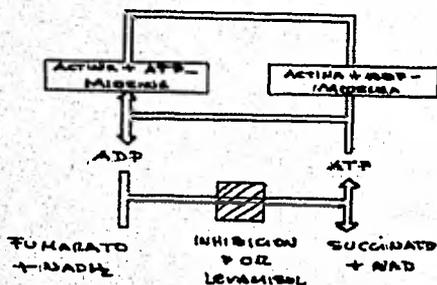


Figura IV. HIPOTESIS SOBRE EL MECANISMO DE ACCION DEL LEVAMISOL.

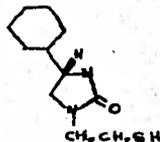


Figura V. METABOLITOS INSOLUBLES O.M.P.I.

La farmacodinamia del levamisol también ha sido ampliamente descrita por lo que solo se hará una breve referencia en cuanto a su absorción, distribución, metabolismo y excreción.

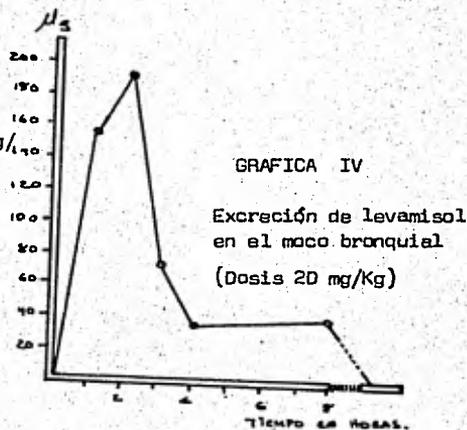
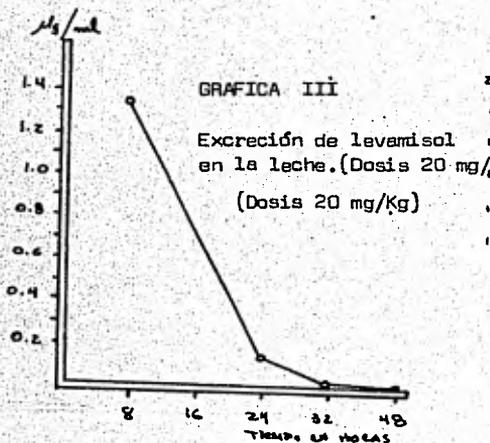
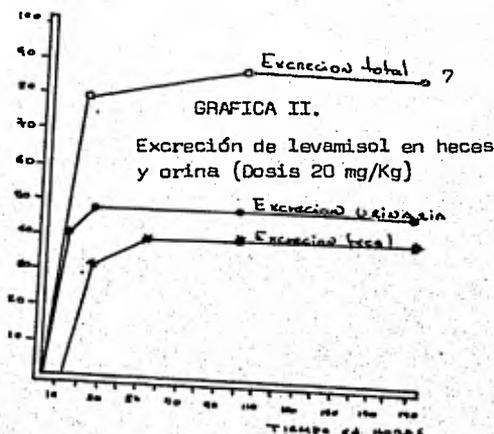
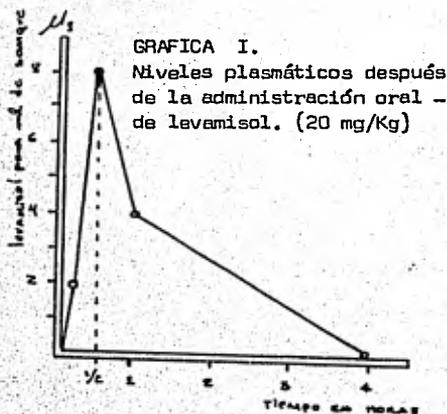
La absorción es rápida, tanto por vía oral como por vía parenteral, encontrándose que los niveles plasmáticos más altos se presentan aproximadamente 30 minutos después de la administración oral de una dosis de 20 mg/kg de peso (gráfica I); la distribución del fármaco es amplia, -

alcanzando altas concentraciones en casi todas las partes del organismo - incluyendo pulmones, tracto urinario, gastrointestinal, ojos, cerebro, - grasa, etc. La vida media del fármaco inalterado en torrente circulatorio es de 1 a 4 horas (7, 8, 9).

El metabolismo del levamisol se realiza en el hígado; reportándose se que son cuatro los procesos básicos del catabolismo, siendo el principal la ruptura hidrolítica del anillo tiazólico. (7, 8, 9).

La excreción de esta sal se realiza principalmente por la orina y las heces, aún cuando se han detectado trazas en la leche y al moco bronquial (Gráficas II, III y IV). (7, 8, 9).

La seguridad farmacológica del levamisol fue determinada conjuntamente con su toxicología en diferentes especies, reportándose que la administración en cerdos de una dosis cinco veces mayor que la terapéutica, empieza a provocar signos de intoxicación temporal, que consiste en ptialismo y en algunos casos vómito, aunque los animales tratados se recuperaron totalmente después de 2 o 3 horas de aplicado el fármaco y no se observaron recidivas. Teratogénicamente, se ha comprobado que el levamisol no provoca reacciones adversas en cerdos tratados con tres veces la dosis terapéutica en el alimento. (9).



Por otro lado, se reportan varios trabajos realizados en ratas, ratones, bovinos, ovinos, suinos y aves para comprobar los estudios de toxicidad aguda realizados por Janssen Pharmaceutica, con resultados prácticamente iguales a los mencionados anteriormente en los cerdos. (4, 7, 8, 9, 16).

La eficacia antihelmíntica del levamisol, es uno de los aspectos más estudiados de este compuesto; con objeto de agrupar los resultados - obtenidos a través de la investigación, se expondrán dos tablas de los ne mátodos susceptibles a la acción del levamisol.

NEMATODOS GASTROINTESTINALES SUSCEPTIBLES A LA ACCION DEL LEVAMI  
SOL.

HOMERE

Ascaris lumbricoides

Ancylostoma duodenale

Necator americanus

Strongyloides stercoralis

Trichostrongylus colubriformis

Trichostrongylus orientalis

Capillaria philippinensis

Enterobius vermicularis

PRIMATES

Strongyloides sp

Oesophagostomum sp

Ancylostoma sp

Oxiurus sp

Trichuris sp

RUMIANTES (Bovinos, ovinos, caprinos, venados, antílopes, camellos, alpacas y llamas).

Haemonchus sp

Haemonchus (resistentes a TBZ)

Ostertagia sp

Trichostrongylus axei

Trichostrongylus sp

Trichostrongylus colubriformis (resistentes a TBZ)

Gaigeria pachyscelis

Capillaria sp

Mecistocirrus sp

Nematodirus sp

Cooperia sp

Oesophagostomum sp

Chabertia sp

Bunostomum sp

Strongyloides sp

Trichuris sp

Toxocara vitulorum

CERDOS

Hyostongylus rubidus

Ascarops sp

Physocephalus sexalatus

Ascaris suum

Strongyloides ransomii

Macracanthorhynchushirudinaceus

Oesophagostomum sp

Trichuris suis

CARNIVOROS (perros, gatos, leones, pumas, jaguar, oso, zorro, etc.).

