



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
*CAMPUS 4*

**COMPARACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE CUATRO  
PRODUCTOS COMERCIALES FORMULADOS A BASE DE  
IVERMECTINA Y PRACICUANTEL, CONTRA LARVAS  
DE *Toxocara canis* ENQUISTADAS EN JERBOS**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**MÉDICA VETERINARIO ZOOTECNISTA**

P R E S E N T A:

**BÁEZ MONDRAGÓN SAMANTA YENIFER**

ASESOR DE TESIS

M. en C. JUAN PABLO MARTÍNEZ LABAT

CUAUTITLAN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO, 2009



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

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

**ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS**

FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES CUAUTITLAN



DEPARTAMENTO DE  
EXAMENES PROFESIONALES

**DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN  
PRESENTE**

**ATN: L. A. ARACELI HERRERA HERNANDEZ  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la FES Cuautitlán**

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

Comparación de la actividad de cuatro productos comerciales  
formulados a base de ivermectina y praziquantel contra larvas de  
*Toxocara canis* enquistadas en jerbos

que presenta la pasante: Samanta Yenifer Báez Mondragón

con número de cuenta: 40210962-0 para obtener el título de :  
Médica Veterinaria Zootecnista

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

**ATENTAMENTE  
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"**

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 25 de Noviembre de 2008

**PRESIDENTE** Dr. Miguel Ángel Carmona Medero

**VOCAL** M.C. Juan Pablo Martínez Labat

**SECRETARIO** M.C. Victor Pérez Valencia

**PRIMER SUPLENTE** Dr. Fernando Alba Hurtado

**SEGUNDO SUPLENTE** MVZ. Blanca Rosa Moreno Cardenti

## AGRADECIMIENTOS

A la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán (Campo 4). Por dejarme crecer académica y personalmente. Por haberme albergado en todo el tiempo que trascurrió mi carrera quiero agradecer:

Al laboratorio de Parasitología en el cual fue realizado este trabajo de investigación, en especial al:

M. en C. Juan Pablo Martínez Labat. Quisiera agradecerle toda la paciencia, dedicación y apoyo que usted me ha brindado, ha sido un excelente maestro y una hermosa persona conmigo, sin su ayuda este trabajo no hubiera sido posible así que esta investigación es para usted, para la universidad y para todas aquellas personas que en su momento les va a servir para seguir apoyando al conocimiento del gremio, para poder así salvaguardar el bienestar animal. Doy gracias a Dios y a la vida por haberlo puesto en mi camino.

Al centro de control canino de Ecatepec. Ya que también me ayudó a aprender cosas que no se aprenden en la escuela y a poner en práctica mis conocimientos durante la carrera. Así como también me apoyaron en la recolección del material biológico para este trabajo de investigación, sin su ayuda esto hubiera sido más difícil. Por todo esto mil gracias.

Quiero agradecer en especial al:

M.V.Z. José Luís Trejo Cesáreo director de esta unidad, por haberme brindado su confianza, amistad y apoyo. Usted es el mejor medico que puede existir en este centro de control canino ya que todos sus esfuerzos son visibles y palpables y sin usted esto no hubiera crecido; ha dejado muchos frutos y mucha enseñanza. Gracias por todo.

M.V.Z. Karla I. Ramírez Zepeda: Muchas gracias también por ser una excelente maestra me has enseñado y apoyado mucho, eres una persona muy especial para mi, y te deseo la mejor de las suertes.

p M.V.Z. Roberto Granciano Alcantara. Gracias por tu amistad y afecto, eres una persona muy trabajadora, noble y sincera, deseo de todo corazón que todos tus logros se realicen y siempre estaré aquí para apoyarte.

Mis sinodales: Dr. Miguel Ángel Carmona Medero, M. en C. Víctor Pérez Valencia, Dr Fernando Alba Hurtado y M.V.Z. Blanca Moreno Cardenti: por haber prestado su valioso tiempo en la lectura leer y correccion de este trabajo para así convertirlo en un trabajo digno.

## DEDICATORIAS



**PAPÁ, TE AMO!!!!** Eres el mejor padre que existe en el mundo, eres todo lo que tengo y quiero agradecerte por haberme dado la vida y no solo eso, me enseñaste los valores más importantes de la vida que son el amor, la humildad, el respeto, la honestidad y la perseverancia, me haz dado todo lo que necesito para ser la mujer que soy. Tu humildad, tu bondad y tu fortaleza son tan grandes que por eso, este logro también es tuyo y se que lo haz esperado tanto como yo. Y sobre todo gracias por seguir conmigo.

✠**XOCHITL:** Aun que ya no estas aquí, quiero agradecerle a Dios y a la vida por todo el tiempo que estuviste conmigo eras todo para mi, mi compañera, mi amiga, mi hermana y mi segunda madre, daría todo por estar contigo. Gracias hermana por haberme enseñado tantas cosas, gracias por haber cuidado de mí y por ser la mujer que eras .Y sabes que aunque pase el tiempo siempre te llevo en mi mente, en mi corazón y en mi alma...



✠**MAMÁ:** Gracias por darme tanto, así como mi papá, me diste lo inimaginable... Me diste tu vida literalmente, la fortaleza, la alegría, la simpatía y el amor para poder enfrentar todo esto a lo que llamamos vida, te dedico todas mis victorias y te doy todos mis respetos. Por que para una mujer que dio tanto se le ofrece esto y muchos más. Siempre vas a vivir en mi y cuento los días para poder volver a verte y poder decirte de frente todo lo que he logrado. TE AMO.



A todos los miembros de mi familia, los adoro no por el hecho de que no estén en estos renglones no quiere decir que no sean importantes para mí, pero creo que cada uno sabe lo especial que son y el lugar que ocupan en mi corazón.

**Tía Teo y tía Ofe:** me considero su hija, por que siempre han estado conmigo en cada paso y en cada momento de mi vida, me han brindado todo su cariño me han educado y me han enseñado al igual que mis padres y parte de lo que soy ahora se los debo a ustedes, ojala que como hasta ahora nos tengamos la una a la otra y sigamos caminando juntas en esta vida. Las adoro.

Gracias a mis abuelitos Joaquina y Vicente a mi tía Bibiana, mi tía Ma. Elena, mi tío Víctor, mi tío Francisco, mi tío Eusebio, mi tío Pedro; a mis primos Leticia y Alejandro, Rubén, Jesús y todos los demás. Gracias por su inmenso amor; Tere y Julio Cesar gracias por hacer feliz a papá  
cuídenlo  
por siempre.

A mis abuelitos Matilde y Longino, a mi tía Hortensia, mi tía Macrina, mis primos Luís y Diana gracias por todo.

**A la familia Organista Mondragón:** Mi tío Jaime, mis primos Jaime, Nadia y Eduardo y en especial a ti, tía Lilia por darme tantos maravillosos consejos, amor y apoyo, por considerarme parte de tu familia, me gusta ser parte de eso y brindarme todo el cariño que me haz dado, muchas gracias tía, eres una persona adorable.

#### **TTE. Jorge A. Ávila Luna**

Tu persona, tu alegría, y tu fortaleza me han devuelto esos destellos de felicidad... Gracias!!! Por todos tus buenos deseos, y por querer lo mejo para mi, gracias por haber llegado a mi vida, no tengo palabras para describir todo lo que significas para mí, y mucho ya lo sabes. Eres, fuiste y por siempre serás un hermoso sueño...

#### **GRAL. Gloria Virginia Ramírez Pérez y al TTE. COR. Héctor Segura Medina**

Por el gran apoyo que me dieron para cumplir una de mis metas, y por la gran confianza que me depositaron, les aseguro que no los defraudare y que voy a crecer en este medio con mucho valor y esfuerzo mil gracias!!!!.

#### **A mi padrino el Lic. Sergio García Uribe**

Gracias por todo su apoyo incondicional y sus sabios consejos, aunque no siempre estemos juntos lo queremos como un miembro de la familia, prometo no defraudarte, mil gracias por querer y apreciar tanto a mi papa y a mi.

**A la Familia Solís Sosa:** al Sr Enrique Solís, Sra Ma. Eugenia Sosa, al M en P. Víctor Solís, gracias por quererme, darme su confianza y por abrirme las puertas de su casa, los quiero mucho y en especial a ti:

M.V.Z. Rodrigo Solís Sosa

Por que siempre haz estado conmigo en todo momento, gracias por ser mi cómplice en muchas locuras, por aceptarme tan buena o mala persona como puedo llegar a ser, eres mas que un mejor amigo, puedo considerarte también como parte de mi familia, todo lo que significas para mi ya te lo he hecho saber, siempre voy a estar contigo y sabes que no tengo palabras para agradecerte todo lo que haz hecho por mi. Lo único que se es que la vida nos recompensará algún día con lo que en verdad merecemos y espero estar ahí para cuando ese día llegue.

**A la familia Nava Morales.** Penélope, Ariadna, Ulises, mil gracias por todo. Taco gracias por todos los momentos que pasamos juntos gracias por tu cariño incondicional, amor más puro que el tuyo no he vuelto a tener, siempre tendrás un lugar en mi corazón.

**A la familia Salinas Ocaranza.** Mil gracias por su apoyo y cariño.

**Adrián:** creo que a lo largo del tiempo me he dado cuenta de que eres una muy buena persona que se tiene que descubrir, y me hubiera gustado que las cosas hubieran sido diferentes, pero seguimos aquí todavía, y aquí vamos a estar para ayudarte siempre, como la buena familia que hubiéramos sido. Te quiero y deseo lo mejor para ti.

**Cesar:** quiero agradecerte todas las atenciones y cariño que nos tienes, como siempre eres una persona admirable, y deseo de todo corazón que todos tus sueños se cumplan.

**Maggie:** gracias por ser mi cómplice en todas mis locuras, por escucharme y por darme buenos consejos, por quererme tanto y por todos esos momentos juntas y eres muy importante para mi.

**Fernando y Desire:** Muchas gracias por su amistad sincera por todos esos momentos que pasamos a lo largo de la carrera y fuera de ella, ese cariño y esa confianza, de todo corazón deseo lo mejor para cada uno de ustedes son especiales para mi y espero esta amistad perdure por mucho tiempo mas. Mil gracias por todo.

A los compañeros de la carrera: Brenda, Karla, Gerardo, Oscar Galindo, Paco, Oscar Cuadra, David, Neto, Michelle, Elisa, Liz, Ricardo, Fabiola Rosales, Ramón Ramírez Fabiola Ramírez, Amiga de la infancia Erika Rosales, gracias por su amistad y por regalarme tiempo de su vida, mucha suerte.

A todos esos seres vivos que tenían mas derecho a vivir que nosotros por seguir las leyes de la vida como deben de ser; Gracias!!! a los perros, gatos, conejos, roedores, bovinos, equinos, caprinos, borregos, etc; que dieron su vida involuntariamente, para que todos nosotros los M.V.Z. pudiéramos aportar con nuevos conocimientos a las nuevas generaciones y poder así salvaguardar el bienestar animal y humano.



*“El alma es la misma en todas las  
criaturas vivientes, aunque el  
cuerpo de cada una es diferente”*

*Hipócrates.*



## INDICE

<b>RESUMEN</b>	1
<b>INTRODUCCIÓN</b>	2
Taxonomía	3
Morfología	3
Epidemiología	5
Ciclo biológico	6
Patogenia	11
Signos clínicos	12
Lesiones	13
Inmunidad	14
Los eosinófilos en la Toxocariosis	15
Diagnóstico	17
Tratamiento	18
Lactonas macrocíclicas	18
Ivermectina	20
Prazicuantel	23
Prevención y control	24
Zoonosis	27
Control en Humanos	30
<b>OBJETIVOS</b>	
Objetivo General	31
Objetivo Particular	31
<b>MATERIALES Y MÉTODOS</b>	
Material Biológico	32
Reactivos Y Soluciones	32
Cultivo de huevos e inoculación de animales	33
Inoculación	34
Grupos experimentales	35
Tratamiento	35
Sacrificio	35
Obtención de larvas	35
<b>RESULTADOS</b>	37
<b>DISCUSIÓN</b>	45
<b>CONCLUSIONES</b>	51
<b>REFERENCIAS</b>	52

## INDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Imagen de <i>Toxocara canis</i> en microscopia electrónica de barrido donde se observan en el extremo anterior las aletas cervicales y los tres labios característicos	4
<b>Figura 2.</b> Hembra y macho de <i>Toxocara canis</i>	4

<b>Figura 3.</b> Huevo de <i>Toxocara canis</i>	5
<b>Figura 4.</b> Ciclo biológico de <i>Toxocara canis</i>	10
<b>Figura 5.</b> Larva de <i>Toxocara canis</i> en músculo esquelético.	11
<b>Figura 6.</b> Fórmula estructural de la ivermectina	21
<b>Gráfico 1.</b> Concentración plasmática promedio de ivermectina y doramectina a lo largo de los primeros 15 días posteriores a la inoculación oral y subcutánea. A una dosis de 200µg/kg. (Gokbulut y Karademir	22
<b>Figura 7.</b> Fórmula estructural del praziquantel.	24
<b>Figura 8.</b> Nemátodos hembra adultos del intestino de cachorros infestados naturalmente.	33
<b>Figura 9.</b> a) En la imagen de la izquierda se presenta la punción que se hace al nematodo hembra de <i>Toxocara canis</i> en el tercio anterior. b) Útero expuesto del nematodo	33
<b>Figura 10.</b> Útero del nematodo <i>Toxocara canis</i>	34
<b>Figura 11.</b> Huevos con L <sub>2</sub> .	34
<b>Figura 12.</b> Jerbos mostrando incoordinación, paresia del tren posterior, ceguera y pérdida de peso	44

## INDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Clasificación taxonómica de <i>T. canis</i> .	3
<b>Tabla 2.</b> Cantidad de jerbos en cada tratamiento.	35
<b>Tabla 3.</b> Número total, promedio y desviación estándar, de larvas de <i>Toxocara canis</i> recuperadas en jerbos y órganos después del tratamiento con Endovet ces.	37
<b>Tabla 4.</b> Número total, promedio y desviación estándar, de larvas de <i>Toxocara canis</i> recuperadas en jerbos y órganos después del tratamiento con Iverplex.	37
<b>Tabla 5.</b> Número total, promedio y desviación estándar, de larvas de <i>Toxocara canis</i> recuperadas en jerbos y órganos después del tratamiento con Iverffler	38
<b>Tabla 6.</b> Número total, promedio y desviación estándar de larvas de <i>Toxocara canis</i> recuperadas en jerbos y órganos después del tratamiento con Vermipet ex.	38
<b>Tabla 7.</b> Número total, promedio y desviación estándar de larvas de <i>Toxocara canis</i> recuperadas en jerbos y órganos en el grupo control (+). Este lote fue considerado como referencia (100% de larvas recuperadas) para la cuantificación de la presencia de larvas en los diferentes órganos y tratamientos.	39
<b>Tabla 8.</b> Promedio y desviación estándar del número de larvas de <i>Toxocara canis</i> en los seis órganos de los jerbos sometidos a cada tratamiento	40
<b>Tabla 9.</b> Tabla de ANVA de los resultados obtenidos de los cuatro productos utilizados más el grupo control (+), resultando que las variables son significativas	41

<b>Tabla 10.</b> Prueba de Tukey de los cuatro productos más el grupo control (+) y sus observaciones, mostrando que sí existe una diferencia significativa entre el grupo control y los productos, con datos transformados.	41
<b>Tabla 11.</b> Se muestra en orden ascendente la eficacia que presentaron los cuatro productos formulados a base de ivermectina en comparación al grupo control (+).	41
<b>Tabla 12.</b> Prueba de Tukey que muestra la distribución de larvas en los seis órganos de los jerbos tratados con los cuatro productos más el grupo control (+), mostrando que sí existe una diferencia significativa entre el cerebro y los demás órganos.	42

## INDICE DE GRÁFICAS

<b>Gráfico 1.</b> Concentración plasmática promedio de ivermectina y doramectina a lo largo de los primeros 15 días posteriores a la inoculación oral y subcutánea. A una dosis de 200 µg/kg. (Gokbulut y Karademir).	22
<b>Gráfico 2.</b> Promedios totales de larvas de <i>Toxocara canis</i> recuperadas de los jerbos en los seis órganos posterior al tratamiento con los cuatro productos comerciales.	40
<b>Gráfico 3.</b> Representación gráfica de los conjuntos que se formaron en base a los resultados de la prueba de Tukey. Donde: 1= Endovet ces, 2 = Iverplex, 3 = Iverffler, 4 = Vermipet ex y 5 = grupo control (+).	42
<b>Gráfico 4.</b> Resultados de ANVA entre los seis órganos y su media de larvas; en el cual se puede asegurar que con un F obtenido de 116.75, y con un nivel de confianza del 99.99 por ciento, que al menos uno de los órganos presenta una diferencia significativa con respecto a los otros en cuanto al promedio de larvas encontrado.	43
<b>Gráfico 5.</b> Resultados de ANVA entre los cuatro tratamientos y el grupo control (+) y su media de larvas; en el cual se puede asegurar que con un F obtenido de 3.59, y con un nivel de confianza del 99.9927 por ciento, que al menos uno de los tratamientos presenta una diferencia significativa con el grupo control (+) respecto a los otros en cuanto al promedio de larvas encontrado	43
<b>Gráfico 6.</b> Se muestran los resultados del análisis de varianza aplicado a las interacciones órgano-tratamiento; de acuerdo con los resultados del procedimiento estadístico, se obtuvo un estadístico F de 2.45, y se puede asegurar con un nivel de confianza del 99.92 por ciento que al menos una de las interacciones produce un cambio significativo en el promedio de larvas al interior del órgano	44

## RESUMEN.

El objetivo de este trabajo fue comparar cuatro productos comerciales formulados a base de ivermectina-praciquantel usando larvas enquistadas de *Toxocara canis* en jerbos como modelo biológico.

Los productos que se compararon fueron Endovet-ces de los laboratorios Revetmex, Iverffler de los laboratorios Loeffler, Iverplex de los laboratorios Holland y Vermipet-Ex de los laboratorios Vedi, que tienen como principio activo a la ivermectina/praciquantel a una concentración de (2mg/ 50mg) c.b.p. 1 tableta.

Se utilizaron 60 jerbos (*Meriones unguiculatus*) machos menores de 3 meses de edad, procedentes de la colonia del laboratorio de Parasitología de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán a los cuales se les inocularon 500 huevos larvados viables de *Toxocara canis*; por medio de una sonda para alimentación de prematuros; se separaron en 6 lotes de 10 jerbos cada uno, un lote se utilizó como grupo control no inoculado, el segundo lote fue inoculado y no tratado y los otros cuatro lotes fueron tratados a los 30 días post-inoculación con los cuatro productos comerciales. Los 6 lotes se sacrificaron a los 30 días post-tratamiento por desnucamiento y se sometieron a la necropsia, extrayendo los riñones, hígado, corazón, bazo, pulmones, cerebro y un gramo de músculo esquelético del muslo izquierdo para someter a cada uno de ellos a digestión artificial y los sedimentos de la digestión se sometieron a revisión para cuantificar las larvas presentes en los tejidos.

Los datos obtenidos en cuanto a número total de larvas encontradas se agruparon y se sometieron al análisis de varianza (ANVA) y a la Prueba de Tukey para muestras desiguales para determinar si existía diferencia estadística entre el lote control positivo y los lotes de jerbos tratados para determinar el nivel de eficacia del tratamiento con ivermectina. La eficacia obtenida en la reducción de larvas al final del experimento fue determinada por el conteo de larvas recuperadas en los distintos órganos teniendo así: Para Vermipet ex 59%, Iverplex 30%, Iverffler 21% y Endovet ces 5 %. Encontrando que Vermipet ex es el único que presenta diferencia estadística significativa en comparación con el grupo control positivo.

## INTRODUCCIÓN

Los perros y los gatos pueden tener diversos tipos de nemátodos intestinales, cuyos ciclos biológicos y mecanismos patogénicos varían considerablemente. Los más frecuentes son *Toxocara canis*, *Toxocara cati*, y *Toxascaris leonina*; seguidos de *Ancylostoma caninum*, *Trichuris vulpis*, *Uncinaria stenocephala*, *Strongyloides stercoralis* y *Spirocerca lupi*. (Cordero del Campillo *et al.*, 2000).

*Toxocara canis* es un nemátodo cosmopolita con alta incidencia e importancia como problema de salud pública, frecuentemente hallado en el intestino delgado de los perros y otros cánidos (zorro, lobo, etc.). Las vías de infestación son la oral, por ingesta de hospederos paraténicos al ingerir huevos infestantes que eclosionan en la primera porción del intestino, también existe la vía de transmisión lactogénica y transplacentaria. Clínicamente se caracteriza por alteraciones entéricas provocadas por el estado adulto y por las alteraciones viscerales ocasionadas por la migración de larvas. (Cordero del Campillo *et al.*, 2000; Levine, 1978; Quiroz, 2002; Soulsby, 1997; Urquhart, 2001).

En los humanos al consumir la larva infestante (L<sub>2</sub>) ésta migra hacia el hígado siguiendo la circulación portal continuando por el sistema venoso, penetran en el pulmón y en la circulación sistémica. La sintomatología del cuadro va a depender del tejido que haya sido afectado por este verme. Las larvas de *Toxocara canis* afectan diversos órganos tanto en perros como en humanos, sin embargo, los parásitos adultos solamente afectan al perro. Una gran proporción de las infestaciones por *Toxocara canis* son asintomáticas, las larvas pueden migrar y producir granulomas en hígado, pulmones, cerebro, ojos y linfonodos, cuyo número estará en proporción directa al número de huevos larvados infestantes ingeridos. La forma clínica de la enfermedad, denominada *larva migrans visceral* (LMV), puede incluir hepatomegalia, anorexia y malestar en general en los pacientes que la padecen. Los niños entre 1 y 5 años son los más afectados y los factores de riesgo principales son la geofagia y el estrecho contacto con cachorros. La *larva migrans ocular* (LMO) es la forma más grave de la enfermedad, siendo causa de endoftalmítis crónica, granuloma retiniano y retinitis periférica. Este tipo de afección puede ser confundido con un retinoblastoma. (De la fe, 2006).

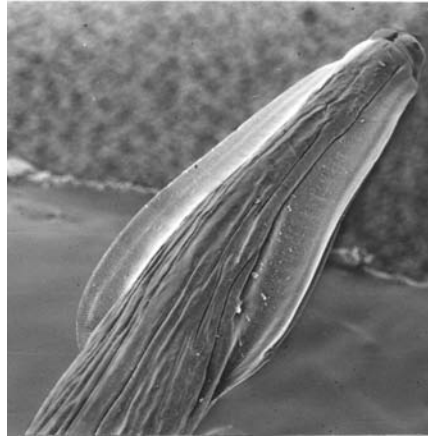
## TAXONOMÍA

Dominio	<i>Eukaryota</i>
Reino	<i>Animalia</i>
Subreino	<i>Bilateria</i>
Rama	<i>Protostomia</i>
Infrareino	<i>Ecdysozoa</i>
Superphylum	<i>Aschelminthes</i>
Phylum	<i>Nemathelminthes</i>
Clase	<i>Secernentea</i>
Subclase	<i>Rhabditia</i>
Orden	<i>Ascaridida</i>
Suborden	<i>Ascaridina</i>
Superfamilia	<i>Ascaridoidea</i>
Familia	<i>Toxocaridae</i>
Género	<i>Toxocara</i>
Especie	<i>Canis</i>

**Tabla 1.** Clasificación taxonómica de *Toxocara canis* (Buendía, 2000).

## MORFOLOGÍA

Son nemátodos blancos, relativamente grandes, cuya cutícula posee finas estriaciones transversales, tres labios en el extremo anterior y alas cervicales que le dan aspecto de punta de flecha; los labios tienen carnosidades que forman dos claros lóbulos laterales separados por un profundo seno y un lóbulo intermedio simple (ver figura No 1). (Cordero del Campillo *et al.*, 2000; Jay, 1972; Quiroz, 2002; Soulsby, 1997).



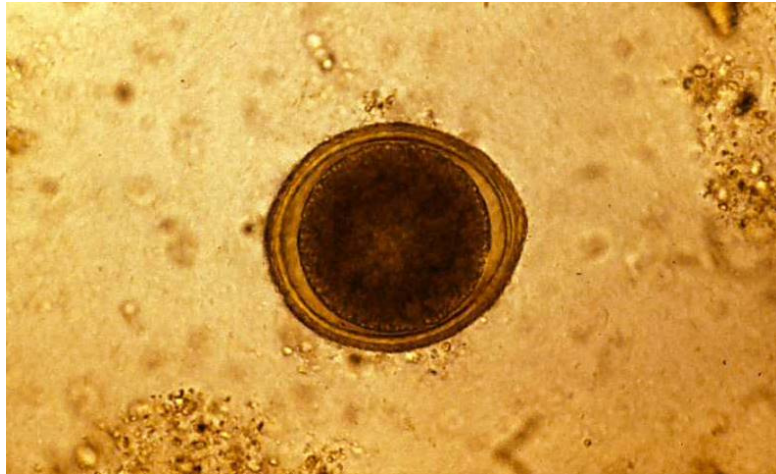
**Figura 1.** Imagen de *Toxocara canis* en microscopía electrónica de barrido donde se observan en el extremo anterior las aletas cervicales y los tres labios característicos.  
(<http://users.unimi.it/parassit/immagini.htm>)

El cuerpo está curvado ventralmente en la región anterior. El macho mide 10 cm de largo, su cola tiene un fino apéndice terminal y alas caudales; en el extremo posterior se observan de 20-30 papilas preanales, cinco postanales y un estrechamiento terminal en forma de apéndice, las espículas tienen 0.75-0.95 mm de longitud. Las hembras miden hasta 18 cm siendo más grandes que los machos (Ver figura No 2). (Cordero del Campillo *et al.*, 2000; Jay, 1972; Levine, 1978; Quiroz, 2002; Soulsby, 1997; Urquhart, 2001).



**Figura 2.** Hembra y macho de *Toxocara canis* (Báez, 2008).

Los huevos son subsféricos y miden de 85 a 95 por 75-90 $\mu$ m y poseen una cubierta gruesa y rugosa con varias capas concéntricas. Son de colores marrón oscuro, no segmentados y su contenido ocupa prácticamente todo el espacio interior (Cordero del Campillo *et al.*, 2000), (Dunn, 1983), (Gallego, 1998), (Guerrant, 2002), (Jay, 1972), (Quiroz, 2002), (Soulsby, 1997).



**Figura 3.** Huevo de *Toxocara canis*. (<http://picasaweb.google.com>)

## **EPIDEMIOLOGÍA**

La toxocariasis es una de las más importantes enfermedades parasitarias del perro y otros cánidos, con alta incidencia, patogenicidad e importancia como problema de salud pública. Numerosos análisis dan tasas de positividad desde el 5% hasta el 80%; estos resultados dependen de la edad, procedencia de los animales, condiciones higiénico-sanitarias e incluso de las diferencias en los procedimientos de diagnóstico. (Cordero del Campillo *et al.*, 2000; Jay, 1972; Quiroz, 2002).

Las larvas somáticas de las perras son la principal fuente de infestación para los cachorros, además las hembras de *Toxocara canis* son enormemente prolíficas, pues pueden liberar hasta 200 000 huevos por día, de modo que en las coprologías de cachorros son habituales eliminaciones de varios miles de huevos por gramo de heces, los cuales resisten bien en las condiciones del medio ambiente y muchos desinfectantes de uso común. (Cordero del Campillo *et al.*, 2000).

Los huevos larvados contaminan el alimento de los propios cánidos y los de una serie de hospederos paraténicos incluyendo al hombre el cual sufre la infestación y el desarrollo larvario. (Quiroz, 2002).



La prevalencia de *Toxocara canis* en los perros es muy alta, debido sobre todo, a la eficacia de la transmisión prenatal, por lo que la mayoría de los cachorros recién nacidos lo presentan. Se desconoce el factor que en relación con la edad detiene la migración larvaria. Es necesario que se inicie la gestación para que las larvas tisulares pasen la barrera placentaria y se instalen en hígado y pulmón del feto para llegar al estado adulto en el cachorro. Lo mismo ocurre durante la lactación que favorece la migración larvaria, por lo que se considera que hay influencia hormonal, situación que se logra experimentalmente aplicando prolactina, hidrocortisona y oxitocina. (Quiroz, 2002).

Los perros mayores de 6 meses suelen tener menos gusanos adultos en el intestino que los cachorros, en los que son muy frecuentes, particularmente en criaderos en los que las condiciones favorecen la contaminación ambiental con huevos del parásito. (Cordero del Campillo *et al.*, 2000).

A pesar de que se ha apuntado cierta resistencia relacionada con la edad de los perros previa infestación por *Toxocara canis*, se tiene constancia de que estos no desarrollan inmunidad protectora y que pueden contribuir de modo significativo a la contaminación del medio con los huevos del parásito. (Cordero del Campillo *et al.*, 2000).

## **CICLO BIOLÓGICO**

El ciclo de vida de *Toxocara canis* es muy similar al del resto de los ascaridoideos en su comportamiento migratorio, este comportamiento garantiza la supervivencia y transmisión a sucesivas generaciones en sus hospederos. (Cordero del Campillo *et al.*, 2000; Soulsby, 1997; Bishop 2000).

El ciclo biológico de *Toxocara canis* es complejo, con cuatro posibilidades de infección: directa, mediante la ingestión de huevos embrionados; placentaria o prenatal; lactógena, y a través de la ingestión de hospederos paraténicos. La fase infestante es la larva dos (L<sub>2</sub>), que permanece dentro del huevo. Los cachorros son los principales diseminadores de huevos por las heces. Desde las 3 semanas de nacidos hasta los 3 meses de edad estos eliminan huevos en elevada cantidad existiendo información de

casos donde se han encontrado eliminaciones de hasta 15 000 huevos por gramo de heces. (Cordero del Campillo *et al.*, 2000; Soulsby, 1997; Bishop 2000).

La conducta migratoria de las larvas de *Toxocara canis* depende no solo de la especie sino también de la edad y el estado fisiológico de los hospederos. El periodo de prepatencia es variable dependiendo de la vía de transmisión. La eliminación de huevos a través de las heces puede cesar o disminuir notablemente debido a la eliminación espontánea de la población de nemátodos adultos, entre los 6 y 8 meses de edad; en las perras que están criando, pueden reactivarse infestaciones latentes para ocurrir una migración traqueal y un posterior desarrollo en el intestino de una porción de las larvas reactivadas. (Cordero del Campillo *et al.*, 2000; Kassai 2002; Quiroz, 2002; Mehlhorn, 1993).

En el caso de un perro portador de la fase adulta, los huevos de *Toxocara canis* salen con las heces y se dispersan en el medio ambiente, la estructura de la cáscara de los huevos presenta una fuerte resistencia frente a las agresiones del medio exterior, en cualquier fase del desarrollo, toleran perfectamente el frío y en condiciones óptimas de humedad y temperatura pueden conservar su vitalidad durante meses; La luz solar intensa, la desecación y las temperaturas superiores destruyen los huevos en pocos minutos. (24 C° o a 37C° se mueren antes de llegar al estado infestante). (Cordero del Campillo *et al.*, 2000; Quiroz, 2002; Mehlhorn, 1993; Soulsby, 1997).

En condiciones óptimas de temperatura (30°C- 35°C), humedad (75-85%) y oxígeno, los huevos sin embrionar depositados en el suelo se desarrollan hasta llegar al estado infestante de L<sub>2</sub> después de 2-4 semanas de su eliminación por las heces. Las larvas que se encuentran en el interior se mantienen infestivas durante varios meses debido a que están protegidas por la cubierta protéica del huevo. Tras ser ingeridos por el perro, los huevos eclosionan en el intestino delgado, se disuelve su cubierta por acción de las enzimas digestivas, quedando libres las L<sub>2</sub> que penetran por la pared intestinal, la subsecuente migración como ya se mencionó, está determinada por edad, sexo, estado reproductivo e infestaciones previas. (Cordero del Campillo *et al.*, 2000; Quiroz, 2002; Mehlhorn, 1993; Soulsby, 1997).

En los cachorros menores de tres meses las larvas se diseminan por vía linfática o sanguínea, a linfonodos o al hígado, algunas quedan retenidas en él a causa de lesiones inflamatorias tisulares, otras continúan hacia pulmones siguiendo una migración traqueodigestiva, en la cual la larva muda a L<sub>3</sub> comienza a ascender por el árbol bronquial para ser deglutida con las secreciones traqueobronquiales y pasar al aparato digestivo donde se convierte en L<sub>4</sub>, el desarrollo continúa en el estómago y finaliza en el intestino delgado mudando a L<sub>5</sub>, y alcanzando el estado adulto; a las 3-5 semanas copula con la consiguiente eliminación de huevos en las heces. (Acha, 1986; Cordero del Campillo *et al.*, 2000; Quiroz, 2002; Soulsby, 1997).

En los perros de más de 6 semanas de edad, la mayor parte de las L<sub>2</sub> que llegan a los pulmones, en lugar de migrar hacia la tráquea, continúan en la circulación a través de la vena pulmonar y son distribuidas por el organismo (migración somática); Las larvas invaden los pulmones, hígado, riñones, útero, glándulas mamarias, músculo esquelético, etc, permaneciendo en ellos durante meses o años en un estado de dormancia sin proseguir su desarrollo; Al darse este comportamiento la larva es rodeada por un granuloma eosinofílico en músculo esquelético u otros órganos; esta migración somática, que cobra más importancia con la edad del perro también tiene lugar cuando el hombre y otros hospederos no habituales se infestan con *Toxocara canis*. (Acha, 1986; Cordero del Campillo *et al.*, 2000; Quiroz, 2002).

En las perras a partir del día 40-42 de gestación, uno o varios factores hormonales inducen la activación y migración de las larvas, la migración de las L<sub>2</sub> puede ser estimulada por la hormona prolactina; el pico máximo de esta hormona ocurre en el último trimestre de la gestación (induciendo la infestación fetal); lo que justificaría la alta frecuencia de la infestación transplacentaria de los cachorros. No todas las larvas se movilizan en cada gestación, sino que algunas permanecen para experimentar el proceso en gestaciones posteriores. (Cordero del Campillo *et al.*, 2000; Quiroz, 2002; Soulsby, 1997; De la fe, 2006).

Las larvas cuyo desarrollo estaba detenido en los tejidos se movilizan al útero y a la glándula mamaria, posteriormente pasan a la camada por dos vías: transplacentaria, donde mudan a L<sub>3</sub> justo antes de que nazcan (98%); y vía transmamaria o lactogénica, por ingestión de L<sub>3</sub> con la leche materna (1.5%). En este caso, después del nacimiento

no hay migración larvaria intraorgánica en los cachorros; únicamente ascienden por la tráquea y llegan al intestino para transformarse en adultos, los cuales eliminan huevos que pueden reinfestar a la madre y a su camada, ya que los cachorros siguen siendo susceptibles de reinfestación hasta que alcancen la madurez sexual, sobre todo las hembras. Las larvas que quedan en la madre después de una preñez son capaces de infestar una o más camadas posteriores de cachorros (Cordero del Campillo *et al.*, 2000; De la fe, 2006; Quiroz, 2002; Mehlhorn, 1993; Overgaauw 1997; Soulsby, 1997).

Cuando las L<sub>2</sub> alcanzan el hígado del feto, sufren una muda, transformándose en larvas del tercer estado, las cuales, al producirse el nacimiento del cachorro aparecen en los pulmones. La muda al cuarto estado se produce durante esta primera semana, cuando las larvas están en los pulmones o posteriormente en el estómago. Hacia el fin de la segunda semana, presentan un rápido crecimiento, y las formas adultas pueden encontrarse al final de la tercera semana, si bien el número larvario se incrementa durante las infestaciones prenatales, varía entre los 23 y los 40 días después del nacimiento. (De la fe, 2006).

El mecanismo principal de infestación de los perros por *Toxocara canis* es transplacentario y, en segundo término, el transmamario. Entre el 95.5% y el 98.5% de los ascáridos intestinales los adquieren los cachorros por vía transplacentaria. (Cordero del Campillo *et al.*, 2000; Soulsby, 1997).