Toxocara sp

Toxascaris sp

Ancylostoma sp

Uncinaria stenocephala

EQUINOS (caballo, burro, zebra ).Parascaris equorumOxiuris equorumStrongylus spTrichonema spProbstmayria viviparaROEDORES (ratón, rata, hamster, conejo).Ancylostoma spTrichinella spiralisTrichuris murisNematospiroides dubiusSyphacia obvelataNippostrongylus brasiliensisGraphidium strigosumObeliscoides cuniculiELEFANTESMurshidia spQuilonea spAmiroides pileateOecruzia additictaEquinurbia sipunculiformisChoniangium epistomumCobboldina elephantisAVES (pollos, pavos, gallinas de Guinea, faisanes, codornices, gansos - patos, palomas, etc.).Ascaridia spHeterakis sp

Capillaria sp.

Amidostomum anseris

Trichostrongylus tenuis

Libyostrongylus douglassi

Oxyspirura mansoni

SERPIENTES

Capillaria sp

Kalicephalus sp

Ascarididae

TORTUGAS

Spirostrongylus sp

Syphacinae sp

NEMATODOS POR LOCALIZACION SISTEMICA SUSCEPTIBLES AL LEVAMISOL.

CEREBRO

Angiostrongylus cantonensis (ratas y perros)

OJO

Thelazia rhodesii (bovinos)

LARINGE

Syngamus laryngeus (bovinos)

TRAQUEA

Syngamus trachea (aves)

PULMONES

Dictyocephalus viviparus (Bovinos, cuyes)

Dictyocephalus filaria (ovinos y caprinos)

Dictyocaulus amfieldi (equinos)  
Protostrongylus sp (ovinos, caprinos)  
Müllerius capillaris (ovinos, caprinos)  
Metastrongylus sp (suinos, cuyes)  
Aelurostrongylus abstrusus (gato)  
Crenosoma vulpis (perro)  
Filaroides sp (perro)  
Parafilaroides sp (león marino)  
Cyathostoma bronchialis (ganso)  
Rhabdias fuscavenosa (serpientes)  
Ascaris suum: larva migrans (cerdo, bovinos, ratón)

#### HIGADO

Capillaria hepatica  
Echinococcus multilocularis (ratón)

#### RIÑÓN

Stephanurus dentatus (cerdo)

#### VEJIGA

Trichosomoides crassicauda (rata)

#### UBRE

Strongyloides ransomi (cerdo)

#### VASOS SANGUINEOS

Angiostrongylus sp (perro)  
Dirofilaria immitis (perro)  
Brelinia sergenti: microfilarias  
Dipetalomena perstans: microfilarias (hombre)

SISTEMA LINFATICOWuchereria bancrofti (hombre)Brugia malayi (hombre, gato)Brugia pahangiCAVIDAD PERITONEALLitosomoides cariniiPIELOncocerca valvulus:microfilarias (primates)MUSCULOAncylostoma caninum (ratón)Trichenella spirallis (ratón, rata)

Fuente: Información obtenida de las referencias (1, 2, 7, 8, 9, 12).

Otro aspecto del levamisol que dada la importancia que representa es digno de mencionarse, es el inmunológico. Ultimamente se han reportado un número considerable de artículos referentes a la posible actividad del levamisol como activador, o mejor dicho, potencializador del aparato inmuno-competente; el primer reporte fué publicado en el año de 1971 por Gerardy Michelini Renoux, que utilizaron ratones vacunados contra Brucella, los cuales fueron sometidos a desafío 42 días después con cultivos virulentos, 11 días después del desafío fueron sacrificados, y de los bazos de estos ratones, se cultivó Brucella, siendo ésto indicativo de una protección incompleta contra el mismo desafío sin embargo, cuando se administró tetramisol dos días después de aplicada la vacuna (B 19), los animales fueron completamente protegidos. (7).

También fueron realizados estudios in vitro de los efectos del levamisol en la fagocitosis realizada por macrófagos y en la proliferación de linfocitos obtenidos de sangre periférica humana. Se observó que el levamisol estimula directamente la fagocitosis en los linfocitos libres del sistema. Bajas concentraciones de levamisol incrementaron la respuesta proliferativa linfocitaria. (11, 14).

Se puede apreciar que el levamisol ha sido amplia y profundamente estudiado, en la mayoría de sus aspectos físicos, químicos, farmacológicos, toxicológicos, clínicos y aún inmunológicos; sin embargo, en la práctica veterinaria han quedado algunos puntos vagamente tratados. La pregunta es: ¿Cuál es la concentración más adecuada para combatir eficaz y seguramente las parasitosis del ganado doméstico?

Existen en México 57 casas farmacéuticas que comercializan el levamisol como antiparasitario de amplio espectro para uso veterinario, encontrándose ésta en diversas presentaciones, tanto en cantidad envasada, como en concentraciones y recomendaciones respecto a la vía de administración.

Las características físicas, químicas y farmacológicas de dichos productos son esencialmente similares.

De las 57 empresas mencionadas, existen 24 laboratorios que presentan su producto a una concentración de 7.5%; 12 de ellos trabajan con el levamisol al 10%; 11 lo recomiendan al 12% y 6 empresas comercializan el fármaco al 15%.

Las vías de administración recomendadas son, en la minoría de los casos, oral en presentación de polvo soluble, y en la mayoría, por vía parenteral, tanto subcutánea como intramuscularmente en soluciones acuosas.

Por otro lado, las cantidades que se necesitan inyectar para desparasitar a un bovino de talla mayor (entre 400 y 600 kg), a dosis de 6.3 mg/kg de peso (de acuerdo a la disposición de la Secretaría de Agricultura y Recursos Hidráulicos, la dosis mínima requerida es de 6.3 mg/kg sin importar la concentración), utilizando las concentraciones comerciales, variarán dependiendo de la presentación de la siguiente manera:

- a) Para concentraciones al 7.5 % de 33.6 ml a 50.5 ml
- b) Para concentraciones al 10 % de 25.2 ml a 38.8 ml
- c) Para concentraciones al 12 % de 21.0 ml a 31.5 ml
- d) Para concentraciones al 15 % de 16.8 ml a 25.2 ml

Debido a las indicaciones de algunos fabricantes, de no aplicar más de 15 ml en un sólo lugar (Cutter, Cyanamid, etc.), la práctica de desparasitación masiva se dificulta por tener que aplicar 2, 3 y hasta 4 inyecciones a un sólo animal.

Básicamente por este motivo, se pretende realizar un trabajo de investigación que involucra el uso del levamisol en una concentración al 20%, con el objeto de minimizar el número de mililitros totales por animal, facilitando así el manejo de los mismos.

## MATERIAL Y METODOS

### I.- MATERIAL ANIMAL:

Este consistió en un hato de 79 bovinos de raza cebuina o cruzado cebú-pardo suizo, que se encontraban en diferente estado de salud, con distintos pesos y grados de parasitismo.

### II.- MATERIAL DE LABORATORIO:

- a) Clorhidrato de levamisol al 20 % estéril.
- b) Jeringas hipodérmicas con capacidad de 20 ml.
- c) Agujas números 16 y 18.
- d) Alcohol al 70 %.
- e) Algodón.
- f) Pintura esmalte y brocha para identificación.
- g) Cinta adhesiva.
- h) Protocolos para recopilación de datos.
- i) Cinta métrica con equivalencia en kilogramos.