Comportamiento en hospederos paraténicos: En el hombre u otros hospedadores no específicos, tales como roedores, cerdos, corderos, ovinos, bovinos, pollos, palomas, que ingieren huevos embrionados, la migración somática es la regla y es rara la migración de larvas a pulmones, por vía traqueal, a los intestinos. Aunque no tienen crecimiento, diferenciación morfológica ni pueden completar su ciclo biológico, mantienen un metabolismo activo y se pueden mantener viables e infestivas durante un periodo indefinido que puede alcanzar hasta 9 años sin ser destruidos por la respuesta inmune, hasta la intervención (depredación) por el hospedero definitivo. Algunos animales, como los roedores, en la relación depredador-presa se desempeñan como hospederos de transporte o paraténicos. (Acha, 1986; Quiroz, 2002; Soulsby, 1997).

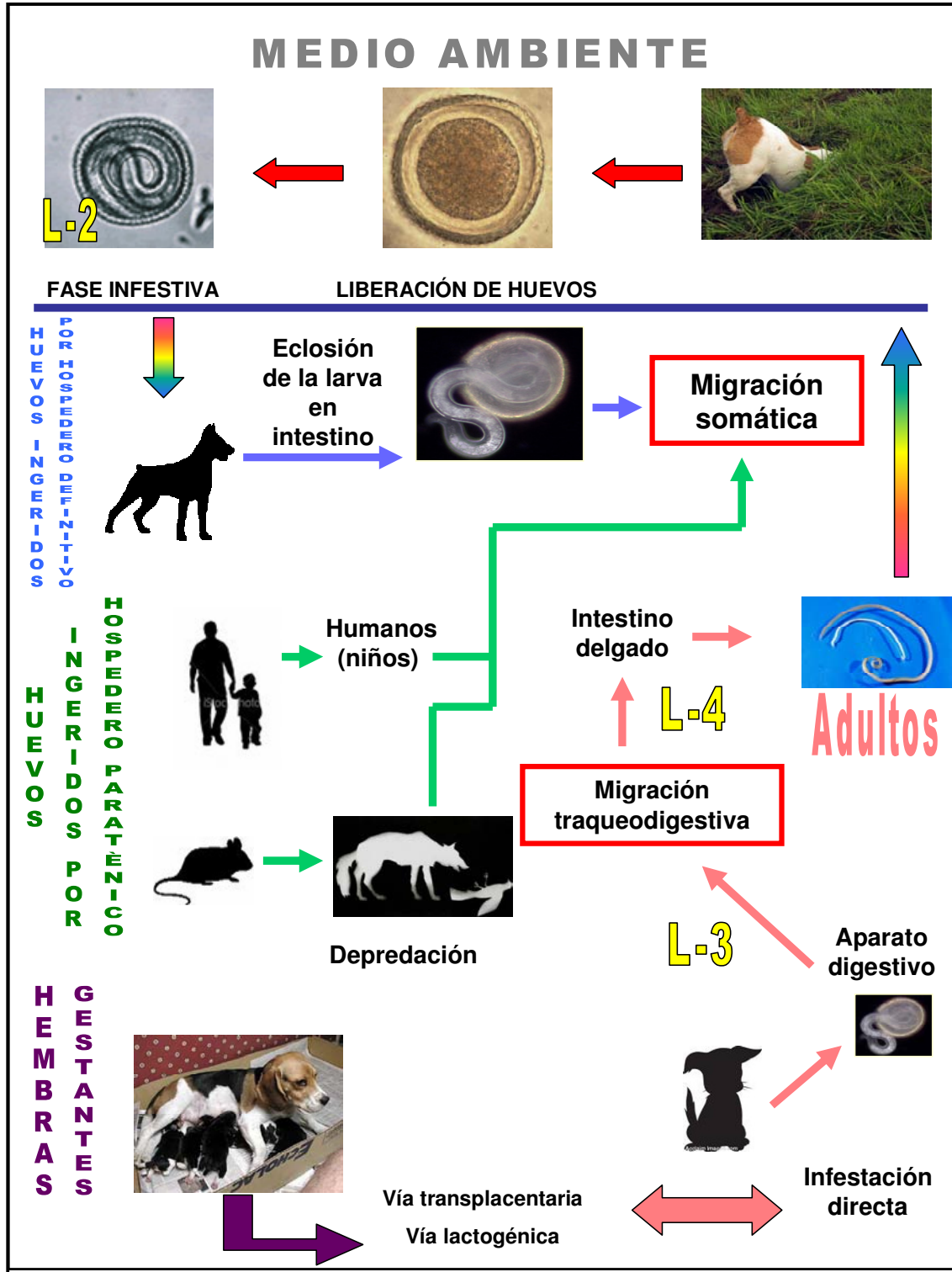


Figura 4. Ciclo biológico de *Toxocara canis* (Báez 2008)

## PATOGENIA

Las alteraciones son provocadas por la migración larvaria y su establecimiento en los diferentes tejidos y órganos. (Cordero del Campillo *et al.*, 2000; Mehlhorn, 1993).

Las migraciones que realizan las larvas corresponden a la gastro-entero-hepato-cardio-neumo-gastro-enterica ó entero-neumo-somática, esto en reinfestaciones y animales adultos. (Cordero del Campillo *et al.*, 2000; Mehlhorn, 1993).

En el primer caso las larvas ejercen acción traumática en su recorrido al pasar por diferentes tejidos como son, pared intestinal, parénquima hepático y pulmonar provocando ruptura de capilares y alveolos. En forma paralela ejercen acción expoliatriz que en este caso es hematófaga, histófaga y citófaga. La eliminación de mudas, líquido de mudas, secreciones y excreciones, ejercen acción antigénica que puede, por una parte, causar una respuesta inmune positiva y, por otra, ocasionar efectos anafilácticos y alérgicos. (Cordero del Campillo *et al.*, 2000; Levine1978; Mehlhorn, 1993; Quiroz, 2002; Soulsby, 1997; Urquhart, 2001).



**Figura 5.** Larva de *Toxocara canis* en músculo esquelético. (Báez, 2007).

El daño por obstrucción ocasionado en el intestino delgado por las formas juveniles y los adultos de *Toxocara canis* depende de la cantidad de vermes, los cuales interfieren notablemente con el paso de los alimentos, alterando la digestión y absorción; Otras veces invaden el conducto colédoco y canales biliares y producen éstasis biliar, provocando por una parte mala digestión debido a la deficiente cantidad de bilis que pasa al intestino, y por otra parte, congestión biliar a nivel hepático. Estos nemátodos en su localización intestinal se alimentan principalmente del contenido intestinal, sin

embargo, ésta acción expoliatriz es selectiva, utilizando, grandes cantidades de vitamina C y otros nutrientes de naturaleza proteica, lípidos y carbohidratos, además de otros elementos. Esta acción es una competencia por los elementos nutritivos del hospedero, lo que provoca desnutrición. (Cordero del Campillo *et al.*, 2000, Mehlhorn, 1993, Urquhart, 2001).

La acción irritativa que provocan sobre la pared intestinal interfiere con una adecuada digestión. Por otra parte, algunos productos de secreción y excreción alteran el contenido intestinal provocando mala digestión y problemas de intoxicación al ser absorbidos. (Cordero del Campillo *et al.*, 2000; Mehlhorn, 1993).

En infecciones graves la fase pulmonar de la migración larvaria está asociada con neumonía, que se acompaña algunas veces por edema pulmonar. La fase intestinal se caracteriza porque los vermes adultos causan enteritis mucoide, puede haber oclusión parcial o completa del intestino y en raras ocasiones, perforación con peritonitis u obstrucción de los conductos biliares. (Cordero del Campillo *et al.*, 2000; Mehlhorn, 1993; Urquhart, 2001).

En el hombre las L<sub>2</sub> se enquistan produciendo antígenos de secreción-excreción los cuales dan origen a grandes eventos inmunológicos dentro del hospedero tales como producción de IgE y citocinas. (Del valle, 2006).

## **SIGNOS CLÍNICOS**

Tanto en las infecciones leves como moderadas, no hay signos clínicos durante la fase pulmonar de migración larvaria. Los adultos en el intestino pueden causar inflamación abdominal con retraso en el crecimiento y ocasionalmente diarrea. Algunas veces vomitan vermes enteros o se eliminan en las heces. (Urquhart, 2001).

Los signos clínicos que pueden presentarse principalmente en cachorros y animales jóvenes varían. El daño respiratorio severo se manifiesta con tos, descargas nasales y aumento en la frecuencia respiratoria. Paralelamente, se observan alteraciones digestivas como emisión de heces blandas, a veces diarréicas y acompañadas de abundante mucosidad y sangre, el abdomen está muy dilatado, en reacción dolorosa a la

palpación y no es rara la eliminación de nemátodos. (Cordero del Campillo *et al.*, 2000; Quiroz, 2002; Urquhart, 2001).

En caso de infestación prenatal masiva hay gran cantidad de vermes en el intestino y estómago alterando la digestión, provocando problemas con vómito acompañado de ascáridos adultos; en ocasiones hay heces diarreicas y mucoides, con la consecuente deshidratación. El raquitismo que se observa con frecuencia en los cachorros puede obedecer a invasiones intensas por *Toxocara canis*. (Cordero del Campillo *et al.*, 2000; Quiroz, 2002).

El cuadro crónico en cachorros corresponde a desnutrición progresiva a pesar de tener buena alimentación; algunas veces se puede presentar diarrea intermitente, otras se pueden presentar manifestaciones nerviosas consistentes en convulsiones de duración limitada. (Cordero del Campillo *et al.*, 2000; Quiroz, 2002).

En las infestaciones producidas en adultos por un elevado número de vermes producen alteraciones pulmonares similares a los observados en los cachorros. La mayoría de las muertes de perros infestados por *Toxocara canis* tiene lugar durante la fase pulmonar. Las infecciones moderadas normalmente no cursan con manifestaciones respiratorias ni signos nerviosos. (Cordero del Campillo *et al.*, 2000; Quiroz, 2002; Urquhart, 2001).

## **LESIONES**

La migración da lugar a lesiones hemorrágicas en hígado, pulmón, riñón, tejido muscular y cerebro causando inflamación focal, inicialmente hemorrágica y más tarde de carácter granulomatoso-eosinofílico. En hígado las partes lesionadas pierden por un lapso muy prolongado su capacidad para participar en los procesos metabólicos propios de la viscera, además de un cierto grado de colangitis con éstasis biliar por obstrucción. Los cachorros con infestación prenatal o antes de los tres meses, pueden mostrar sobre todo neumonía, con marcados focos inflamatorios con exudado. (Cordero del Campillo *et al.*, 2000; Mehlhorn, 1993; Quiroz, 2002).

Las formas juveniles y los adultos en el intestino causan enteritis catarral con zonas de engrosamiento en la capa muscular y exudado, algunas veces hay perforación intestinal



y peritonitis, sobre todo en cachorros. Tienen el abdomen abultado con un estado de desnutrición muy evidente, mucosas pálidas y gran cantidad de vermes en el intestino delgado; pueden presentar neumonía con marcados focos inflamatorios y exudado en los pulmones. (Mehlhorn, 1993; Quiroz, 2002).

La presentación ocular incluye endoftalmitis granulomatosa, fibrosis de las bandas de tracción, retinitis, uveítis, deformación o desprendimiento de la retina infiltración de células inflamatorias en el humor vítreo, panuveítis, lesiones hemorrágicas y neuroretinitis como secuela de la migración de la larva en retina. (López y Mejía, 2003).

## **INMUNIDAD**

La capacidad de estos parásitos para sobrevivir en los tejidos del hospedero, pese a las reacciones generadas por el mismo, es un factor importante en el proceso de adaptación de éstos a sus hospederos. Las larvas producen macromoléculas de naturaleza glucoproteica, conocidas como antígenos de secreción-excreción (TES), producidas en las glándulas esofágicas del parásito que se abren en la luz del esófago y vierten su contenido por la boca y crean una barrera protectora sobre el cuerpo del nemátodo que lo aísla del hospedero. Los TES son depositados temporalmente en la superficie cuticular (la epicutícula) del gusano pero su unión con la misma es fácil de romper al reaccionar con los anticuerpos y granulocitos del hospedero, durante la interacción estos se desprenden, constituyendo un excelente mecanismo de evasión de la respuesta inmune del parásito. (Martínez, 2004).

Entre los antígenos de secreción-excreción (TES) los 120 kd corresponden a mucinas clasificadas como Tc MUC-1, Tc MUC-2, Tc MUC-3, Tc MUC-4, Tc MUC-5 y son el mayor componente de la cubierta de las larvas de *Toxocara canis*. La mucina es una proteína presente en forma normal en los epitelios de los organismos superiores, es secretada por células especializadas cumpliendo su función de recubrimiento que aísla las superficies celulares desempeñando una función protectora, tienen una relación muy cercana con las capacidades de adhesión de las células. Las mucinas tales como la MUC-1, pueden proteger la superficie luminal de las células endoteliales del daño potencial derivado de los procesos oxidativos relacionados con los macrófagos y de este modo los efectos de la respuesta inmune del hospedero se desvían haciéndolos

ineficientes. La presencia de estos compuestos en la superficie del cuerpo de los nemátodos puede asociarse a una condición mimética en primer término, que se complementa con su renovación constante derivada de su desprendimiento. (Martínez, 2004).

El TES 32 está ubicado en el eje externo de la epicutícula de las larvas, se ha sugerido que puede servir como un elemento que permite extender las mucinas en la superficie del nematodo, participando de esta manera en el proceso de morfogénesis de la cubierta de los parásitos. Mimetiza con las proteínas que forman parte del sistema inmune de los hospederos o compite con las selectinas de superficie de las células del hospedero, son factores solubles que pueden resultar más efectivos por esa propiedad, lo cual puede dar como resultado el bloqueo de la adhesión de los leucocitos a las paredes vasculares, para prevenir las primeras etapas del proceso de infiltración tisular, característico de la respuesta inflamatoria, la exposición continua del hospedero a grandes y constantes cantidades de antígenos de secreción-excreción inducen un fenómeno de autoinmunidad a nivel muscular que origina una miositis crónica, proceso asociado al desarrollo de autoanticuerpos contra las fibras musculares. (Martínez, 2004).

Los TES activan inespecíficamente a los linfocitos B, induciendo producción policlonal de inmunoglobulina G (IgG) e inmunoglobulina E (IgE). Se ha planteado que los TES funcionan como potentes mitógenos de los linfocitos B esta activación no específica produce grandes cantidades de anticuerpos inespecíficos. (Martínez, 2004).

También se ha encontrado que estos productos son capaces de neutralizar algunos de los componentes del complemento y a los anticuerpos IgG que podrían ser importantes en la destrucción de las larvas. (Martínez, 2004).

#### Los eosinófilos en la toxocariosis.

En las zonas de migración de las larvas, principalmente en hígado, la respuesta inflamatoria es mediada por los linfocitos T2 CD4<sup>+</sup> tipo 2 (Th2) al producir citocinas (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-3), estos productos son importantes para la producción de anticuerpos y tienen actividad represora, aunque las respuestas mediadas por linfocitos T1 CD4<sup>+</sup> Th1, pueden ser reguladas de forma cruzada por las citocinas producidas por

las células Th2, que actualmente se ha observado, son también producidas por otras células. (Martínez, 2004).

La IL-4, induce una respuesta policlonal de IgE e IgG asociada a los linfocitos B (estímulo mitogénico) que contribuye a una mastocitosis, estos responden a la unión de antígeno por anticuerpos IgE de superficie, reclutando y activando basófilos y eosinófilos, que se asocian a una respuesta inflamatoria al producirse su degranulación, además induce a los macrófagos a producir la IL-1, que estimula a los linfocitos B y a los eosinófilos pero colateralmente deprime a las células Th1, produciendo grandes cantidades de anticuerpos no específicos, que pueden cubrir los determinantes antigénicos en los parásitos distraendo la respuesta inmune. La IL-6 se asocia con la respuesta de fase aguda, contribuye al incremento policlonal en gammaglobulinas por inducción de diferenciación de células B a células plasmáticas. La IL-5 estimula la producción de eosinófilos, siendo un factor quimiotáctico, promueve su diferenciación, degranulación, producción elevada de superóxidos y citotoxicidad dependiente de anticuerpos, además prolonga su supervivencia requiriéndose muy pequeñas cantidades de esta citosina para inducir la eosinofilia. (Martínez, 2004).

Los eosinófilos, son células con diferenciación terminal, son la mayor fuente de las cuatro distintas proteínas catiónicas: la neurtoxina derivada del eosinófilo, la proteína catiónica eosinofílica, la peroxidasa eosinofílica y la proteína básica mayor, estas, juegan un papel importante en la defensa del hospedero contra helmintos, en condiciones normales, tienen un receptor de baja afinidad para IgE y ya activados expresan uno de alta afinidad para IgE asociado a la defensa contra parásitos. (Martínez, 2004).

Por medio de sus receptores de IgE, los eosinófilos se unen a parásitos opsonizados por IgE, activándose y liberando los mediadores tóxicos, la peroxidasa eosinofílica y la proteína básica mayor de los eosinófilos también producen un incremento de oxígeno tóxico y leucotrienos, son capaces de producir citocinas como factor de crecimiento tumoral beta (TGFβ) (que promueve la producción de colágena y el desarrollo de fibrosis), inducir la producción de IL-5, IL-3 y GM-CSF que favorece la supervivencia

de estas células, C-C quimiosina RANTES y eotaxina que son quimioatrayentes y potentes activadores de los eosinófilos. (Martínez, 2004).

Esta infestación, induce un incremento policlonal inespecífico en la IgE (10 a 15 veces la normal), las IgE específicas para los helmintos, aparecen al final del incremento definitivo de estas. (Martínez, 2004).

La respuesta de IgE en enfermedades alérgicas, está restringida a unos pocos alérgenos, la respuesta de IgE en helmintiasis, es hacia un amplio rango de antígenos parasitarios por lo que se puede diferenciar con claridad una condición alérgica, de la respuesta inmune contra algunos helmintos. (Martínez, 2004).