### III.- METODO

El método consistió básicamente en la observación clínica de las posibles reacciones producidas por el levamisol en el sitio de aplicación y en el comportamiento del animal durante los 7 primeros días de inyectado el producto en solución al 20 %, usando la dosis de 6.3 mg/kg, por vía subcutánea en la tabla del cuello y la vía intramuscular en el muslo, habiéndose utilizado el 50 % de los animales para la primera vía y el 50 % para la otra, repartiéndose de la siguiente manera:

1º) Quince bovinos machos cebú cruzado con suizo de aproximadamente 180 kg de peso (promedio) del Rancho El Cubilete, situado en el Eji do de Juila, Municipio de Sayula de Alemán, Estado de Veracruz.

2º) Quince bovinos machos cebuinos con peso promedio de 125-130 kg recién llegados del estado de Tabasco al Rancho La Loreña, ubicado en la carretera que va de Sayula de Alemán a Matías Romero en el Estado de Veracruz.

3º) Cuarenta y nueve animales cebú, pesando en promedio 230 kg cada uno, oriundos del estado de Tabasco y localizados en el Rancho Candi ta, cuya ubicación se fija en la rancharía Subteniente García, Municipio del Centro, Kilometro 20 de la carretera Villahermosa - Teapa, estado de Tabasco, habiendo apartado de todo el hato un pequeño lote de 5 animales como grupo testigo.

El tratamiento se realizó haciendo pasar a los animales por una manga (chute), donde fueron identificados con pintura esmalte, calculando con cinta métrica el perímetro torácico y su equivalencia aproximada en kilogramos, y desinfectando el sitio de aplicación con alcohol del 70%, mediante vigoroso masaje. El sitio de aplicación en cada animal, fue observado a las 24, 48, 72, 96 horas y siete días posteriores al tratamiento. La reacción local correspondiente, se catalogó de la siguiente manera:

PARA LA VIA SUBCUTANEATipo de LesiónGrado de la misma

Edema		0 ausente
		1 ligero
		2 moderado
		3 severo
Crepitación		0 ausente
		1 presente
Laceración de la piel		0 ausente
		1 presente

PARA LA VIA INTRAMUSCULAR

<u>Tipo de Lesión</u>	<u>Grado de la misma</u>
Claudicación	0 ausente
	1 presente
Ataxia o incoordinación	0 ausente
	1 presente
Absceso	0 ausente
	1 presente

Ejemplo: Habiendo presencia de un edema severo con crepitación sin laceración de la piel, el número que correspondería de acuerdo a la tabla anterior, sería 310; y existiendo claudicación sin ataxia y sin absceso, el número sería 100.

Se observó en todos los animales, la presencia o ausencia de signos de dolor al momento de la aplicación.

## RESULTADOS Y DISCUSION

Los resultados obtenidos individualmente para la vía subcutánea se encuentran contemplados en los cuadros números 1, 3, 5, 7, 9, y 11; - y para la vía intramuscular, en los cuadros números 2, 4, 6, 8, 10 y 12, - en donde basados en la clasificación explícita en el método, se pueden - observar muchas y muy variadas reacciones posteriores a la aplicación del fármaco.

Es interesante hacer notar que el estado nutricional de los animales pudo haber influido en la variabilidad de los resultados, ya que - como se explica en el capítulo de material y métodos, los sujetos experimentales del Rancho La Lorena se encontraban en condiciones de peso corporal extremadamente bajo, pudiendo el estado caquéxico de este lote, ser - la causa de lesiones más manifiestas comparándolas con los otros hatos.

Con objeto de facilitar la discusión que el párrafo anterior derive, se prepararon una serie de gráficas tipo pastel, en las cuales se - aprecia la distribución de los hatos experimentales de acuerdo con el rancho al que pertenece cada animal. Así, se tienen 23 animales del Rancho Candita, 6 del Rancho la Lorena y 7 ejemplares del Rancho El Cubilete para la vía subcutánea; y 21 animales del Rancho Candita, 9 de la Lorena y 8 del Rancho El Cubilete para el hato medicado por vía intramuscular. - (Ver gráficas pág.34 ).

La manifestación de dolor al momento de aplicar el fármaco, fue uno de los parámetros evaluados dada la comunicación del Q.F.B. José Luis Ibarnea, que la necesaria acidez de las soluciones de levamisol para su -

conservación pudieran ser la causa de dolor al momento de aplicar el fármaco. (5).

En las gráficas de la página 35 se puede apreciar que los casos más críticos se presentaron en el Rancho La Lorena, en los sujetos tratados por vía intramuscular (88.8 % de este grupo), presumiéndose que la falta de masa muscular pudo acrecentar la sensibilidad de las terminaciones nerviosas al estar éstas en contacto más íntimo con el fármaco al momento de su aplicación debido a una cantidad menor de tejido donde iniciarse la absorción; así mismo, se observa en estas gráficas que, para la vía subcutánea, solo se presentaron 3 casos de dolor a la aplicación del total del hato experimental, debidos quizá a una mala técnica en la aplicación del fármaco.

Las gráficas de la página 36 nos dan una idea de la evolución que tuvo la formación de edema durante la fase experimental del trabajo, y se puede observar nuevamente, que los animales pertenecientes al Rancho La Lorena fueron los más afectados, ya que a las 168 horas post-tratamiento el 43.47 % del hato del Rancho Candita presentó esta lesión; en La Lorena correspondió al 100 % y fue negativo en los animales del Cubilete, -ésto sin considerar obviamente, el grado de la lesión. Con objeto de ver cuáles animales fueron los más afectados, recomendamos al lector recurra a los cuadros números 1, 5 y 7.

La presencia de crepitación en los sujetos tratados por vía subcutánea nos da la pauta para creer, que nuevamente el estado nutricional de los animales es un factor predisponente para la aparición de reacciones secundarias a la aplicación del levamisol, ya que a los 3 días de aplicado en La Lorena, se presentaron dos sujetos con este signo; a las-

96 horas de inyectado el levamisol, el 83.3 % de los animales presentaron crepitación, y al final de la fase experimental, el 100 % del hato del - Rancho La Lorena, lo tenía manifiesto. (Ver Gráficas Pág. 38 y cuadros - 1,5 y 9). El 13.04 % que aparece con crepitación en el Rancho Candita, es muy probable que se haya debido a una mala técnica en la aplicación, - ya que analizando el cuadro 11 y la Gráfica E de la página 40 se observa laceración de la piel exclusivamente en tres animales, lo que hace pensar en algún agente exógeno contaminante como responsable de la lesión. En - los sujetos tratados por vía intramuscular, la primera lesión evaluada - (claudicación), solo fue observada en un animal perteneciente al Rancho - La Lorena, (ver gráficas página 37 y cuadros números 2, 6 y 8), y cree- mos sea debido a la escasez de masa muscular que pudo incrementar el ries- go de lastimar alguna fibra nerviosa correspondiente al nervio ciático, - cercano al punto de la aplicación, provocando así el estado de claudica- ción de este sujeto durante toda la fase de trabajo.

Por otro lado, a las 24 horas post-aplicación del fármaco, en - los animales de la Lorena se observó un alto porcentaje de casos de incor- dinación de los miembros posteriores al caminar (77.7 %), habiendo desapa- recido en un 55.5 % a las 48 horas, las 72 horas post-tratamiento, la in- coordinación no apareció en ningún caso. (ver gráficas pág.39 y cuadros- 2,6 y 10).