## **DIAGNÓSTICO**

Una buena anamnesis e historia clínica, así como un reconocimiento físico pormenorizado nos autoriza a emitir un diagnóstico presuntivo que pueden confirmarse con análisis coprológicos. (Cordero del Campillo *et al.*, 2000; Mehlhorn, 1993; Quiroz, 2002; Urquhart, 2001; Fernández y Ortiz, 2004).

Las manifestaciones clínicas que nos ayudan al diagnóstico clínico son: signos pulmonares en la segunda semana que afectan a la camada completa después del nacimiento, en ocasiones hay eliminación espontánea de nemátodos en las heces y vómito. A la necropsia, lesiones hepáticas, pulmonares o renales, junto con la demostración directa en los nemátodos en el intestino delgado, confirman el diagnóstico. (Cordero del Campillo *et al.*, 2000; Mehlhorn, 1993; Quiroz, 2002; Urquhart, 2001).

El hallazgo de laboratorio más significativo es la eosinofilia intensa, que coincide con la fase de migración larvaria y que fácilmente supera el 50% en la primera semana de vida. (Cordero del Campillo *et al.*, 2000).

Tanto en humanos como en perros, la técnica serológica más utilizada actualmente es un ensayo inmunoenzimático (ELISA) que utiliza como antígeno los productos de secreción-excreción de larvas L<sub>2</sub> que se obtienen manteniéndolas en un medio de cultivo

libre de proteínas. En cuanto a la sensibilidad, hay que tener en cuenta la respuesta inmune del hospedero. (De la fe, 2006; Del Valle, 2002; Saiz, 1976).

El método de diagnóstico confirmatorio es la técnica Western blot, donde se observan siete bandas polipeptídicas que se dividen en bandas de elevado peso molecular (200, 147, 132 kDa) y de bajo peso molecular (24, 28, 30, 35 kDa). Los autores consideran a las bandas polipeptídicas de bajo peso molecular específicas para el diagnóstico de la toxocariasis y las de elevado peso molecular como responsables de la reactividad cruzada con otras parasitosis como ascaridiosis, estrogiloidiosis, triquinosis, fascioliosis, etc. (De la fe, 2006; Del Valle, 2002; Saiz, 1976).

A pesar de todas las técnicas serológicas empleadas, el diagnóstico de esta enfermedad es problemático, pero el mismo se puede mejorar empleando antígenos purificados que aumenten la sensibilidad y especificidad de las reacciones serológicas. (De la fe, 2006; Del Valle, 2002; Saiz, 1976).

## **TRATAMIENTO**

Existen diversos productos antiparasitarios tales como los bencimidazoles (albendazol, oxibendazol, mebendazol, fenbendazol), las Tetrahidropirimidinas (*Pirantel*), Imidazotiazoles (*Levamisol*), Piperazina, Nitroscanate, y las Lactonas macrocíclicas, los cuales han demostrado poseer de una buena a una moderada efectividad en la eliminación de estos nemátodos. (Acha, 1986; Cordero del Campillo *et al.*, 2000; Levine, 1978; Mehlhorn, 1993; Quiroz, 2002; Soulsby, 1997; Urquhart, 2001).

## **LACTONAS MACROCICLICAS**

Las lactonas macrocíclicas presentan un gran poder insecticida y vermícida y han sido utilizadas en animales desde 1977, habiendo sido descubiertas 8 en total hasta hoy: ivermectina, abamectina, doramectina, moxidectina, enamectina, nemadectina, eprinomectina y selamectina. De todas ellas la única usada en humanos desde 1981 es la ivermectina cuando se descubrió su uso en oncocercosis e indicada como droga de elección desde 1988 en el programa de control de la oncocercosis. (Victoria, 2003).

Son producto de fermentación de los hongos del género *Streptomyces avermitilis* (avermectinas), *Streptomyces cyanogriseum* (Milbemicinas); fueron aisladas en 1975 por el investigador veterinario William Campbell, en el instituto Kitasato de Japón. (Sumano, 1997).

Avermectinas y milbemicinas comparten un mismo mecanismo de acción si bien sus propiedades terapéuticas pueden variar a tenor de la forma farmacéutica y de las bondades propias de las moléculas. Aunque es probable que tengan más de un modo de acción, su principal mecanismo es modular la actividad en los canales del ion cloro en las células nerviosas de los nemátodos y en las células nerviosas y musculares de los artrópodos. Normalmente el glutamato se enlaza en el receptor postsináptico, provocando una apertura de los canales de cloro (Cl<sup>-</sup>) exclusivamente. Las lactonas bloquean el glutamato y hacen que permanezcan abiertos los canales de cloro por acción del glutamato y, como consecuencia, los iones de cloro siguen fluyendo al interior de la célula nerviosa cambiando la carga de la membrana celular. Este flujo continuo de iones de cloro bloquea la neurotransmisión, y se previene el estímulo neuromuscular. Al bloquearse la señal, el parásito se paraliza y eventualmente muere o es eliminado del animal. (Geary, 2005).

En mamíferos, las avermectinas (AVM) han mostrado tener actividad con el complejo receptor GABA/canal cloro, estimulando la liberación presináptica de GABA y potenciando su unión a su receptor, lo que produce una prolongada hiperpolarización de las neuronas. Las AVM también han mostrado actividad sobre el complejo receptor glicina/canal cloro. Estos complejos están restringidos al SNC en los mamíferos por lo que, dadas las bajas concentraciones de AVM que se alcanzan en el SNC, hacen que estas moléculas sean extremadamente seguras en mamíferos. (Geary, 2005).

Las avermectinas y milbemicinas comparten determinadas características como son: excepcional seguridad en mamíferos, similar espectro de acción (nemátodos y artrópodos), nula actividad antibacteriana o antifúngica. Los céstodos y tremátodos no producen GABA para sus funciones metabólicas por lo que no los afecta en lo más mínimo. (Botana, 2002; Booth, 1987; Fuentes, 1985; Goodman y Gilman, 2003; Madisson, 2004; Rang, 2004; Sumano, 1997).

Las dosis recomendadas para estas lactonas son:

Doramectina 25-50  $\mu\text{g}$  / kg, perros, S.C ó I.M.

Abamectina 200  $\mu\text{g}$  / kg / 3-7 días, para ovinos y caprinos, por vía S.C y oral.

Moxidectina 200 a 300  $\mu\text{g}$  /kg.

La ivermectina, a dosis de 50-400  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , está indicada contra *Toxocara sp.* (adultos), *Ancylostoma* (adultos) y *Stongyloides stercoralis*. En perros se recomienda una dosis de 5-25  $\mu\text{g}$  /kg S.C; por vía oral se debe aplicar cuando menos el doble de la dosis. La efectividad de la ivermectina, moxidectina y la milbemicina contra *Toxocara* son superiores al 90 % contra adultos y en menor proporción contra larvas. (Fuentes, 1985; Madisson, 2004; Sumano, 1997).

## IVERMECTINA

Este medicamento fue obtenido por primera vez en 1979, más adelante se descubrió su potente actividad antihelmíntica. En 1980, se sintetizó a partir de un fermentado de *Streptomyces avermitilis*, adicionando radicales, demostrando una actividad de antibiótico, antinematódico y además, una marcada toxicidad contra ectoparásitos. (Katzung, 2005).

Es un polvo blanco muy poco soluble en agua, poco soluble en ciclohexano y altamente soluble en metil-etil-cetona, propilenglicol y polietilenglicol. El complejo de ocho componentes, avermectina, ha sido identificado como un grupo de derivados de las lactonas macrocíclicas, los cuatro componentes principales recuperados del proceso de fermentación se identifican por el subíndice “a” ( $A_{1a}$ ,  $A_{2a}$ ,  $B_{1a}$  y  $B_{2a}$ ). Los cuatro componentes menores recuperados sólo en cantidades muy pequeñas se identifican por el subíndice “b”. ( $A_{1b}$ ,  $A_{2b}$ ,  $B_{1b}$ , y  $B_{2b}$ ). (Fuentes, 1985; Katzung, 2005; Sumano, 1997).

Cada uno de los ocho componentes posee acción antihelmíntica; sin embargo, el componente  $B_{1a}$  se recupera en mayores cantidades; por tanto, es el derivado químico (22,23-dihidro- $B_{1a}$ ) de este componente con su homólogo (22,23.dihidro- $B_{1b}$ ) los que han sido ensayados más extensamente como antihelmínticos. La combinación de estos

dos componentes ha recibido el nombre genérico de ivermectina de B<sub>1b</sub>. (Fuentes, 1985; Katzung, 2005; Sumano, 1997).

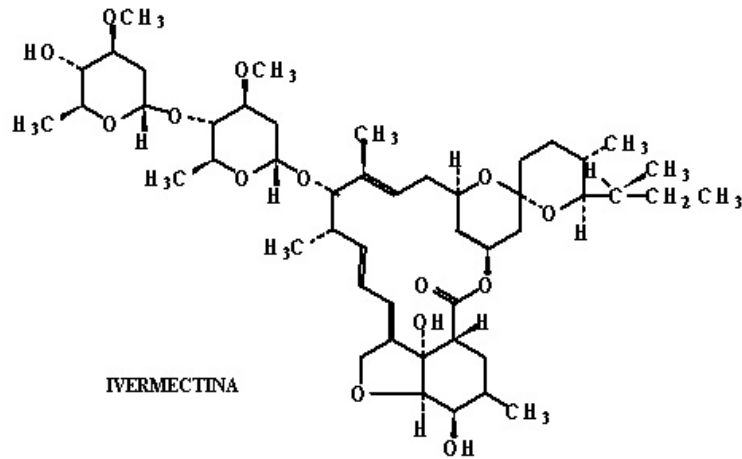


Figura 6. Fórmula estructural de la ivermectina. (Sumano, 1997).

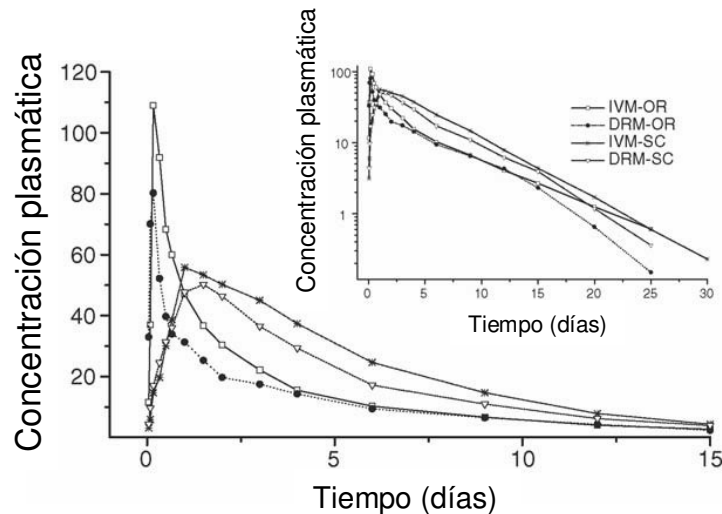
Mecanismo de acción: Está relacionada con la inhibición de la motilidad, aumentando la liberación del ácido gamma amino butírico (GABA) de los receptores del sistema nervioso. La función normal del GABA en los mamíferos e invertebrados es la inhibición de la transmisión nerviosa. El aumento de la liberación del GABA incrementa (hiperpolarización) el potencial normal de reposo de las células postsinápticas, haciendo más difícil la neurotransmisión de los estímulos a los músculos; por ello, las fibras musculares no se contraen bajo la influencia de la avermectina, los vermes se paralizan y son eliminados de una manera semejante a lo que sucede con la administración de piperazina. Esta inhibición ocasiona parálisis e incluso la muerte del parásito y puede afectar a los huevos de este. Las limitaciones de estos medicamentos contra otros parásitos, como cestodos y trematodos, están ligadas a la ausencia de requerimientos del GABA para las funciones metabólicas en estos. (Booth, 1987; Fuentes, 1985; Goodman y Gilman, 2003; Katzung, 2005; Madisson, 2004; Rang, 2004).

Las lactonas macrocíclicas son compuestos lipofílicos de peso molecular moderado, las cuales son absorbidas en el torrente sanguíneo y distribuidas ampliamente a través de los tejidos del cuerpo de los animales oralmente, subcutáneamente o tópicamente. En general, siguen un equilibrio, el tejido graso es el reservorio principal de estos fármacos,



pero niveles considerables son encontrados en el hígado, en donde las lactonas macrocíclicas son metabolizadas, conjugadas y excretadas en la bilis. La excreción en la orina es baja, generalmente menos del 3% y el resto se elimina por heces. (Fuentes, 1985; Goodman y Gilman, 2003; Katzung, 2005).

Absorción: Es muy liposoluble y poco hidrosoluble, por lo que se puede aplicar por todas las vías, siendo las más recomendadas, la subcutánea, intramuscular y por vía epicutánea. Los procesos de absorción, manifiestan diferencias según las vías de aplicación y las especies tratadas; por ejemplo, en el perro después de recibir el fármaco por vía oral, se alcanza un valor máximo en el plasma en un lapso de cuatro a seis horas, y una vida media de 36 horas en promedio. Gokbulut y Karademir (2005) realizaron un estudio evaluando las disposiciones comparativas del plasma del ivermectina (IVM) y de doramectina (DRM) después de la administración oral y subcutánea (200 µg/kg); Sus resultados indicaron que IVM produjo una concentración significativamente mayor en el plasma (Cmax: 116.80. 10,79 [ng]/ [ml]) con absorción más lenta ([tmax]: 0.23. 0,09 día); alrededor del primer día se alcanzó la mayor concentración del fármaco a nivel plasmático, disminuyendo considerablemente después de este pico máximo los días subsecuentes. (Gokbulut y Karademir, 2006; Katzung, 2005; Sumano, 1997).



**Gráfico 1.** Concentración plasmática promedio de ivermectina y doramectina a lo largo de los primeros 15 días posteriores a la inoculación oral y subcutánea. A una dosis de 200µg/kg. (Gokbulut y Karademir, 2006)

Si se administra por vía intravenosa, la vida media es de 30 h en promedio. La

ivermectina tiene absorción rápida tras la administración oral de comprimidos o formas masticables y alcanza concentraciones plasmáticas pico al cabo de 4-10 hrs. Las concentraciones máximas incrementan en proporción directa con la dosis, lo cual indica una relación lineal entre dosis y biodisponibilidad. Se ha detectado que el contenido gástrico posee la menor concentración del fármaco y por otro lado se concentra en grandes cantidades en el moco y en el contenido intestinal. Por ello es factible recuperar gran cantidad por las heces sin importar su vía de administración. El volumen de distribución tan amplio indica que gran cantidad se localiza en los diferentes tejidos, incluyendo piel. (Fuentes, 1985; Gokbulut y Karademir, 2006; Katzung, 2005; Madisson, 2004; Sumano, 1997).

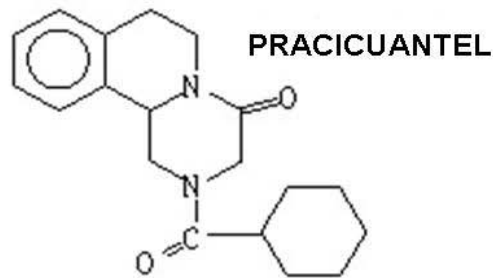
Metabolismo: Parece ser que este se realiza por procesos de hidroxilación a partir incluso del rúmen, estómago o intestino. (Sumano, 1997).

Toxicidad: El fármaco se puede considerar para la mayoría de las especies altamente seguro; sin embargo, algunos informes indican que a dosis de 6µg/kg en el perro; en especial en la raza Collie y en el gato, se pueden presentar luego de la administración: ligera somnolencia, midriasis, comportamiento anormal, temblores, salivación, letargia, coma, convulsiones, vómito, hipertermia e incluso la muerte, que ocurre por hipoxia y bradicardia. Las manifestaciones anteriores descritas tal vez se presenten en más de 5% de los animales tratados. La muerte ocurre en menos del 2% de los animales con datos de toxicidad. (Botana, 2002; Booth, 1987; Fuentes, 1985; Katzung, 2005; Madisson, 2004; Sumano, 1997).

## **PRACICUANTEL**

Tiene un amplio espectro contra tremátodos y céstodos y a concentraciones terapéuticas ligeramente mayores, el pracicuantel causa daño en los tegumentos. (Sumano, 1997).

Su fórmula es (2 ciclocarbonil)-1, 3, 4, 6, 7, H6, Hexahidro 2-pirazino (2,1)-isoquinolina). Su fórmula estructural es la siguiente.



**Figura 7.** Fórmula estructural del praciquantel. (Sumano, 1997).

El Praciquantel aumenta la permeabilidad de la membrana de los vermes susceptibles, resultando en una pérdida de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular lo que produce contracciones masivas y parálisis de la musculatura. Bloquea la síntesis de trifosfato de adenosina, modifica el tegumento del parásito y ocasiona con ello vacuolización localizada e irreversible. Se afecta el flujo de elementos por los canales iónicos, ocasionando un aumento de la fagocitosis y la consecuente lisis del parásito. (Sumano, 1997).

Absorción. El fármaco se absorbe por intestino, se distribuye por todo el organismo, se metaboliza en hígado y se excreta por bilis en forma de metabolitos activos. (Sumano, 1997).

Toxicidad: Se puede inducir anorexia, vómito, letargia y diarreas profusas. Esto sólo se presenta en 5% de los animales tratados; cuando el medicamento se aplica por vía intramuscular, aumenta el porcentaje de animales con efectos adversos, se reporta sensibilidad cutánea y posible teratogenicidad en tratamientos prolongados. En caninos la dosis es de 5-10 mg/kg contra tenias y trematodos. (Katzung, 2005; Sumano, 1997).

## **PREVENCIÓN Y CONTROL**

La prevención se dificulta si los perros tienen acceso a lugares donde es factible el desarrollo de huevos como prados y pisos de tierra con cierto grado de humedad y contaminación fecal. El ambiente físico juega un papel crucial en el mantenimiento y

distribución de los huevos de *Toxocara*, aunque este aspecto generalmente es despreciado. (De la fe, 2006).

Sin embargo, el desarrollo de un programa de control efectivo requiere que este tema sea conocido detalladamente. Los huevos infectivos de todas las especies de ascáridos pueden permanecer viables en el medio exterior desde meses hasta años bajo condiciones óptimas debido a la gran resistencia de su cubierta externa. Esta capa celular permite a los huevos resistir altas variaciones de temperatura y varios grados de humedad. Las estrategias futuras para reducir el número de huevos infestantes en el suelo deben enfocarse a encontrar una vía novedosa para abrir brecha en su capa externa que protege a la larva del ambiente externo. Los huevos incluidos en el aglomerado fecal son distribuidos por la lluvia y el viento. Las lombrices de tierra y los mamíferos pequeños tienen un importante papel dispersando los huevos a partir de la fuente. Las lombrices de tierra descargan una gran cantidad de suelo procesado (parcialmente digerido) hacia la superficie de la tierra, desde profundidades tan grandes como 75 cm. Los mamíferos pequeños (perros, gatos, ardillas), juegan un papel similar al de las lombrices de tierra en la dispersión de huevos embrionados a pesar de ser menos eficientes. (De la fe, 2006; Overgaauw, 1997).

Las aves que se alimentan primariamente en la tierra (palomas, gorriones) pueden servir como hospedadores de transporte llevando los huevos de *Toxocara canis* de lugar a lugar en sus patas o en el pico, así pueden ser responsables de depositar los huevos en lugares distantes de la fuente. En pollos infectados con huevos larvados de *Toxocara canis* se recuperaron L<sub>2</sub> de los tejidos hepático y pulmonar lo que alerta sobre otra vía para la propagación de la toxocariosis. (De la fe, 2006).

Las especies de dípteros *Chrysomia megacephala* y *Musca domestica* entre otras, son capaces de transportar huevos de parásitos, incluyendo los de *Toxocara* en su intestino o en su superficie. (De la fe, 2006).

Básicamente la prevención contra la *larva migrans visceral* se podría resumir en tres aspectos básicos:

- ❖ Control de perros y gatos vagabundos.
- ❖ Exigencia de desparasitaciones periódicas y efectivas de los perros con propietario.
- ❖ Educación sanitaria a la población

La base del control de la toxocariosis es el tratamiento de los perros infestados; detectar las infestaciones prenatales o transmamarias y anticiparse a ellas en el tratamiento en especial en cachorros y madres reducirá la contaminación medioambiental con huevos del parásito. Evitar que los perros(as) salgan a jardines públicos o áreas verdes en general, además, es necesario eliminar las deyecciones caninas con limpieza frecuente y a fondo para eliminar los huevos. Se pueden utilizar desinfectantes para una mejor limpieza en patios o pisos, se sabe que por la acción directa de los rayos solares y en condiciones de desecación se inactivan los huevos fácilmente y lo mismo sucede si se flamea el suelo directamente. (Cordero del Campillo *et al.*, 2000; De la fe, 2006; Levine1978; Mehlhorn, 1993; Quiroz, 2002; Soulsby, 1997; Urquhart, 2001).

El veterinario habrá de vigilar el cumplimiento de medidas sanitarias en parques de protección animal, criaderos, tiendas de perros/gatos y en animales que viven individualmente o en grupos en domicilios particulares así como la desparasitación periódica de animales con propietario. (Flores, 1992).

Todas las medidas preventivas referentes a los alojamientos, utensilios, higiene y alimentación deberán ir pensadas para evitar el contagio. (Flores, 1992. De la fe, 2006).

Aunque las desparasitaciones ideales deberían ser consecuencia de repetidos análisis coprológicos, es posible adoptar programas de desparasitación general que podrían ser:

- ❖ Que los cachorros se desparasiten entre los 7 y 14 días después del nacimiento, con repetición mensual hasta la edad de 3 meses, y cada 2-3 meses hasta cumplir el año.
- ❖ Los adultos se desparasiten 2 a 4 veces al año (cada 3 o 6 meses) dependiendo del nivel de riesgo.
- ❖ Las hembras gestantes se desparasitarán 10-15 días antes de la fecha prevista del parto e inmediatamente después del parto. (Flores, 1992; De la fe, 2006).

Es imprescindible que cada programa específico de desparasitación sea dirigido en cuanto a producto, dosis, y pauta de administración por un veterinario clínico, que es el único profesional que puede garantizar que este acto se haga sin riesgo para las personas ni para el propio animal. (Flores, 1992; De la fe, 2006).

La educación sanitaria de la población, que incluye a dueños de perros, gatos y personas que aparentemente no tienen ninguna relación con estos animales, es fundamental. Es importante insistir en aspectos epidemiológicos que repercuten en la prevención de la enfermedad. La educación debe ir dirigida de forma muy especial a padres, profesores y niños y, como no, a los dueños de los perros, que son los que junto a las autoridades, pueden reducir al máximo la incidencia de *larva migrans visceral* (LVM). (Flores, 1992; De la fe, 2006).

## **ZOONOSIS**

La toxocariosis es probablemente la zoonosis producida por nemátodos más propagada mundialmente; en los países desarrollados, el síndrome de *larva migrans visceral* (LVM) producido por *Toxocara canis* ha sido referido como la segunda causa de infección helmíntica. En los países subdesarrollados a pesar de que otras helmintiasis son altamente prevalentes, la toxocariosis humana puede ser muy frecuente. En la lista oficial de zoonosis publicada por la OMS (1986) figura en undécimo lugar, entre las originadas por helmintos, la denominada “larva emigrante” señalando como agente etiológico a *Toxocara canis* y otras especies de ascáridos. Produciendo los procesos más significativos denominados “*larva migrans visceral*” o granuloma eosinofílico y “*Larva migrans ocular*” (LMO). (Acha, 1986; De la fe, 2006; Saiz, 1976).

El agente causal más importante, prácticamente exclusivo de LMV es la L<sub>2</sub> de *Toxocara canis* que parasita en su fase adulta a perros; Este agente tomó importancia en 1953, cuando experimentalmente se pudo demostrar su patogenia mediante contagios artificiales a niños y ratones. (De la fe, 2006; Saiz, 1976).

Este síndrome se presenta con mayor frecuencia en niños de uno a cinco años de edad y en general los de las comunidades de escasos recursos; estos se pueden infestar por la ingestión accidental de huevos de dichos nemátodos por: masticar tierra contaminada (pica o geofagia), comer vegetales contaminados, llevarse a la boca objetos contaminados, jugar/acariciar perros/gatos parasitados. (Kassai, 2003; Saiz, 1976).

La costumbre de proporcionar a los niños cachorros como mascotas representa un gran riesgo, ya que son precisamente los perros jóvenes quienes presentan formas adultas de *Toxocara canis*. No obstante, la tierra del jardín contaminada por animales domésticos no es el único ni el principal peligro. Hay un problema de mayor alcance para la salud pública que ya va siendo reconocido; la intensa contaminación de parques públicos, campos de juego, cualquier tipo de suelo frecuentado por perros, gatos o personas y aceras con las heces de los animales domésticos, en especial en las grandes ciudades. (Botero, 1992; Soulsby 1982; Urquhart, 2001).

La prevalencia de la infección humana es poco conocida, ya que su notificación no es obligatoria, los signos clínicos son inespecíficos y el diagnóstico es de difícil confirmación en el laboratorio. Los pacientes que sufren de invasión ocular son quienes más solicitan asistencia médica, pero es posible que por cada caso oftálmico haya varios con infecciones larvales en otros órganos, tales como corazón, pulmones y cerebro. (Acha, 1986).

Patología en el hombre: Los órganos más afectados en orden de frecuencia son: hígado, pulmones, cerebro, ojos, y ganglios. En el centro de estos granulomas se suele ver la larva rodeada de leucocitos eosinofílicos en desintegración y tejido conjuntivo con alteración fibrinoide intensa. Predominan en una zona más externa las células epitelioides gigantes y los macrófagos. Las manifestaciones clínicas dependen del número de larvas y de su ubicación anatómica. (Acha, 1986; De la fe, 2006; Saiz, 1976).

La localización ocular es más frecuente en el segmento posterior del ojo presentando dos principales formas clínicas; la más frecuente está originada por la aparición de un absceso eosinofílico que provoca el desprendimiento total de la retina, con la formación de un abundante exudado en el humor vítreo; la otra manifestación patogénica está representada por un tumor fibroso localizado. Estas lesiones oculares se han descrito principalmente en niños de 5 a 15 años y la mayoría se basa en estudios anatomopatológicos de ojos enucleados, en los cuales existían lesiones cicatrizales, correspondientes a las etapas tardías de las reacciones a los antígenos de los parásitos en destrucción. (Acha, 1986; De la fe, 2006; Del Valle, 2002; Saiz, 1976).

El hígado se encuentra aumentado de tamaño y presenta granulomas, algunas veces palpables o visibles como granulaciones diminutas de aproximadamente medio milímetro. En los pulmones existe exudado inflamatorio con pequeñas consolidaciones. En el cerebro las larvas actúan como focos irritativos, pues producen lesiones similares a pequeños tumores. También se detecta hipereosinofilia persistente, hipergammaglobulinemia y adenopatías. La hiperglobulinemia parece ser una condición característica del padecimiento, desaparece cuando termina la fase de hepatomegalia aguda, y por lo regular hay recuperación clínica completa cuando el hospedero se ha acostumbrado a la presencia de larvas en su hígado. (De la fe, 2006; Del Valle, 2002; Saiz, 1976).

Este síndrome es más frecuente en niños con mal estado en general, se pueden distinguir varias formas clínicas en la toxocariosis larvaria humana.

❖ *Larva migrans visceral*. Los signos más importantes son: La eosinifilia persistente y grave, frecuentemente se produce incremento de los niveles de IgE en suero; hepatomegalia y esplenomegalia, linfadenopatía, tos, estornudos, malestar general y síntomas pulmonares con tos, expectoración y estertores diseminados, neumonía eosinifílica recurrente (síndrome de Loeffler), convulsiones, dolor abdominal, alteraciones digestivas, anorexia, náuseas, fiebre intermitente, dolor de cabeza, alteraciones neurológicas, alteraciones en el sueño y en el comportamiento, epilepsia, miocarditis etc. La enfermedad es autolimitante. En la radiografía pulmonar se encuentran infiltrados que cambian de aspectos en poco tiempo. Es



frecuente encontrar leucocitosis y siempre con aumento de los eosinófilos, los cuales pueden llegar al 50% o más, semejando una leucemia eosinofílica.

- ❖ *Larva migrans ocular*: LMO, hay endoftalmitis granulomatosa, retinitis, uveítis, desprendimiento de la retina, (alteraciones similares al retinoblastoma) pérdida de agudeza visual, ceguera, cuando existe compromiso neurológico se encuentra un cuadro variado de meningitis o encefalitis o sintomatología de tumoración intracraneana.
  
- ❖ Toxocariosis encubierta: Generalmente las infecciones leves son asintomáticas y producen únicamente alteraciones muy generales como son: inactividad, pérdida de apetito, fiebre y cansancio; estos pacientes pueden ser positivos en las pruebas serológicas.
  
- ❖ La toxocariosis cerebroespinal: presenta sintomatología neurológica como encefalitis, meningitis, epilepsia, parestias, parestesias, etc. y cursa con una marcada eosinofilia. (De la fe, 2006; Del Valle, 2002; Saiz, 1976).

### Control En Humanos

El control y la prevención de la toxocariosis requiere de la adopción de medidas encaminadas a bloquear la transmisión entre los animales, y de éstos al hombre, donde juega un papel muy importante el control de la contaminación ambiental con huevos de este parásito. Las dos principales razones para controlar *Toxocara canis* son: prevenir las infecciones humanas, y reducir el riesgo de infección a las mascotas. Debido a que los huevos son muy resistentes a las condiciones ambientales adversas, hasta el momento no se han encontrado métodos prácticos para reducir la infectividad de los huevos presentes en el ambiente. Por tanto, la prevención de la contaminación inicial del suelo es la principal herramienta disponible para el control de este parásito. (Acha, 1986; De la fe, 2006; Del Valle, 2002).

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Contribuir al estudio de esquemas de desparasitación contra el nematodo *Toxocara canis*

### **OBJETIVO PARTICULAR**

Evaluar la actividad antiparasitaria de cuatro formulaciones comerciales a base de ivermectina y praziquantel suministrado por vía oral contra larvas enquistadas de *Toxocara canis* en jerbos (*Meriones unguiculatus*) para determinar su eficacia en la disminución de larvas presentes en el cuerpo de animales infestados experimentalmente.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### **Material biológico**

- 1) 60 jerbos (*Meriones unguiculatus*) machos procedentes de la colonia del Laboratorio de Parasitología de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán previamente acondicionados y mantenidos en cajas de policarbonato con aserrín, agua y alimento *ad libitum*, para el estudio.
- 2) Cadáveres de cachorros de 2 ó 3 meses de edad, que fueron obtenidos del centro de control canino del municipio de Ecatepec, Estado de México.
- 3) Nemátodos hembra de *Toxocara canis*. Que se obtuvieron del intestino delgado de los cachorros en la necropsia de los mismos.

### **Reactivos y soluciones**

Solución Salina Formolada al 2.5 %, Agua destilada.

### **Productos comerciales.**

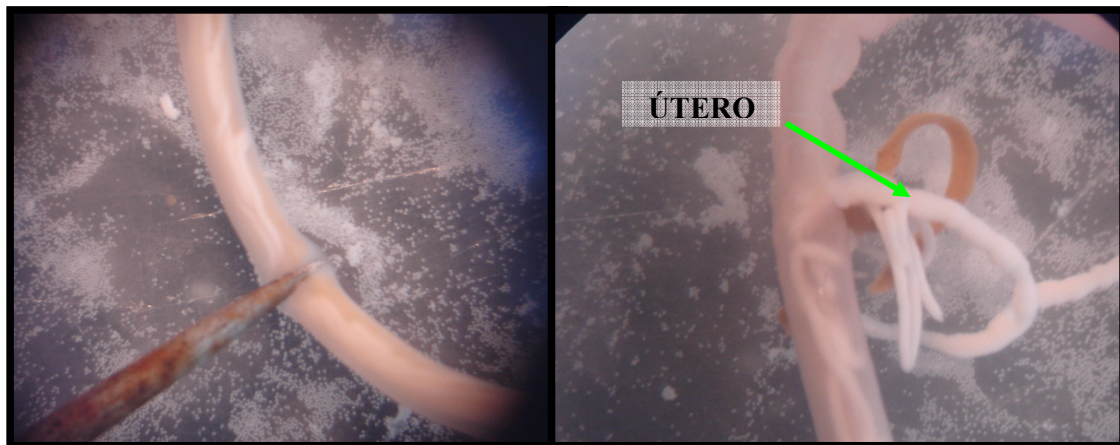
- 1) Endovet-ces® de los laboratorios Revetmex
- 2) Iverplex® de los laboratorios Holland
- 3) Iverffler® de los laboratorios Loeffler
- 4) Vermipet-Ex® de los laboratorios Vedi.

Todos formulados a una concentración de ivermectina /praziquantel (2mg: 50mg) c.b.p. 1 tableta de administración oral.

Cultivo de huevos e inoculación de animales: Se colectaron, a la necropsia nemátodos hembra adultos del intestino de cachorros infestados naturalmente. Se extrajeron los huevos por punción con agujas de disección de los úteros, observándolos con un microscopio estereoscópico, ya colectados los huevos, se colocaron en cajas de petri con solución salina formolada al 2.5 %. Se mantuvieron en una estufa bacteriológica a 28° C hasta lograr el desarrollo del segundo estado larvario y una viabilidad superior al 65%.



**Figura 8.** Nemátodos hembra adultos del intestino de cachorros infestados naturalmente. (Báez, 2008).



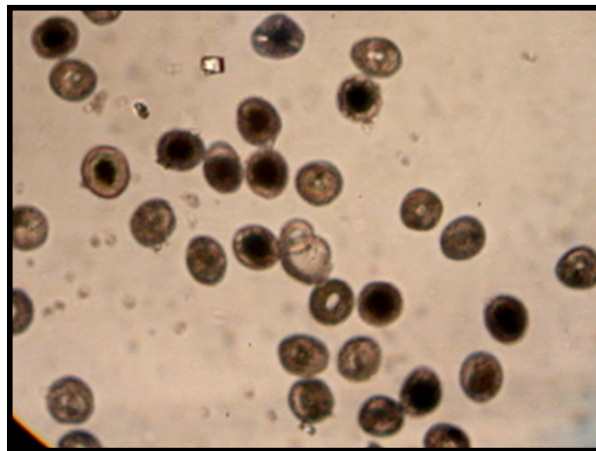
**Figura 9.** a) En la imagen de la izquierda se presenta la punción que se hace al nematodo hembra de *Toxocara canis* en el tercio anterior. b) Útero expuesto del nematodo. (Báez, 2008).



**Figura 10.** Útero del nematodo *Toxocara canis*. (Báez, 2008).

Después de terminada la incubación, se verificó la presencia y desarrollo de las larvas en huevos mediante observación con microscopio por el movimiento dentro de estos.

Se realizó la estimación del número de huevos en el inóculo, contando al microscopio 10 veces el total de huevos larvados presentes en 100  $\mu$ l de cada cultivo depositado entre portaobjetos y cubreobjetos, obteniendo el promedio en este volumen.



**Figura 11.** Huevos con L<sub>2</sub>. (Báez, 2008).

### **Inoculación**

La inoculación se llevó a cabo por vía oral mediante una sonda gástrica para alimentación de prematuros de un concentrado de huevos, inoculando en promedio la cantidad de 500 huevos viables de *Toxocara canis*; se mantuvieron los animales en óptimas condiciones de

alimentación e higiene, dejando desarrollar la infestación por un periodo de 30 días antes de aplicar los diferentes tratamientos.

## **GRUPOS EXPERIMENTALES**

Se formaron un total de 6 lotes de jerbos machos, cada lote conformado de 10 animales, los cuales se distribuyeron de la siguiente manera:

- Un lote de animales inoculados y no tratados, (control positivo).
- Un lote de animales no inoculados y no tratados, (control negativo).
- 4 lotes para el tratamiento con los 4 productos comerciales ya descritos.