Los cuadros números 3 y 4 se refieren a las reacciones de los - grupos testigo; estos animales, en total de cinco tratados por la misma - vía y bajo las mismas condiciones con agua bidestilada estéril, no presen- taron ninguna reacción, ni para la vía subcutánea, ni para la intramuscu- lar, y así, en la columna de dolor se puedan observar resultados negativos, dado lo cual no se prepararon gráficas para este grupo, por no presentar- ningún signo relevante para la discusión.

CUADRO 1. REACCIONES LOCALES VIA SUBCUTANEA

Animal Número	Horas Post - Tratamiento					Dolor
	24	48	72	96	168	
<b>RANCHO CANDITA</b>						
1	000	000	000	000	000	-
2	000	000	000	000	000	-
3	000	100	210	310	311	+
4	000	000	100	200	200	-
5	000	000	000	000	000	-
6	000	000	000	000	000	-
7	000	000	100	200	200	-
8	000	000	000	000	000	-
9	000	100	100	200	200	-
10	000	000	000	000	000	-
11	000	110	210	310	311	-
12	000	000	100	200	200	-
13	100	100	210	310	311	+
14	000	000	000	000	000	-
15	000	000	000	000	000	-
16	000	000	100	200	200	-
17	000	000	100	200	200	-
18	000	000	000	000	000	-
19	000	000	000	000	000	-
20	000	000	000	000	000	-
21	000	000	000	000	000	-
22	000	000	000	000	000	-
23	000	000	100	200	300	-
<b>RANCHO LA LORENA</b>						
24	100	100	200	210	310	-
25	100	200	300	310	310	-
26	300	300	310	310	310	+
27	100	200	300	310	310	-
28	100	100	200	200	210	-
29	200	200	310	310	310	-
<b>RANCHO EL CUBILETE</b>						
30	100	200	200	000	000	-
31	000	000	000	000	000	-
32	000	100	100	000	000	-
33	000	100	100	000	000	-
34	000	100	100	000	000	-
35	000	000	000	000	000	-
36	000	000	000	000	000	-

Claves  
+ Presente  
- Ausente.

CUADRO 2. REACCIONES LOCALES VIA INTRAMUSCULAR.

Animal Número	Horas Post-Tratamiento					Dolor
	24	48	72	96	168	
<b>RANCHO CANDITA</b>						
1	000	000	000	000	000	-
2	000	000	000	000	000	-
3	000	000	000	000	000	-
4	000	000	000	000	000	-
5	000	000	000	000	000	-
6	000	000	000	000	000	-
7	000	000	000	000	000	-
8	000	000	000	000	000	-
9	000	000	000	000	000	-
10	000	000	000	000	000	-
11	000	000	000	000	000	-
12	000	000	000	000	000	-
13	000	000	000	000	000	-
14	000	000	000	000	000	-
15	000	000	000	000	000	-
16	000	000	000	000	000	-
17	000	000	000	000	000	-
18	000	000	000	000	000	-
19	000	000	000	000	000	-
20	000	000	000	000	000	-
21	000	000	000	000	000	-
<b>RANCHO LA LORENA</b>						
22	010	010	000	000	000	+
23	010	000	000	000	000	+
24	000	000	000	000	000	+
25	010	100	100	100	100	+
26	010	000	000	000	000	+
27	000	000	000	000	000	-
28	010	000	000	000	000	+
29	010	000	000	000	000	+
30	010	010	000	000	000	+
<b>RANCHO EL CUBILETE</b>						
31	000	000	000	000	000	-
32	000	000	000	000	000	-
33	000	000	000	000	000	-
34	000	000	000	000	000	+
35	000	000	000	000	000	-
36	000	000	000	000	000	-
37	000	000	000	000	000	-
38	000	000	000	000	000	-

Clave:  
+ Positivo  
- Negativo.

CUADRO 3. REACCIONES LOCALES POR VIA SUBCUTANEA GRUPO TESTIGO.

Animal Número	Horas Post-tratamiento					Dolor
	24	48	72	96	160	
37	000	000	000	000	000	-
38	000	000	000	000	000	-
39	000	000	000	000	000	-

Clave:  
 + Positivo  
 - Negativo.

CUADRO 4. REACCIONES LOCALES POR VIA INTRAMUSCULAR GRUPO TESTI  
GO.

Animal Número	Horas Post-tratamiento					Dolor
	24	48	72	96	168	
39	000	000	000	000	000	-
40	000	000	000	000	000	-

Clave:  
 + Positivo  
 - Negativo.

CUADRO 5. LESIONES PRESENTES PARA LA VIA SUBCUTANEA (TOTAL DEL HATO EXPERIMENTAL)

Tiempo en horas	Formación de Edema								Presencia de Crepitación		Presencia de ulceración de la piel.	
	Ligero		Moderado		Severo		Total		No.	%	No.	%
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%				
24	6/36	16.6	1/36	2.77	1/36	2.77	8/36	22.2	0/36	0.0	0/36	0.0
48	9/36	25.0	4/36	11.1	1/36	2.77	14/36	38.8	1/36	2.77	0/36	0.0
72	10/36	27.7	6/36	16.6	4/36	11.1	20/36	55.5	5/36	13.8	0/36	0.0
96	0/36	0.0	9/36	25.0	7/36	14.4	16/36	44.4	8/36	22.2	0/36	0.0
168	0/36	0.0	7/36	19.4	9/36	25.0	16/36	44.4	9/36	25.0	3/36	8.33

CUADRO 6. LESIONES PRESENTES PARA LA VIA INTRAMUSCULAR  
(TOTAL DEL HATO EXPERIMENTAL)

Tiempo en horas	Claudicación		Ataxia o Incoordinación		Absceso	
	Número	%	Número	%	Número	%
24	0/38	0.0	7/38	18.42	0/38	0.0
48	1/38	2.63	2/38	5.26	0/38	0.0
72	1/38	2.63	0/38	0.0	0/38	0.0
96	1/38	2.63	0/38	0.0	0/38	0.0
168	1/38	2.63	0/38	0.0	0/38	0.0

CUADRO 7. PRESENCIA DE EDEVA, GRUPO TRATADO POR VÍA SUBCUTÁNEA.

Totales por Rancho

Tiempo	Total de Casos	%	Grado de la lesión	Animales Número	Correspondien- tes al Rancho.	Frecuen- cia por Rancho.		Candita		La Lorena		Cubilete		
						%	%	Frec. %	Frec. %	Frec. %	Frec. %			
24 hrs.	8/36	22.2	Ligero 8/36=16.6 %	13	Candita	1/23	4.34	1/23	4.34	6/6	100	1/7	14.28	
				24,25,27,29	La Lorena	4/6	66.6							
				31	Cubilete	1/7	14.28							
			Moderado 1/36=2.77 %	29	La Lorena	1/6	16.6							
Severo 1/36=2.77 %	26	La Lorena		1/6	16.6									
	48 hrs.	14/36	Ligero 9/36=25 %	3,9,11,13	Candita	4/23	17.39	4/23	17.39	6/6	100	4/7	57.14	
14,20				La Lorena	2/6	33.3								
32,33,34				Cubilete	3/7	42.86								
Moderado 4/36=11.1 %			25,27,29	La Lorena	3/6	50.0								
	Severo 1/36=2.77 %	30	Cubilete	1/7	14.28									
26		La Lorena	1/6	16.6										
72 hrs.	20/36	55.5	Ligero 10/36=27.7 %	4,7,9,12,16,17,21	Candita	7/23	30.43	10/23	43.47	6/6	100	4/7	57.14	
				31,33,34	Cubilete	3/7	42.86							
				3,11,13	Candita	3/23	13.04							
			Moderado 6/36=16.6 %	24,28	La Lorena	2/6	33.3							
Severo 4/36=11.1 %	30	Cubilete		1/7	14.28									
	25,26,27,29	La Lorena	4/6	66.6										
96 hrs.	16/36	44.4	Ligero 0/36=0 %					10/23	43.47	6/6	100	0/7	0.0	
				Moderado 9/36=25 %	4,7,9,12,16,17,23	Candita	7/23							30.43
					24,28	La Lorena	2/6							33.3
			Severo 7/36=19.44 %	3,11,13	Candita	3/23	13.04							
25,26,27,29	La Lorena	4/6		66.6										
168 hrs.	16/36	44.4	Ligero 0/36=0 %					10/23	43.47	6/6	100	0/7	0.0	
				Moderado 7/36=19.44 %	4,7,9,12,16,17	Candita	6/23							26.09
					24	La Lorena	1/6							16.6
			Severo 9/36=25 %	3,11,13,23	Candita	4/23	17.39							
24,25,26,27,29	La Lorena	5/6		83.33										

CUADRO 8. PRESENCIA DE CLAUDICACION, GRUPO TRATADO POR VIA INTRAMUSCULAR.

Tiempo	Total de casos	%	Animales Número	Correspondientes al Rancho.	Totales por Rancho					
					Candita		La Lorena		Cubilete	
					Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%
24 hrs.	0/38	0.0			0/21	0.0	0/9	0.0	0/8	0.0
48 hrs.	1/38	2.63	25	La Lorena	0/21	0.0	1/9	11.1	0/8	0.0
72 hrs.	1/38	2.63	25	La Lorena	0/21	0.0	1/9	11.1	0/8	0.0
96 hrs.	1/38	2.63	25	La Lorena	0/21	0.0	1/9	11.1	0/8	0.0
168 hrs.	1/38	2.63	25	La Lorena	0/21	0.0	1/9	11.1	0/8	0.0

CUADRO 9. PRESENCIA DE CREPITACION GRUPO TRATADO POR VIA SUBCUTANEA.

Tiempo	Total de Casos	%	Animales Número	Correspondientes al Rancho	Totales por Rancho.					
					Candita		La Lorena		Cubilete	
					Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%
24 hrs.	0/36	0.0			0/23	0.0	0/6	0.0	0/7	0.0
48 hrs.	1/36	2.77	11	Candita	1/23	4.34	0/6	0.0	0/7	0.0
72 hrs.	5/36	13.8	<u>3, 11, 13</u> 26, 29	<u>Candita</u> La Lorena	3/23	13.04	2/6	33.33	0/7	0.0
96 hrs.	8/36	22.2	<u>3, 11, 13,</u> 24, 25, 26, 27, 29	<u>Candita</u> La Lorena	3/23	13.04	5/6	83.33	0/7	0.0
168 hrs.	9/36	25.0	<u>3, 11, 13</u> 24, 25, 26, 27, 28, 29	<u>Candita</u> La Lorena	3/23	13.04	6/6	100	0/7	0.0

CUADRO 10. PRESENCIA DE ATAXIA O INCORDINACION.GRUPPO TRATADO POR VIA INTRAMUSCULAR.

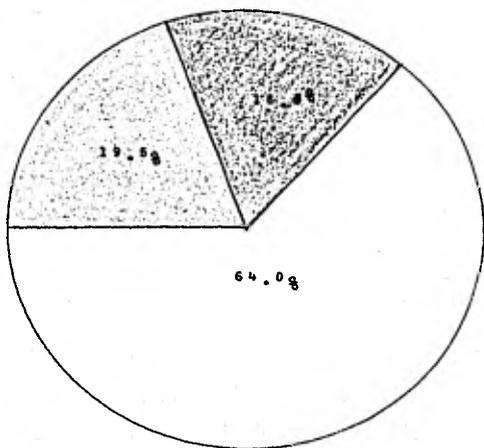
Tiempo	Total de casos	%	Animales Número	Correspondientes al Rancho	Totales por Rancho					
					Candita		La Lorena		Cubilete	
					Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%
24 hrs.	7/38	18.42	22,23,25,26,28,29,30	La Lorena	0/21	0.0	7/9	77.6	0/8	0.0
48 hrs.	2/38	5.26	22,30	La Lorena	0/21	0.0	2/9	22.2	0/8	0.0
72 hrs.	0/38	0.0			0/21	0.0	0/9	0.0	0/8	0.0
96 hrs.	0/38	0.0			0/21	0.0	0/9	0.0	0/8	0.0
168 hrs.	0/38	0.0			0/21	0.0	0/9	0.0	0/8	0.0

CUADRO 11. PRESENCIA DE LACERACION EN PIEL. GRUPO TRATADO POR VIA SUBCUTANEA.

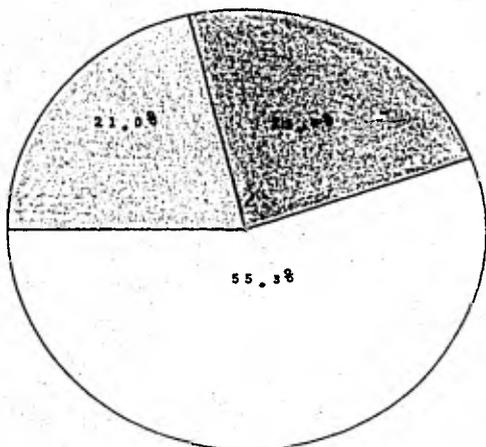
Tiempo	Total de casos	%	Animales Número	Correspondientes al Rancho	Totales por Rancho					
					Candita		La Lorena		Cubilete	
					Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%
24 hrs.	0/36	0.0			0/23	0.0	0/6	0.0	0/7	0.0
48 hrs.	0/36	0.0			0/23	0.0	0/6	0.0	0/7	0.0
72 hrs.	0/36	0.0			0/23	0.0	0/6	0.0	0/7	0.0
96 hrs.	0/36	0.0			0/23	0.0	0/6	0.0	0/7	0.0
168 hrs.	3/36	8.33	3, 11, 13	Candita	3/23	13.04	0/6	0.0	0/7	0.0

CUADRO 12. PRESENCIA DE ABSCESO. GRUPO TRATADO POR VIA INTRAMUSCULAR.