PRODUCTOS	Producto 1	Producto 2	Producto 3	Producto 4	Control (+)	Control (-)
	Endovet-ces	Iverffler	Iverplex	Vermipet -ex		
No de jerbos	10	10	10	10	10	10

**Tabla 2.** Cantidad de jerbos en cada tratamiento.

## **TRATAMIENTO**

Pasados 30 días post-inoculación se les administró el tratamiento vía oral con los 4 productos comerciales a una dosis de 2µg/ kg de ivermectina.

## **SACRIFICIO**

Los animales inoculados con larvas infestantes se sacrificaron a los 30 días después del tratamiento por desnucamiento.

## **OBTENCIÓN DE LARVAS**

Al realizar la necropsia se obtuvieron los riñones, hígado, corazón, bazo, pulmones, cerebro, y un gramo de músculo esquelético del muslo izquierdo sometiendo cada uno de ellos a digestión artificial, para lo cual se fragmentaron y se colocaron en una gasa, se sumergieron en un tubo de ensaye con jugo gástrico artificial, dejándolos reposar para favorecer la liberación de las larvas por dos o tres días en estufa de cultivo a 37° C. Una

vez transcurrido el tiempo, se extrajo del tubo la gasa con el tejido, y la solución restante se centrifugó con el fin de concentrar el sedimento con larvas de *Toxocara canis* presentes en la suspensión, el cual se depositó en un portaobjetos para su observación en el microscopio óptico, y llevar a cabo el conteo respectivo en cada uno de los órganos procesados.

Los datos obtenidos se agruparon en tablas y gráficos por grupo de tratamiento sometiéndolos a un análisis estadístico utilizando primeramente un análisis de varianza (ANVA), con un  $\alpha = 0.05$  con el fin de establecer si existía diferencia estadística significativa entre el lote control positivo y los lotes de jerbos tratados, para determinar el nivel de eficacia de la ivermectina y en caso de existir diferencia estadística aplicar la prueba de Tukey HSD for unequal. N (spjotvoll/stoline test) con el programa de STATISTICA Module Switcher

El análisis de datos utilizó el siguiente modelo:

$$y_{ijk} = \mu + t_i + O_j + (tO) e_j + e_{ijk}$$

*En donde:*

$i = 1, 2 \dots 5$  tx (incluyendo al testigo)

$O_j = 1, 2 \dots 6$  Tejidos anatómicos

$tO =$  Representa a la interacción tx y tejido

$e_{ijk} =$  Error asociado a cada observación

Los datos se analizaron mediante el siguiente modelo lineal previa transformación a su raíz cuadrada de cada dato, más una unidad.

## RESULTADOS

El grupo tratado con Endovet ces presento una recuperación total de larvas de 945.5 ( $\bar{x}$ = 76.6) distribuidas de la siguiente manera: en músculo esquelético fue de 24, en cerebro 573, en hígado 91, en corazón 18, en riñón 34, en pulmón 26, existiendo variantes entre los diferentes individuos, siendo el jerbo 1 el que tuvo más larvas depositadas (125) y el 6 tuvo en menor cantidad (24), como se observa en la tabla 3.

ÓRGANO No DE JERBO	Hígado	Corazón	Cerebro	Músculo	Riñón	Pulmón	Total
1	18	11	86	9	0	1	125
2	41	0	37	13	11	7	109
3	14	2	44	0	6	1	67
4	4	2	65	0	4	3	78
5	7	3	92	0	0	4	106
6	2	0	21	1	0	0	24
7	4	0	102	0	3	0	109
8	1	0	31	0	10	8	50
9	0	0	40	0	0	1	41
10	0	0	55	1	0	1	57
Promedio	9,1	1,8	57,3	2,4	3,4	2,6	76,6
Desvest	12,732	3,425	27,865	4,648	4,300	2,875	34,199

**Tabla 3.** Número total, promedio y desviación estándar, de larvas de *Toxocara canis* recuperadas en jerbos y órganos después del tratamiento con Endovet ces.

En el grupo tratado con Iverplex hubo una recuperación total de 786 larvas ( $\bar{x}$  =56.78) distribuidas de la siguiente manera: En músculo esquelético un total de 17 larvas, en cerebro 418, en hígado 12, en corazón 7, en riñón 46, en pulmón 11, existiendo variantes entre los diferentes individuos, siendo el 6 el que tuvo más larvas depositadas (90) y el 4 tuvo menor cantidad (25), como se muestra en la tabla 4

ÓRGANO No DE JERBO	Hígado	Corazón	Cerebro	Músculo	Riñón	Pulmón	Total
1	1	2	25	1	0	3	32
2	0	0	52	3	1	0	56
3	1	0	46	4	0	0	51
4	0	0	24	0	1	0	25
5	2	2	58	0	6	0	68
6	0	0	79	0	10	1	90
7	0	0	45	0	7	3	55
8	3	0	33	2	7	3	48
9	5	3	56	7	14	1	86
Promedio	1,33	0,78	46,44	1,89	5,11	1,22	56,78
Desvest	1,73	1,20	17,54	2,42	4,96	1,39	21,86

**Tabla 4.** Número total, promedio y desviación estándar, de larvas de *Toxocara canis* recuperadas en jerbos y órganos después del tratamiento con Iverplex.



En el grupo tratado con Iverffler, hubo una recuperación total de 1248.6 larvas ( $\bar{x}= 50.9$ ) distribuidas de la siguiente manera: en músculo esquelético se obtuvo un total de 24 larvas, en cerebro 312, en hígado 49, en corazón 20, en riñón 90, en pulmón 14, existiendo variantes entre los diferentes individuos, siendo el 2 el que tuvo más larvas depositadas (106) y el tuvo en menor cantidad (16), como se muestra en la tabla 5.

ÓRGANO No DE JERBO	Hígado	Corazón	Cerebro	Músculo	Riñón	Pulmón	Total
1	16	1	56	4	5	0	82
2	4	2	81	0	15	4	106
3	3	2	27	6	10	4	52
4	0	3	47	3	13	2	68
5	6	1	24	5	12	2	50
6	0	6	15	4	3	0	28
7	8	1	22	0	8	0	39
8	8	0	19	1	2	2	32
9	0	3	9	1	3	0	16
10	4	1	12	0	19	0	36
Promedio	4,90	2,00	31,20	2,40	9,00	1,40	50,90
Desvest	4,95	1,70	23,03	2,27	5,77	1,65	27,41

**Tabla 5.** Número total, promedio y desviación estándar, de larvas de *Toxocara canis* recuperadas en jerbos y órganos después del tratamiento con Iverffler.

En el grupo tratado con Vermipet ex, se dió una recuperación total de 371.52 larvas ( $\bar{x}= 41.38$ ) distribuidas de la siguiente manera: En músculo esquelético se obtuvo un total de 9 larvas, en cerebro 282, en hígado 16, en corazón 9, en riñón 13, en pulmón 2. Con variaciones entre los diferentes individuos, siendo el 1 el que tuvo más larvas depositadas (105) y el 4 tuvo en menor cantidad (6), como se muestra en la tabla 6.

ÓRGANO No DE JERBO	Hígado	Corazón	Cerebro	Músculo	Riñón	Pulmón	Total
1	12	6	71	3	11	2	105
2	1	0	79	4	0	0	84
3	3	0	4	0	0	0	7
4	0	0	6	0	0	0	6
5	0	0	74	0	1	0	75
6	0	1	12	2	0	0	15
7	0	0	32	0	0	0	32
8	0	2	4	0	1	0	7
Promedio	2,00	1,13	35,25	1,125	1,63	0,25	41,38
Desvest	4,17	2,10	33,92	1,64	3,81	0,71	40,34

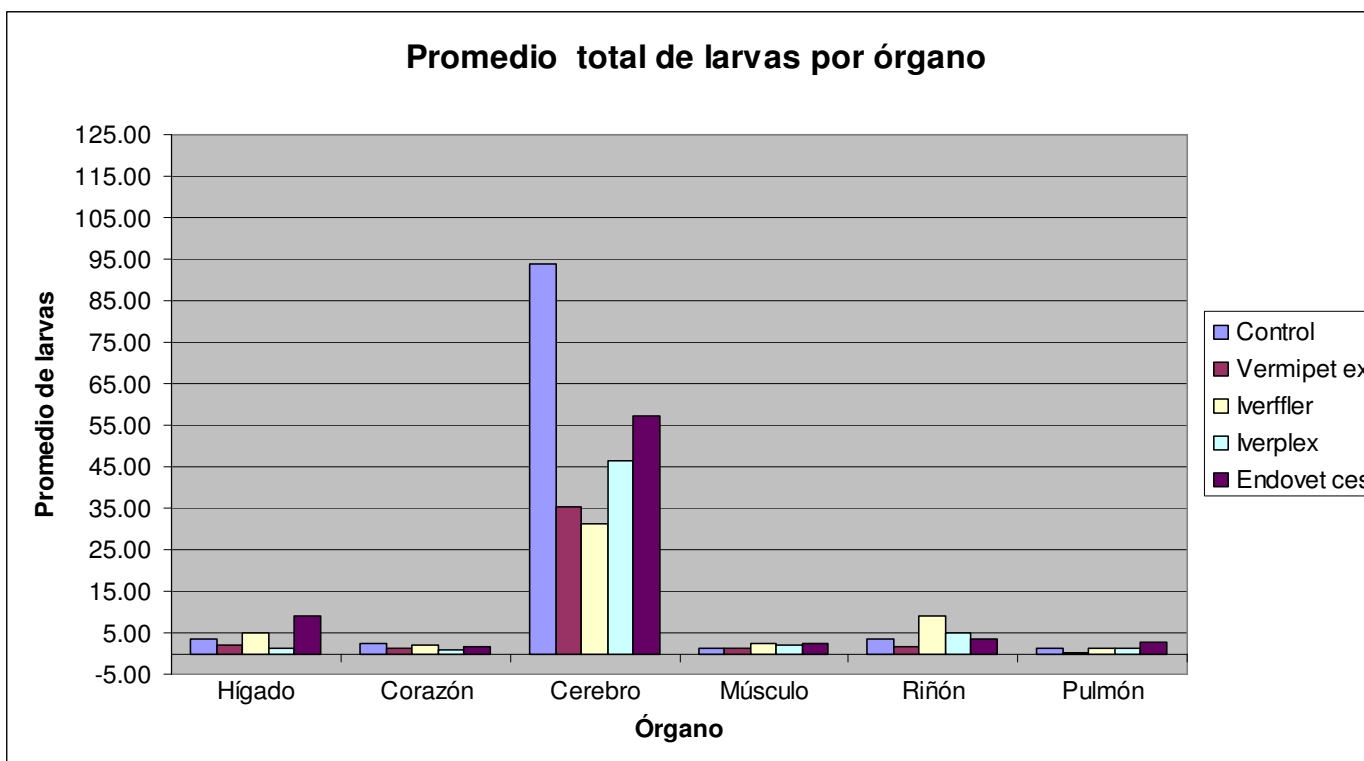
**Tabla 6.** Número total, promedio y desviación estándar de larvas de *Toxocara canis* recuperadas en jerbos y órganos después del tratamiento con Vermipet ex.

En el grupo control (+); se dió una recuperación total de 599.8 larvas ( $\bar{x} = 105.75$ ) distribuidas de la siguiente manera: En músculo esquelético se obtuvo un total de 11, en cerebro 751, hígado 28, corazón 18, riñón 28 y en pulmón 10. Con variaciones entre los diferentes individuos, siendo el 8 el que tuvo más larvas depositadas (247) y el 5 tuvo en menor cantidad (21), como se muestra en la tabla 7.

ÓRGANO No DE JERBO	Hígado	Corazón	Cerebro	Músculo	Riñón	Pulmón	Total
1	9	5	72	0	6	4	96
2	11	0	33	0	4	1	49
3	1	0	143	0	1	0	145
4	0	0	25	1	1	0	27
5	2	1	18	0	0	0	21
6	3	6	42	3	4	0	58
7	0	0	193	7	0	3	203
8	2	6	225	0	12	2	247
<b>Promedio</b>	3,50	2,25	93,88	7	3,50	1,25	105,75
<b>Desvest</b>	4,17	2,87	81,77	2,50	4,07	1,58	84,46

**Tabla 7.** Número total, promedio y desviación estándar de larvas de *Toxocara canis* recuperadas en jerbos y órganos en el grupo control (+). Este lote fue considerado como referencia (100% de larvas recuperadas) para la cuantificación de la presencia de larvas en los diferentes órganos y tratamientos.

Los resultados encontrados en el grupo control (-) indican que bajo las condiciones experimentales establecidas, no hubo alguna variable mas allá de la inoculación que pudiera afectar el número de larvas encontradas durante este experimento.



**Gráfico 2.** Promedios totales de larvas de *Toxocara canis* recuperadas de los jerbos en los seis órganos posterior al tratamiento con los cuatro productos comerciales.

ÓRGANO	HÍGADO		CORAZÓN		CEREBRO		MÚSCULO		RIÑÓN		PULMÓN		TOTAL	
	$\bar{X}$	DESV EST	$\bar{X}$	DESV EST	$\bar{X}$	DESV EST	$\bar{X}$	DESV EST	$\bar{X}$	DESV EST	$\bar{X}$	DESV EST	$\bar{X}$	DESV EST
<b>Control (+)</b>	3.50	4.17	2.25	2.87	93.88	81.77	1.38	2.50	3.50	4.07	1.25	1.58	179.35	185.25
<b>Endovet ces</b>	9.10	12.73	1.80	3.43	57.30	27.86	2.40	4.65	3.40	4.30	2.60	2.88	168.20	183.07
<b>Iverplex</b>	1.33	1.73	2.11	1.20	48.56	17.54	1.89	2.42	141.00	4.96	142.22	1.39	284.44	111.88
<b>Iverfler</b>	4.90	4.95	2.00	1.70	31.20	23.03	2.40	2.27	9.00	5.77	1.40	1.65	173.36	119.99
<b>Vermipet ex</b>	2.00	4.17	1.13	2.10	35.25	33.92	1.13	1.64	1.63	3.81	0.25	0.71	86.69	90.50

**Tabla 8.** Promedio y desviación estándar del número de larvas de *Toxocara canis* en los seis órganos de los jerbos sometidos a cada tratamiento.

En la gráfica 2 se representa la distribución de larvas de *Toxocara canis* en los diferentes órganos y tratamientos en los cuales se observa que tienden a concentrarse más en cerebro y en músculo esquelético. En los demás órganos se encuentra una distribución variable pero muy inferior.

FV	GL	SC	SCM	FC	P
TX	4	193.7060242	1.659197927	116.746788	<b>0.00000000</b>
ERROR	240-4=236	5.960322857	1.659197927	3.592291594	<b>0.007253067</b>
TOTAL	239	4.061718464	1.659197927	2.448001146	<b>0.000759352</b>

**Tabla 9.** Tabla de ANVA de los resultados obtenidos de los cuatro productos utilizados más el grupo control (+), resultando que las variables son significativas.

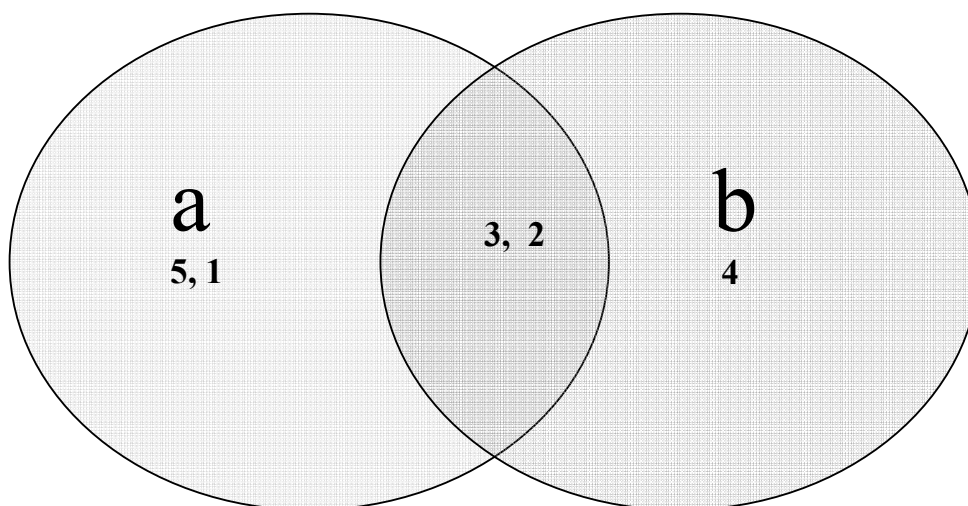
	Producto 1	Producto 2	Producto 3	Producto 4	Control (+)
<b>Medias de tratamientos</b>	<b>2.809237 a</b>	<b>2.460319 ab</b>	<b>2.587500 ab</b>	<b>2.007548 b</b>	<b>2.878932 a</b>
Endovet ces	----	0.622794509	0.880143523	<b>0.019476593</b>	0.998917997
Iverplex	0.622794509	----	0.986103296	0.420287907	0.502436042
Iverffler	0.880143523	0.986103296	----	0.1774683	0.802225947
Vermipet ex	<b>0.019476593</b>	0.420287907	0.1774683	----	<b>0.008188069</b>
Control (+)	0.998917997	0.502436042	0.802225947	<b>0.008188069</b>	----

F(4,240)=3.59; p<.0073

**Tabla 10.** Prueba de Tukey de los cuatro productos más el grupo control (+) y sus observaciones, mostrando que si existe una diferencia significativa entre el grupo control y los productos, con datos transformados.

Productos	Medias de tratamientos		No de larvas	Eficacia
		Conjuntos		
Control (+) (5)	2.9	a	7.3	----
Endovet ces (1)	2.8	a	6.9	5
Iverffler (3)	2.6	ab	5.7	21
Iverplex (2)	2.5	ab	5.1	30
Vermipet ex (4)	2.0	b	3.0	59

**Tabla 11.** Se muestra en orden ascendente la eficacia que presentaron los cuatro productos formulados a base de ivermectina en comparación al grupo control (+).



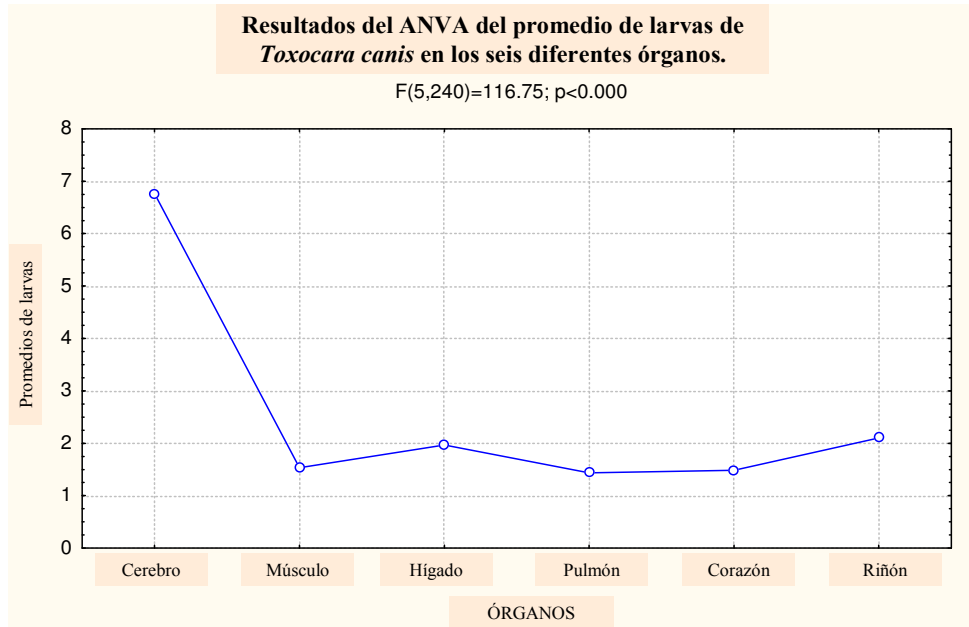
**Gráfico 3.** Representación gráfica de los conjuntos que se formaron en base a los resultados de la prueba de Tukey. Donde: 1= Endovet ces, 2 = Iverplex, 3 = Iverffler, 4 = Vermipet ex y 5 = grupo control (+).

En donde:

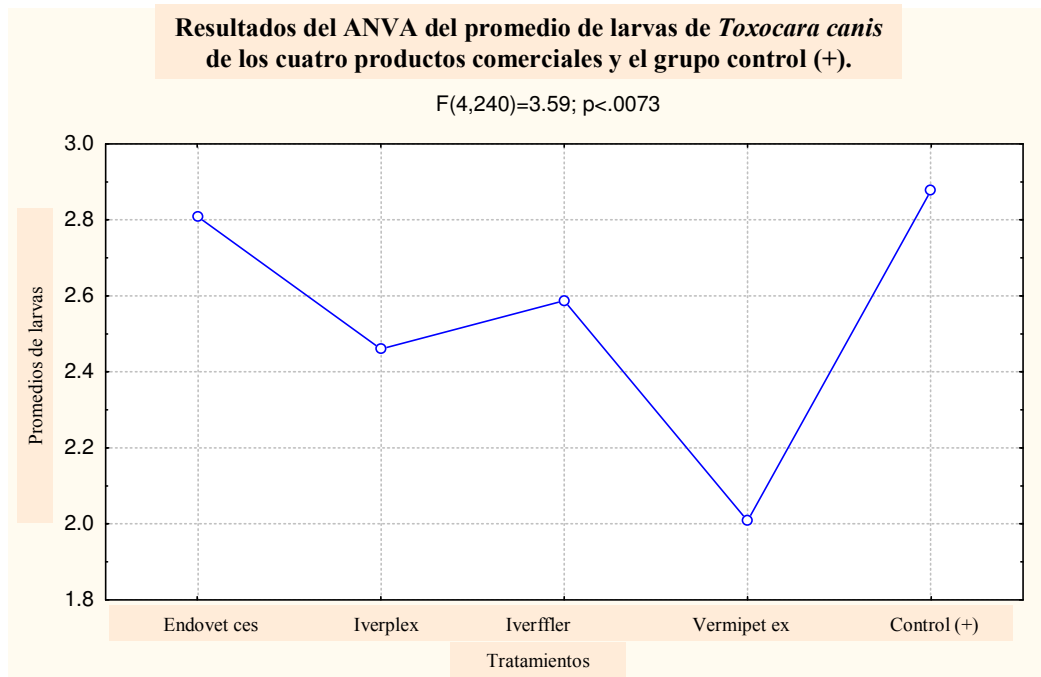
- Endovet y el grupo control (+) son estadísticamente iguales **(a)**.
- Iverffler e Iverplex son iguales al grupo control positivo, y a Endovet y vermipet **(ab)**.
- Vermipet es diferente al grupo control positivo y a Endovet **(b)**.

	Cerebro	Músculo	Hígado	Corazón	Riñón	Pulmón
Medias de tratamientos	6.768039	1.533627	1.965231	1.435729	1.487337	2.102281
Cerebro	----	2.01464E-05	2.01464E-05	2.01464E-05	2.01464E-05	2.01464E-05
Músculo	2.01464E-05	----	0.605612278	0.999206722	0.999980211	0.290261269
Hígado	2.01464E-05	0.605612278	----	0.371633887	0.491996408	0.996016026
Corazón	2.01464E-05	0.999206722	0.371633887	----	0.999966025	0.13789165
Riñón	2.01464E-05	0.999980211	0.491996408	0.999966025	----	0.208726466
Pulmón	2.01464E-05	0.290261269	0.996016026	0.13789165	0.208726466	----

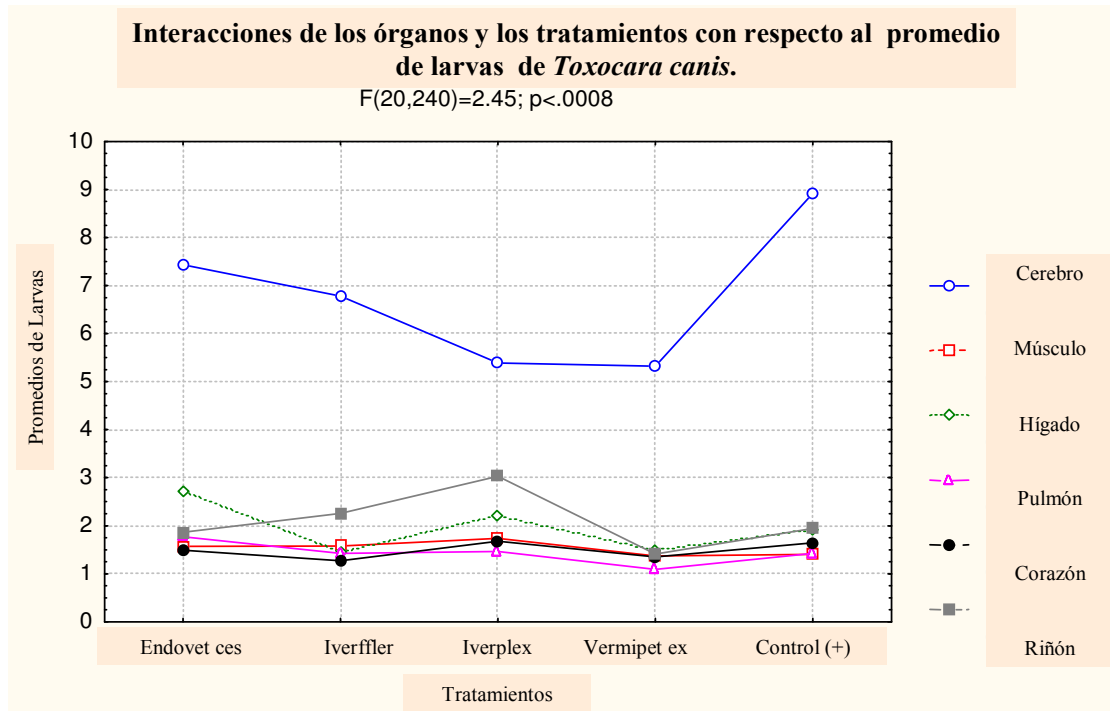
**Tabla 12.** Prueba de Tukey que muestra la distribución de larvas en los seis órganos de los jerbos tratados con los cuatro productos más el grupo control (+), mostrando que sí existe una diferencia significativa entre el cerebro y los demás órganos.



**Gráfica 4.** Resultados de ANVA del promedio de larvas encontradas en los seis diferentes órganos; en el cual se puede asegurar que con un F obtenido de 116.75, y con un nivel de confianza del 99.99 %, en donde se observa que al menos uno de los órganos presenta una diferencia significativa con respecto a los otros en cuanto a su media de larvas encontradas.

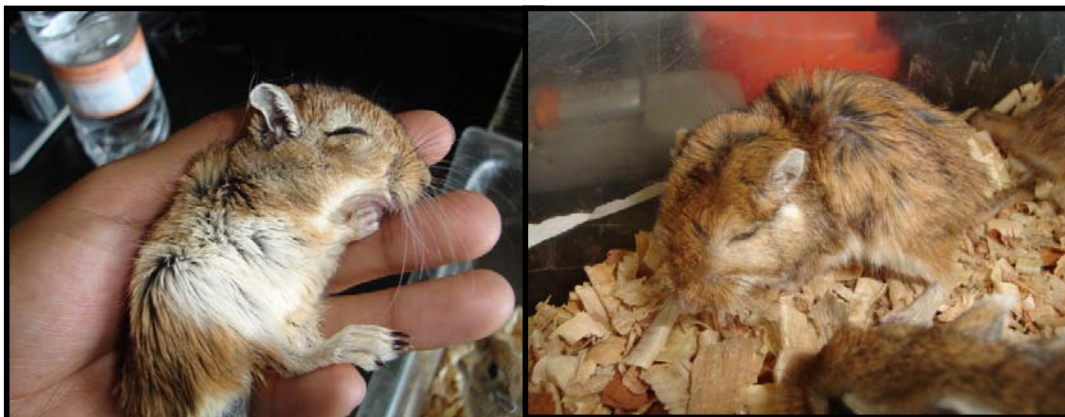


**Gráfica 5.** Resultados de ANVA de los cuatro tratamientos y el grupo control (+) y su promedio de larvas; en el cual se puede asegurar que con un F obtenido de 3.59, y con un nivel de confianza del 99.9927 % al menos uno de los tratamientos presenta una diferencia significativa con el grupo control (+).



**Gráfica 6.** Se muestran los resultados de ANVA aplicado a las interacciones órgano-tratamiento; de acuerdo con los resultados del procedimiento estadístico, se obtuvo un estadístico F de 2.45, y se puede asegurar con un nivel de confianza del 99.92 % que al menos una de las interacciones produce un cambio significativo en el promedio de larvas al interior del órgano.

También se observaron signos clínicos en los individuos a lo largo del tratamiento, sugerentes de daños cerebelares en diferentes grados, sufriendo incoordinación, inmovilidad del tren posterior, epistaxis, postración, aumento de la frecuencia respiratoria y baja de peso en general.



**Figura 12.** Jerbos mostrando incoordinación, paresia del tren posterior, ceguera y pérdida de peso.

## DISCUSIÓN

El objetivo específico de este trabajo fue comparar la actividad antiparasitaria de cuatro productos comerciales de diferentes laboratorios: Endovet-ces® del Laboratorios Revetmex, Iverffler® del Laboratorios Loeffler, Iverplex® del Laboratorios Holland y Vermipet-ex® de Laboratorios Vedi; todos formulados a base de ivermectina y praziquantel (2 mg:50 mg) y el organismo de referencia para esta evaluación fueron las larvas enquistadas del nemátodo *Toxocara canis*, con la justificación de que usando organismos parasitarios iguales se puede determinar si existen diferencias en la efectividad de los cuatro productos comerciales que pudiesen estar relacionados con factores como: el proceso de la manufactura del producto que hagan variar su concentración o elementos relativos a buena o mala calidad de las sales empleadas que provienen de diferentes proveedores, o una homogeneidad entre los diferentes laboratorios.

Los promedios porcentuales de eficacia totales que se obtuvieron de los cuatro productos junto con el control positivo fueron: Vermipet- ex presentó un 59% de reducción de larvas, Iverplex un 30%, Iverffler un 21% y Endovet-ces un 5% (Tabla 11). Al realizar la prueba estadística de análisis de varianza (ANVA) de los cuatro productos y el grupo control positivo, se encontró diferencia significativa; que al aplicar la prueba de Tukey (Tabla 10 y Gráfica 3) indicó que Vermipet- ex es el producto generador de esta diferencia entre todos los probados.

Lo cual indica que Vermipet Ex es el único diferente al grupo control, por que es el único que muestra en la prueba de Tukey una diferencia significativa en comparación a los demás teniendo la mayor eficacia (59%).

Un aspecto que pudo afectar los resultados que se obtuvieron está asociado a que los individuos experimentales presentaron cantidades muy variables de larvas recuperadas, lo que generó un rango amplio en la desviación estándar afectando la posible significancia en ellos. En este sentido se detecta en el grupo tratado con el producto 1 que el animal 1 presentó un total de 125 larvas en tanto que el jerbo 6 del mismo tratamiento tiene 24, generando ese rango tan amplio descrito previamente (Tabla 3). Para solventar ese comportamiento distributivo se recurrió a un modelo estadístico en el



que se modificaron los datos obtenidos sacando su raíz cuadrada y sumándoles una unidad; con esto se buscó acortar las varianzas entre los tratamientos para homogeneizar los datos, y así desarrollar un análisis estadístico más adecuado.

Las variaciones observadas en los datos pueden deberse a diferentes factores durante el estudio entre las cuales se pueden incluir: la agresividad de los jerbos en la inoculación inicial que generó la mordedura de la sonda usada para tal efecto, lo cual motivó a pérdida de material biológico y la necesidad de someter al animal a una nueva administración de huevos larvados que pudo incrementar la cantidad que algunos de estos animales (3-4) recibieron, este comportamiento no fue tan importante en el momento de suministrar el tratamiento en virtud de que la mayoría de los animales sometidos a tratamientos se mostraban muy debilitados y ya no dañaron la sonda referida. Este tipo de comportamiento no se observa en ratones ya que los dientes de estos animales no son de grandes dimensiones y no destruyen las sondas, esto hace más sencillo el proceso en ratones que en jerbos.

Los cuatro productos presentaron una efectividad larvicida baja (5%) a mediana (59%), por lo que se debe de pensar que hay un factor común que hace a la ivermectina administrada por vía oral en un solo tratamiento ineficiente contra larvas de *Toxocara canis*. Factores como concentración, calidad y características del principio activo utilizado pudiesen influir o que los laboratorios fabricantes emplean sales de diferentes orígenes.

Según la norma oficial mexicana **NOM-059-SSA1-1993** de buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica enfocados a la fabricación de medicamentos se establecen los requisitos mínimos necesarios de observancia obligatoria que asegura la calidad del producto final. En México existen más de cuarenta presentaciones de productos con ivermectina, sin embargo, en el país no se ha establecido que estos deben ser bioequivalentes, por lo cual se deja la puerta abierta para que existan muchas sutilezas químicas que explican las diferencias en la flexibilidad de las formulaciones, su farmacocinética, potencia y persistencia en la actividad antiparasitaria (Gokbulut y col., 2005; Sumano y col., 2005). Así también hay que considerar la posibilidad de que existan desviaciones del proceso a lo largo del flujo de elaboración del fármaco, como pudiese ser una materia prima de baja calidad, defectos en formulación y

pesaje, defectos en el proceso de elaboración de las tabletas, y, un almacenaje inapropiado del producto terminado entre otros.

Gokbulut y Karademir (2005) realizaron un estudio evaluando la biodisponibilidad plasmática de ivermectina y doramectina después de la administración oral y subcutánea (200 µg/kg) durante un período de 40 días; obteniendo como resultado que la ivermectina vía oral produjo una concentración plasmática significativamente mayor (Cmax: 116.80 ± 10.79 ng/ml), una absorción menor (tmax: 0.23 ± 0.09 día) y una mayor área debajo de la curva de concentración/tiempo (AUC: 236.79 ± 41.45 ng día/ml) en comparación con la doramectina (Cmax: 86.47 ± 19.80 ng/ml, tmax: 0.12 ± 0.05 día, AUC: 183.48 ± 13.17 ng día/ml) después de la administración oral de ambas drogas; mientras que no se encontraron diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos después de la administración subcutánea de ivermectina y doramectina. Además, la ivermectina y doramectina administradas por vía subcutánea presentaron una relativamente menor concentración plasmática (Cmax: 66.80 ± 9.67 ng/ml y 54.78 ± 11.99 ng/ml, respectivamente) con una mas lenta absorción (tmax: 1.40 ± 1.00 día y 1.70 ± 0.76 día, respectivamente) y una mayor área por debajo de la curva concentración/tiempo. Estos datos sugieren que alrededor del primer día se alcanzó una mayor concentración del fármaco a nivel plasmático, disminuyendo considerablemente después de este pico máximo los días subsecuentes (Gráfico 1), estos resultados, pueden explicar en parte lo obtenido en el presente trabajo; podría pensarse que son debidos a la rápida biodisponibilidad de la ivermectina y el lapso de exposición del parásito a esta fue de sólo un día, desapareciendo posteriormente, se puede considerar que al momento del tratamiento sí se produjo una eliminación de larvas en el primer día, pero como desaparece para los días posteriores, las larvas ya no estuvieron expuestas lo suficiente como para ser eliminadas, considerando que la ivermectina tenga una buena eficacia que depende de la persistencia de buenas concentraciones a nivel plasmático, se necesita el uso del principio por períodos largos para que estos valores se mantengan altos.

Por otra parte se puede considerar que los nemátodos que continuamente han estado expuestos a este tipo de fármacos han empezado a desarrollar resistencia y esta los hace menos vulnerables a los mecanismos de acción de la ivermectina ya que a lo largo de los años, el efecto ha ido declinando, independientemente de la vía de administración, dosis y el tiempo de exposición del tratamiento.

La vía de administración del producto también pudo influir en estos resultados ya que Abo-shehada y Hebert (1984), con un modelo de ratones suministraron ivermectina en dosis de 0.2µg/kg vía subcutánea y oral y obtuvieron una reducción de 78-79% de larvas cuando lo aplicaron diariamente por 5 ó 6 días comenzando en el día 2 u 8 post-infestación. Martínez y col. (1993), con el mismo principio obtuvieron una eficacia del 91% de eliminación de larvas usando una sola dosis de 200 µg/kg. Estos resultados son altos en comparación con los nuestros. En su trabajo, Fox y Kassai (1998) desarrollaron diversos experimentos con albendazol, fenbendazol, flubendazol, oxibendazol e Ivermectina en los cuales para el caso de ivermectina, hubo 6 grupos de 12 individuos cada uno y se les realizó una administración oral de tres tratamientos de manera semanal de 0.6mg/kg, a partir del día 81 post-inoculación, obteniendo para el producto Oramec una eficacia del 21.8% y para Cardotek una eficacia del 47%, a otro grupo en el día 87 post-inoculación, se les administró la ivermectina por 10 días consecutivos por vía subcutánea obteniendo un 10.5%. Además a otro grupo se les administró este mismo producto recomendado subcutáneamente por vía oral obteniendo un 33.5% de eficiencia. A otros dos grupos se les administró MSD-AGVET 6mg/kg en el alimento, y a un grupo se dió por 10 días teniendo una eficacia del 7.6% y en otro en un período de 30 días tuvo una eficiencia del 33.7%. En este trabajo se aplicó un tratamiento a los 30 días post-inoculación, obteniendo resultados desde un 5% a un 59% por lo que nuestros resultados son similares a dicho trabajo con 3 productos (Endovet ces, iverffler e iverplex) y vermipet ex fue mayor a estos; resulta notable que de 1993 a 1998 el uso del fármaco cambió de una media a una baja tasa de eficacia antiparasitaria, por lo cual puede considerarse una pérdida de eficiencia del principio activo que estaría en camino para el desarrollo de resistencia como ya ha ocurrido con los parásitos de otras especies, todo esto impulsado por el uso y abuso que se ha dado al principio activo (uso intensivo y subdosificación).

González y Morales, (2002) utilizando 3 lactonas macrocíclicas (ivermectina, doramectina y moxidectina) usando dosis de 200 µg/Kg 30 días postinfección, obtuvieron una eficacia del 50.13% para la ivermectina, del 25.5% para la doramectina y del 17.5% para la moxidectina; siendo la primera la más eficiente en comparación con las otras lactonas pero con una efectividad baja. López y Mejia (2003) manejando un esquema repetitivo de ivermectina a dosis de 200 µg/Kg, suministrados a intervalos de 5

tratamientos mensuales, obtuvieron eficacia de 58.1% (con un tratamiento) a 88.58% (5 dosis) de eliminación, reduciendo significativamente las larvas encontradas en cerebro y músculo esquelético, pero sin lograr la eliminación del total de larvas.

Fernández y Ortiz (2004), utilizaron una asociación ivermectina-albendazol a una dosis de 200 µg/kg (subcutánea) de ivermectina y 5mg/kg (vía oral) de albendazol administrándolo mensualmente durante cuatro meses; obteniendo una reducción del 79% de larvas totales, del 50% en cerebro, y del 90% en músculo esquelético, encontraron que el mejor efecto se presentó con los dos primeros tratamientos. Estos resultados pudieron deberse a la asociación ivermectina-albendazol, ya que se ha descrito que el albendazol puede rebasar la barrera hematoencefálica y logra eliminar un porcentaje de larvas en cerebro, llegando a ser más efectivo si la dosis de albendazol es incrementada para investigaciones posteriores.

Acosta (2005) utilizó la dosis de ivermectina aumentada 80 veces más para evaluar su actividad (tomando en cuenta que la dosis máxima es de 2mg/kg), utilizando así dosis únicas de 4 µg/Kg, 50 µg/kg, 400 µg/Kg, 800 µg/Kg, 1000 µg/kg, en este trabajo se detectó que con los distintos niveles de dosificación de la ivermectina no se produjo la disminución de larvas que se esperaba, ya que duplicando la dosis establecida de 200 a 400 µg /kg, se obtuvo una eficacia de 51.34 %, a los 30 días P.I. con 4 µg /Kg se obtuvo la menor eficacia, teniendo el 11.83%, con 50 µg /kg el 20.34%, con 400 µg /Kg, se obtuvo 51.34%, con 800 µg /Kg, el 61% y con 1000 el 68.74%; concluyéndose que las dosis más adecuadas están entre 800 y 1000 µg /kg.

Otro elemento que evidencia el aumento de resistencia del parásito es el trabajo de Balbuena y León (2004) quienes desarrollaron una prueba crítica empleando 7 productos comerciales que contenían combinaciones de anticestódicos y antinematódicos, de los cuales dos corresponden a los evaluados en este trabajo: Endovet e Iverplex; Estos productos fueron probados para la eliminación de parásitos adultos de *Toxocara canis* y *Ancylostoma caninum* detectando una eficacia de 93.44% para Endovet contra *Toxocara canis* y del 92.30% para Iverplex para el mismo parásito en lo que refiere a la eliminación de huevos del parásito; con estos resultados se podría considerar que la administración oral y en dosis única de estos productos presenta una

mediana a buena calidad contra las formas adultas, sin embargo a la necropsia los animales presentaron parásitos vivos y formas juveniles en cantidades variables, esto significa que el parasitismo no desapareció, existiendo un riesgo para la salud pública. En el presente trabajo se utilizaron estas presentaciones comerciales junto con otros productos, detectándose que ninguno de los productos comerciales es eficaz contra las formas larvianas del parásito. Cabe mencionar que se están tomando en cuenta todos los factores posibles que pudieron intervenir en los resultados de ésta investigación, por lo que se tendría que hacer una investigación mucho más profunda y detallada para saber si se puede confiar en el producto o utilizar otros esquemas en su manejo ya que como se ha visto anteriormente este parásito tiene un impacto muy grande a nivel mundial, y puede ser que ya para estos años, continúe desarrollando un proceso de resistencia en contra de la ivermectina.

De forma mas reciente Enríquez y Martínez (2004) utilizaron selamectina administrándola a los 30, 60 y 90 días, a una dosis de 6 mg/kg por vía epicútanea, obteniendo una efectividad del 99% de forma global, en cerebro permaneció en un 98.66% y en músculo esquelético alcanzó un 100% de efectividad; lo cual es un indicador de buena actividad, esta propiedad se atribuye a la persistencia sistémica de selamectina en el plasma y su lento metabolismo que proporcionan concentraciones eficaces del principio durante el intervalo entre dosis (30 días). Características que le son conferidas debido a la composición química de la molécula, puede considerarse que este principio, llegará a sustituir a la ivermectina para la eliminación de este parásito, pero en el momento actual hay limitantes económicas por su costo.

En función a todo lo anterior deberá considerarse la evaluación de otros esquemas de manejo como la utilización de más dosificaciones de ivermectina, o la combinación con otros principios activos como los bencimidazólicos u otro tipo de lactonas para observar las posibles sinergias farmacológicas en el tratamiento tanto contra las larvas enquistadas de *Toxocara canis* como contra las formas adultas del parásito.

## CONCLUSIONES

- De los cuatro productos comerciales probados en este estudio Vermipet- ex del laboratorio Vedi, presentó la mayor efectividad con un 59%, contra larvas de *Toxocara canis*.
- De los productos restantes formulados con ivermectina no se observó actividad suficiente, determinada a través de la reducción del conteo larvario, con respecto al grupo control (+).

## REFERENCIAS

1. Abo-shehada, M N:Herbert I.V (1984). "Anthelmintic effect of levamisole, ivermectin, albendazole and fenbendazole on larval *Toxocara canis* infection in mice." Vet Parasitol; vol 36(1):87-91
2. Abo-shehada, M N:Herbert I.V (1991) "Acquired immunity to *Toxocara canis* infection in mice". Vet Parasitol; vol.38: 289-298
3. Abo-shehada, M N:Herbert I.V.(1984) "The migration of larval *Toxocara canis* in mice ii. post-intestinal migration in primary infections." Vet Parasitol, 17 (1984/85) 75-83
4. Acha. P. "Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales." 2ª edición P 763-773. Publicación científica No 503. OPS. 1986
5. Acosta. S.N. "Actividad de diferentes niveles de dosificación de ivermectina contra larvas enquistadas de *Toxocara canis* en ratones blancos" Tesis profesional. Médico Veterinario Zootécnista. FES Cuautitlán. UNAM. (2005).
6. Alba. H.F. "Evaluación de un modelo de toxocariasis ocular y sistémica empleado en jerbos (*Meriones unguiculatus*)" Tesis para doctorado en microbiología. FES Cuautitlán. UNAM. (1999).
7. Akao N. y col. "Cerebellar ataxia due to *Toxocara* infection in Mongolian gerbils(*Meriones unguiculatus*)" Vet Parasitol vol. 113 (2003)pag. 229–237.Japan
8. Bishop, B.F.,y col. "Selamectin: a novel broad-spectrum endectocide for dogs and cats". Vet. Parasitol., 91, 163-176 (2000)
9. Alexander. F." Introducción a la Farmacología Veterinaria" 3ª ed, editorial Acribia, Zaragoza España. 1976.
10. Balbuena B.V. León A.L. "Comparación de actividad antihelmintica de siete productos comerciales contra los nemátodos *Toxocara canis* y *Ancylostoma caninum* usando perros con infestación natural por medio de una prueba crítica" Tesis profesional. Médico Veterinario Zootécnista. FES Cuautitlán. UNAM. (2004).
11. Berger, S. "Human parasitic diseases Sourcebook, Jones and Bartlett Publishers. Sudbury Massachusetts. 2006.
12. Botana. "Farmacología y terapéutica veterinaria". Editorial McGraw Hill- interamericana, Madrid España 2002.
13. Botero. D. "Parasitosis humana". Editorial Carvajal. S. A. Colombia 1992.
14. Booth. N. H. "Farmacología y terapéutica veterinaria." 5ª edición, Editorial ACRIBIA.

- S.A. Zaragoza España. 1987.
15. Castillo G. M. “Evaluación de un producto comercial a base de ivermectina y vía oral contra *Toxocara canis* y *Ancylostoma caninum*” Tesis profesional. Médico Veterinario Zootécnista. FES Cuautitlán. UNAM. (2007)
  16. Cordero del Campillo, Rojo .F.A, Martínez. A.R, Sánchez M.C, Hernández S. Hernández, Navarrete, Diez. P. Quiroz. H, Carallto M. “Parasitología Veterinaria”. España, Mc Graw Hill-Interamericana, 2000.
  17. De la Fé, P.; Duménigo, B.; Brito E; Aguilar J. (2006) “*Toxocara canis* y Síndrome Larva Migrans Visceralis (*Toxocara canis* and Syndrome Larva Migrans Visceralis).” Rev Elec de Vet REDVET ;7(4): 1-42.
  18. Del Valle G. M., Radman N., Burgos L.,(2002) “*Toxocara canis*: migración larval y eosinofilia en el hospedador paraténico”. Laboratorio de Parasitosis humanas y zoonosis parasitarias. Vol.57, pp.46-49. Argentina
  19. Dunn A.M, “Helmintología Veterinaria”. 2ª edición, Editorial Manual Moderno S.A. de C.V. México D.F. 1983.
  20. Enríquez, C.J.F.; Martínez. L.J.P. “Evaluación de la actividad antiparasitaria de la selamectina contra larvas enquistadas de *Toxocara canis* en ratones blancos”. AMMVEPE 2004; 15 (3):103-119.
  21. Fernández A.C, Ortiz. R.C. “Evaluación del tratamiento con dosis repetitivas de una asociación albendazol-ivermectina contra las larvas enquistadas de *Toxocara canis* en ratones blancos”. Tesis profesional. Médico Veterinario Zootécnista. FES Cuautitlán. UNAM. (2004).
  22. Flores, A.J., (1992). Toxocariosis: zoonosis por nemátodos. Revista nuestros perros, No. 5 – Abril, Malaga Pag.1-9.
  23. Fuentes. H V. “Farmacología y terapéutica veterinarias”. Editorial Interamericana. México D.F. 1985
  24. Geary T. Ivermectin 20 years on: maturation of a wonder drug. TRENDS in Parasitol Vol.21 No.11 November 2005. pag. 530-532
  25. Gallego J. “Manual de parasitología”. España: Universidad de Barcelona, 1998.
  26. González G.P, Morales M.F. “Evaluación comparativa de la actividad antiparasitaria de la Ivermectina, Moxidectina y Doramectina contra larvas enquistadas de *Toxocara Canis*.” Tesis Profesional, Químico Farmacéutico Biólogo. FES Cuautitlán. UNAM, (2002).



27. González G. T. “Distribución anatómica de larvas somáticas de *Toxocara canis* en la musculatura y tejido cerebral de jerbos mongolicos y ratones blancos de la cepa CD-1”, Tesis profesional. Médico Veterinario Zootécnista. FES Cuautitlán. UNAM. (2006).
28. Goodman y Gilman. “Las bases Farmacológicas de la terapéutica”. Editorial Mc GrawHill. 10ª Edición. México. (2003).
29. Gokbulut C, Karademir U y col. “Comparative plasma dispositions of ivermectin and doramectin following subcutaneous and oral administration in dogs” Vet Parasitol 135 (2006) 347–354
30. Guerrant RL, Walker DH, Weller PF. “Enfermedades infecciosas tropicales.” España: Elsevier Science, 2002.
31. Helwigh. B.A. Lind P. (1999) “Visceral larva migrant: migratory pattern of *Toxocara canis* in pigs”. Parasitol vol. 29, pag 559-565.
32. Jay G R. “Parasitología animal”, Editorial Interamericana, México D.F 1972
33. Kassai. T. “Helmintología Veterinaria”. Editorial ACRIBIA S.A. España 2002.
34. Kassai T. Fok E. “*Toxocara canis* infection in the paratenic host: a study on the chemosusceptibility of the somatic larvae in mice” Vet Parasitol, Volume 74, Issues 2-4, 31 January 1998, Pages 243-259
35. Katzung, “Farmacología básica y clínica”. Editorial El manual moderno, México. 2005
36. Lepage. G. “Parasitología Veterinaria 2 5ª edición CECSA, México D:F 1971
37. Lescano Z.S, Queiroz L.M “Larval Recovery of *Toxocara canis* in Organs and Tissues of Experimentally Infected *Rattus norvegicus*” Veterinary Parasitol, Vol. 113, Issues 3-4, 1 May 2003, Pag 229-237
38. Levine N.D, “Tratado de Parasitología Veterinaria,” editorial ACRIBIA, Zaragoza España, 1978
39. López H.E. Mejía. L. J. “Efecto de dosis repetitivas de ivermectina sobre larvas enquistadas de *Toxocara canis* en ratones blancos” Tesis profesional. Médico Veterinario Zootécnista. FES Cuautitlán. UNAM. (2003).
40. Madisson. J. E “Farmacología clínica en pequeños animales”. Editorial interamericana 1ª edición. Argentina. 2004
41. Martínez L.P., “Detección del depósito de antígenos de secreción excreción de larvas somáticas de *Toxocara canis* en los tejidos de jerbos mongólicos con infección inducida.” Tesis de Maestría en microbiología. pp.5-32. México 2004.
42. Mehlhorn. H. “Parasitología Veterinaria”. Editorial GRASS-IATROS. Zaragoza España.

1993.

43. **NOM-059-SSA1-1993** de buenas practicas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos
44. Oshima T.: “Estandaritación of techniques for infectin mice with *Toxocara canis* and observation on the nor mal migration routes of the larvae”. J Parasitol. 17: 652-656 (1961)
45. Overgaauw, P.A.M. (1997) Chapter 1: “General introduction. Aspects of *Toxocara* Epidemiology, Toxocarosis in dogs and cats”. Crit Rev Microbiol; 23:233-51
46. Quiroz R H. “Parasitología y Enfermedades Parasitarias de Animales Domésticos”. México. Limusa, 2002.
47. Rang. H.P., Dele. M.M, Ritter J.M. “Farmacología.” 5ª edición, Editorial Elsevier, 2004.
48. Saiz.L. “Las zoonosis. Aspectos Sanitarios, económicos y sociales. Etiología. Epidemiología. Diagnostico y Profilaxis.” Editorial AEDOS. Barcelona. España 1976.
49. Santillan. G. “Caracterización de proteínas específicas para el diagnóstico de *Toxocara canis*”. Tesis de maestría en biología molecular. UNSAM 2000
50. Sanyal. P.K. Knox, M.R y col. Influence of the kinetic disposition of fenbendazole in cattle and buffalo. Int. J. parasitol 25, 1202-1204 (1995)
51. Soulsby. E.J.L “Parasitología y Enfermedades Parasitarias en los Animales Domésticos”. 7ª edición, editorial interamericana, México D.F. (1982)
52. Sumano. L.H. “Farmacología veterinaria”. 2ª ed, editorial Mc Graw Hill – Interamericana. México D.F. 1997
53. Tomoko H. t col. “New animal model for human ocular toxocariasis: ophthalmoscopic observation”. Br J Ophthalmol 1999; vol. 83:967–972
54. Tongson, M.S. and Dayrit, A.M. “Effect of tetramizole on the somatic *Toxocara canis* larvae in white reats”. Phil. J. Vet. Med., 8:53-64, (1973).
55. Urquhart G.M, Armour J, Duncan JL. “Parasitología veterinaria”. Acribia Zaragoza España 2001
56. Victoria. J.M.D., “Uso de ivermectina en niños”. Dermatol. Pediatr. Lat., 2003; 1(1):61-65.
57. <http://users.unimi.it/parassit/immagini.htm>
58. [http://lh5.ggpht.com/\\_D6qrwjAiFJo/SBtSemDXTfI/AAAAAAAAHRU/3sUbrRgaSdY/1962.JPG](http://lh5.ggpht.com/_D6qrwjAiFJo/SBtSemDXTfI/AAAAAAAAHRU/3sUbrRgaSdY/1962.JPG)
59. <http://www.msal.gov.ar/htm/site/pngcam/normas/anexo6.PDF>. Anexo 6.Guía de prevención, procedimientos, diagnóstico y tratamiento de larvas migrantes.