Tiempo	Total de casos	%	Animales Número	Correspondientes al Rancho.	Totales por Rancho					
					Candita		La Lorena		Cubileta	
					Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%
24 hrs.	0/38	0.0			0/21	0.0	0/9	0.0	0/8	0.0
48 hrs.	0/38	0.0			0/21	0.0	0/9	0.0	0/8	0.0
72 hrs.	0/38	0.0			0/21	0.0	0/9	0.0	0/8	0.0
96 hrs.	0/38	0.0			0/21	0.0	0/9	0.0	0/8	0.0
168 hrs.	0/38	0.0			0/21	0.0	0/9	0.0	0/8	0.0



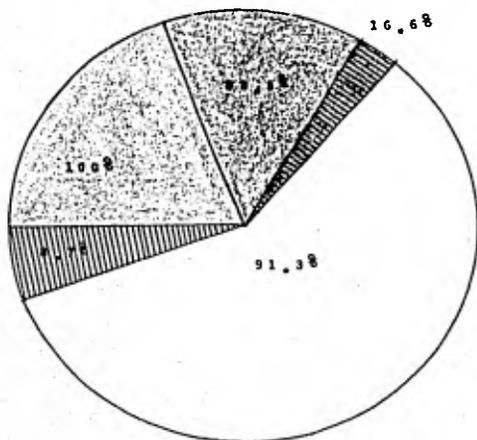
A



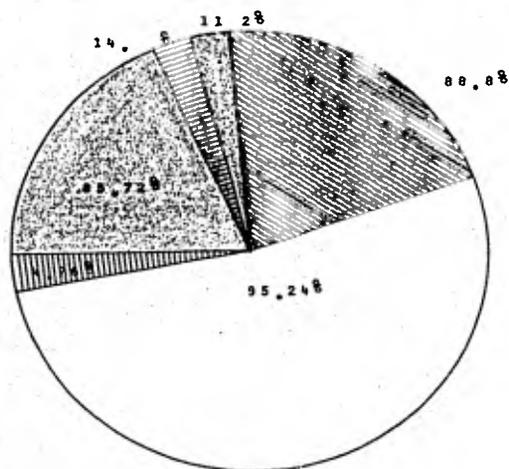
B

DISTRIBUCION GRAFICA DEL TOTAL DEL HATO EXPERIMENTAL  
MEDICADO: A.- POR VIA SUBCUTANEA; B.- POR VIA INTRAMUSCULAR.

CLAVE	RANCHO	Nº de ANIMALES	
		A	B
	El Cubilete	23	21
	La Lorena	6	9
	Candita	8	7



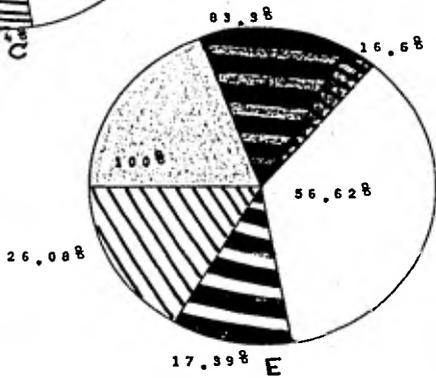
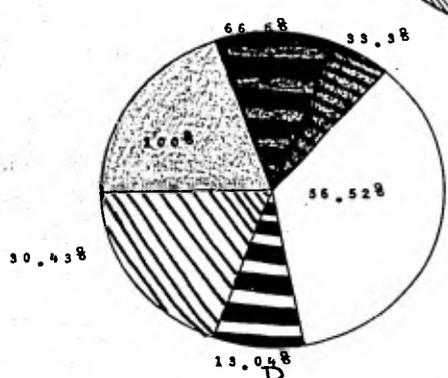
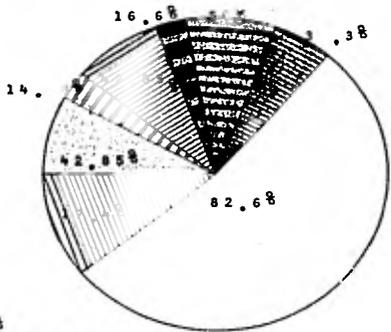
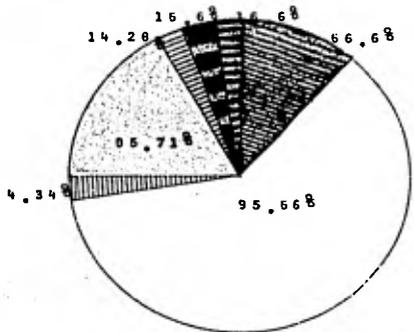
A



B

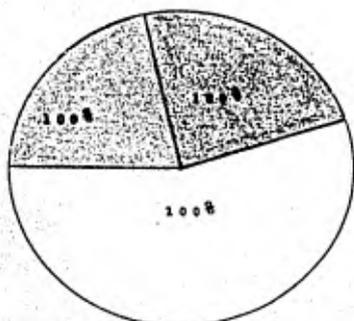
MANIFESTACION DE DOLOR AL MOMENTO DE APLICAR EL FARMACO:  
 A.- POR VIA SUBCUTANEA; B.- POR VIA INTRAMUSCULAR.

CLAVE	DOLOR
	AUSENCIA
	PRESENCIA

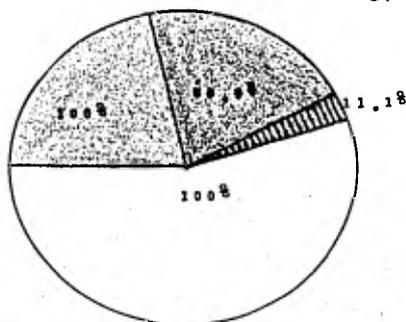


FORMACION DE EDEMA POST-TRATAMIENTO: A.- A LAS 24 HORAS; B.- A LAS 48 HORAS; C.- A LAS 72 HORAS; D.- A LAS 96 HORAS; E.- A LAS 168 HORAS.

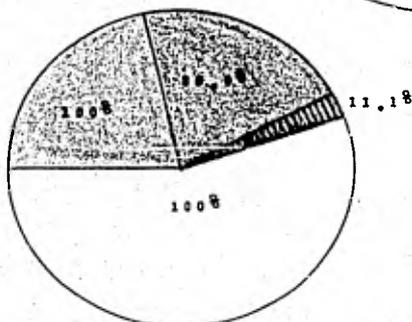
C L A V E	GRADO DE LA LESION
	AUSENTE
	LIGERA
	MODERADA
	SEVERA



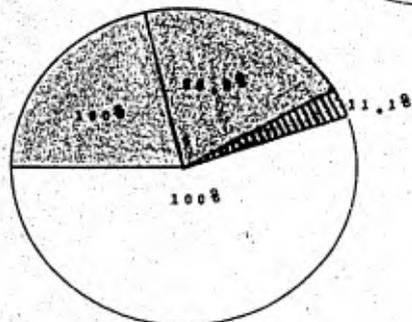
A



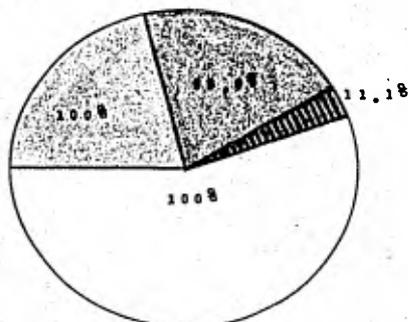
B



C



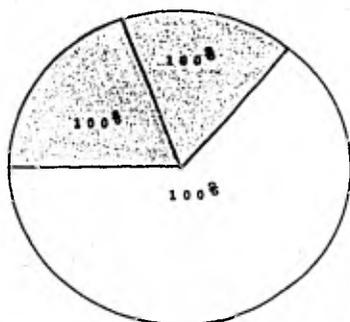
D



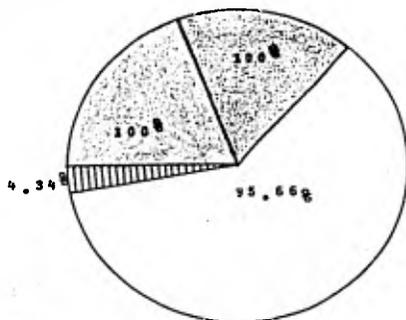
E

CLAUDICACION: A.- A LAS 24 HORAS; B.- A LAS 48 HORAS; C.- A LAS 72 HORAS; D.- A LAS 96 HORAS; E.- A LAS 168 HORAS, POST-TRATAMIENTO.

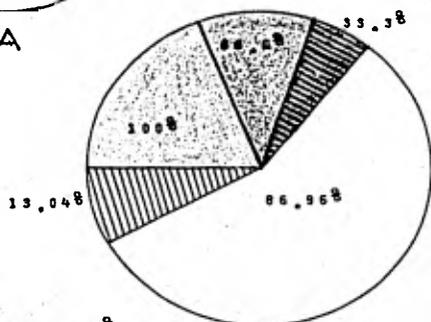
CLAVE	CLAUDICACION
	AUSENTE
	PRESENTE



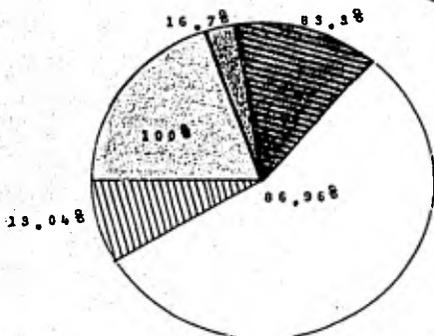
A



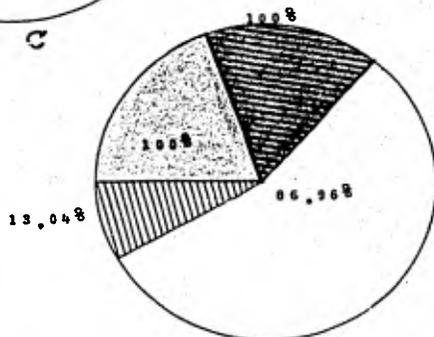
B



C



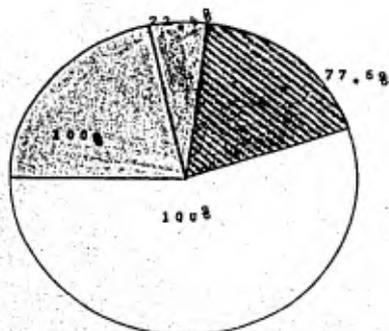
D



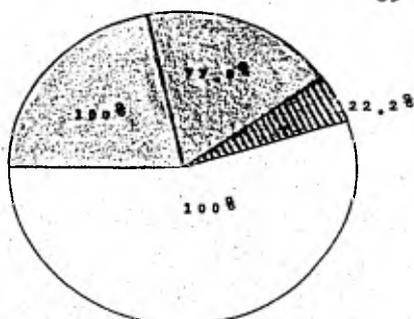
E

CREPITACION: A.- A LAS 24 HORAS; B.- A LAS 48 HORAS; C.- A LAS 72 HORAS; D.- A LAS 96 HORAS; E.- A LAS 168 HORAS, POST-TRATAMIENTO.

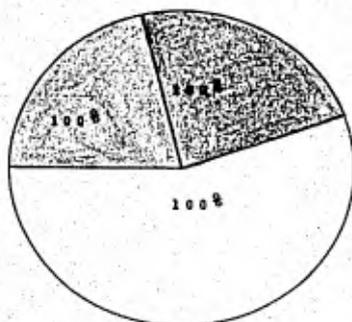
CLAVE	CREPITACION
	AUSENTE
	PRESENTE



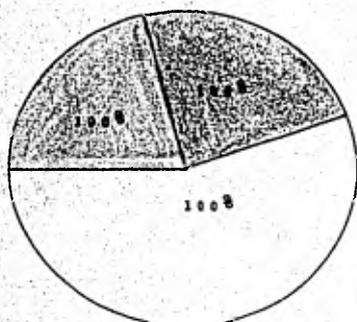
A



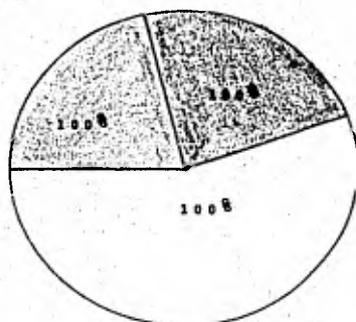
B



C



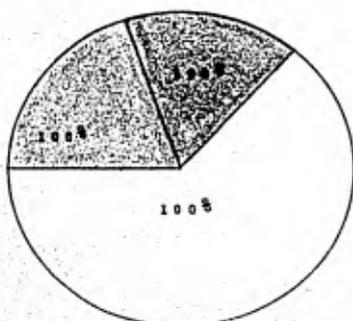
D



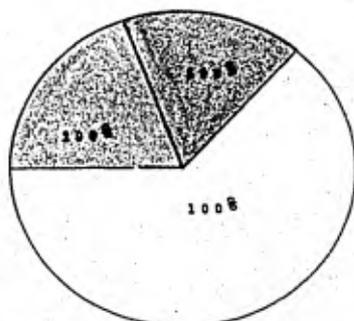
E

INCORDINACION: A.- A LAS 24 HORAS; B.- A LAS 48 HORAS; C.- A LAS 72 HORAS; D.- A LAS 96 HORAS; E.- A LAS 168 HORAS, POST-TRATAMIENTO.

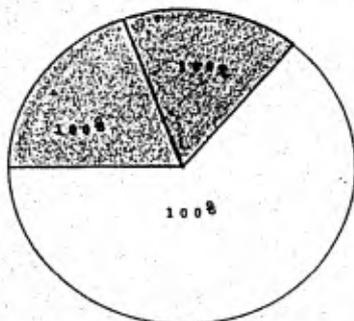
CLAVE	INCORDINACION
	AUSENCIA
	PRESENCIA



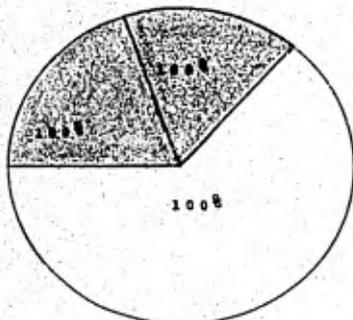
A



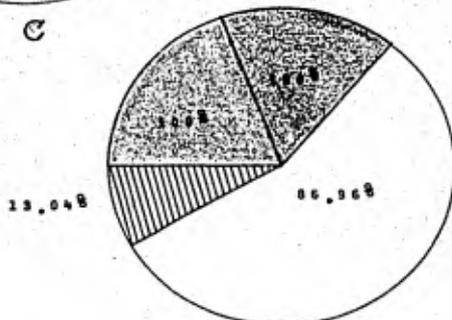
B



C



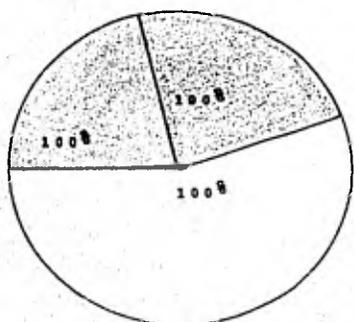
D



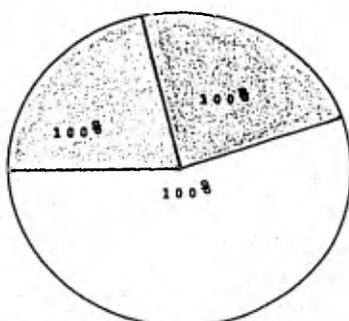
E

LACERACION DE LA PIEL: A.- A LAS 24 HORAS; B.- A LAS 48 HORAS;  
C.- A LAS 72 HORAS; D.- A LAS 96 HORAS; E.- A LAS 168 HORAS, POST-  
TRATAMIENTO.

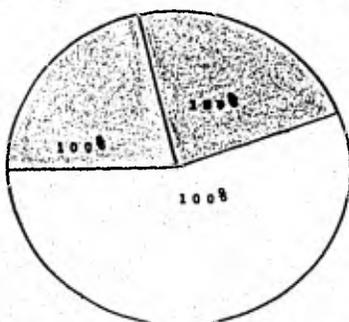
CLAVE	LACERACION DE LA PIEL
	AUSENTE
	PRESENTE
	



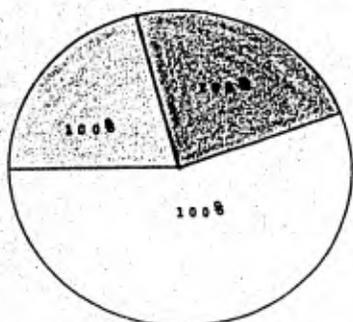
A



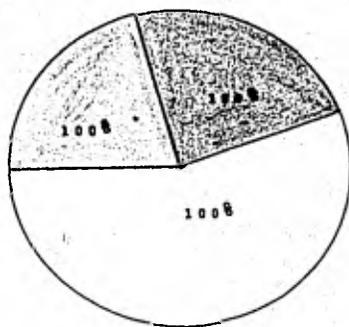
B



C



D



E

FORMACION DE ABCESD: A.- A LAS 24 HORAS; B.- A LAS 48 HORAS;  
C.- A LAS 72 HORAS; D.- A LAS 96 HORAS; E.- A LAS 168 HORAS POST-  
TRATAMIENTO.

CLAVE	ABCESD
	AUSENTE
	PRESENTE

### CONCLUSIONES

1°) El objetivo fundamental del trabajo consistente en facilitar el manejo y la práctica de desparasitación masiva del ganado, fue parcialmente positivo ya que la cantidad de mililitros administrados fue menor que las presentaciones comerciales, aunque los resultados no fueron del todo satisfactorios.

2°) Contrariamente a lo esperado, las reacciones posteriores a la aplicación del fármaco, fueron muchas y muy variadas, tanto para la vía subcutánea como para la intramuscular.

3°) Las reacciones locales en el sitio de aplicación fueron mucho más manifiestas para la vía subcutánea que para la vía intramuscular.

4°) Los animales del Rancho La Lorena fueron los más perjudicados y esto quizá se haya debido al mal estado nutricional en que se encuentran y el bajo peso corporal.

5°) Se recomienda sean realizados estudios más profundos sobre la conservación del levamisol en soluciones acuosas, con un pH cercano a la neutralidad, con objeto de disminuir en lo posible la irritación de los tejidos involucrados y con esto, el dolor sensiblemente manifiesto en los animales desparasitados.

6°) Se concluye que el uso de soluciones altamente concentradas de levamisol, requerirán de mayor investigación en el campo de la aplicación práctica. Siendo los resultados de éste trabajo, comprometedores de los animales medicados, se sugiere se realicen trabajos de investigación

en este t3pico, con objeto de determinar la d3sis y concentraci3n m3s adecuada para la desparasitaci3n de los hatos de nuestra ganaderia.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Arámbulo III, Lacuata, A.Q. Ocampo, W.G.:  
Clinical trials in the use of L-Tetramisole against  
microfilaria of Dirofilaria immitis of dogs.  
Philippines Journal of Veterinary Medicine 14 (1):  
156-162 (1975).
- 2.- Bradley, R.E., Alford, B.T.:  
Efficacy of levamisole resinate against Dirofilaria  
immitis in dogs.  
Modern Veterinary Practice 58 (6): 518-520 (1977)
- 3.- Goodman and Gilman:  
Drugs used in the chemotherapy of helminths; Tetramisole and Levami  
sole.  
The Pharmacological basis of therapeutics, fifth edition:  
1032 (1975).
- 4.- Goodman, H.:  
Toxicity study of injectable Levamisole in pigs. Experiment  
Nº 71-009  
Ethnor laboratories PTY. LTD. (1971)
- 5.- Ibarnea, J.L. Gerente de Control de Calidad:  
Comunicación personal.  
Laboratorios Chinoín (1979).

- 6.- Janssen, Paul, A.J.:  
The Levamisole story.  
Progress in Drug Research 20: 347-383 (1976)
- 7.- Janssen Pharmaceutica. Analitical Department.  
Levamisole Hydrochloride, Specification Report N° 394.  
Janssen Pharmaceutica, Beerse, Bélgica (1975).
- 8.- Janssen Pharmaceutica, Veterinary Development Department.  
Ripercol for Cattle.  
Janssen Pharmaceutica, Beerse, Bélgica (1974).
- 9.- Janssen Pharmaceutica Veterinaty Developments Department.  
Ripercol for pigs.  
Janssen Pharmaceutica, Beerse, Bélgica (1974).
- 10.- Martindale  
Anthelmintics.  
The Extra Pharmacopoeia, Twenty seven edition: 104, 105, 112. -  
(1977).
- 11.- Mohamed, S.Al-Ibrahim, Holzman R.S., Lawrence H. Sherwood.: Concentrations fo Levamisole requiered for enhanced proliferation of human lymphocytes and phagocytosis by macrophages.  
The Journal of Infectious Diseases 135 (4): 517-523 (1977).
- 12.- O'Brien, J.J.  
To compare four formulations of Levamisole for injection site reaction in cattle.  
Dawthorn Park Res. Lap. (1971)

43.- Oakley, G.A.:

Efficacy of Levamisole Hydrochloride administered subcutaneously against Oesophagostomum dentatum infection in pigs.

Veterinary Record 100 (15): 310-312, (1977).

14.- Rabson, A.R. et al:

Depressed neutrophil motility in patients with recurrent Herpes simple virus infections: in vitro-restoration with Levamisole.

Journal of Infectious Diseases 135 (1): 113-116, (1977).

15.- Reaymaekers, A.H.M., Rooves, L.F.C., Janssen, P.A.J.: The absolute-configurations of the optical isomers of the broad spectrum anthelmintic Tetramisole.

Tetrahedron Letters 16: 1467 - 1470, (1971).

16.- Robinson, P.T., Richter, A.G.

A preliminary report on the toxicity and efficacy of Levamisole phosphate in zoo birds.

Journal of Zoo Animal Medicine 8 (1): 23-26 (1977).

A G R A O E C I M I E N T O S:

Con todo cariño a:

Sr. Luis García Naranjo E.

Sra. Mercedes G. de García Naranjo.

M.V.Z. Carmen Carbonell de R.

M.V.Z. Luis Ocampo Camberos.

Srita. Ana Rosa Escárcega M.

Ing. Erik Hagsater G.

Sres. Miembros del Jurado.

Sres. Catedráticos de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootécnica.

Y a todas aquellas personas que de alguna forma colaboraron para la realización de este trabajo.

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU".

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO