



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTILÁN

Evaluación de la actividad antiparasitaria de un producto a base de pamoato de pirantel e ivermectina empleado como microfilaricida contra las larvas de *Toxocara canis*, en ratones CD-1 con infección inducida.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

PRESENTA:

MAURO CRISTÓBAL ÁLVAREZ SOLÍS

ASESOR: M.C. JUAN PABLO MARTÍNEZ LABAT

CUAUTILÁN IZCALLI, EDO. DE MÉXICO

2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ÍNDICE GENERAL	Página
RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN	5
TOXOCARIOSIS	6
CICLO BIOLÓGICO DE <i>Toxocara canis</i>	12
OBJETIVOS	45
MATERIAL Y MÉTODOS	45
DISEÑO EXPERIMENTAL	47
RESULTADOS	49
DISCUSIÓN	57
CONCLUSIONES	61
BIBLIOGRAFÍA	62

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Frecuencia de formas adultas de <i>Toxocara canis</i> en perros de diferentes localidades de México	7
Tabla 2. Seroprevalencia de anticuerpos hacia <i>Toxocara canis</i> en diversos países del mundo	22
Tabla 3. Algunos signos y síntomas de la toxocariosis humana	24
Tabla 4. Comparación, diferencia y significancia entre los grupos de ratones ..	56
GRÁFICA NÚMERO 1. Representación del promedio y la desviación estándar de las larvas de <i>Toxocara canis</i> localizadas en los diferentes grupos de ratones utilizados en el estudio.	55

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro número 1. Número total de huevos de <i>Toxocara canis</i> en diez volúmenes de 50 µL analizados para el inóculo	49
Cuadro número 2. Número de larvas de <i>Toxocara canis</i> encontrado en los tejidos de ratones del grupo control positivo inoculado y no tratado, sacrificado a los 30 días postinoculación	50
Cuadro Número 3. Número de larvas de <i>Toxocara canis</i> encontrado en los tejidos del grupo de ratones inoculado y tratado, sacrificado a los 30 días postinoculación.....	51
Cuadro número 4. Número de larvas de <i>Toxocara canis</i> encontrado en los tejidos del grupo de ratones inoculado y tratado, sacrificado a los 60 días postinoculación.....	52
Cuadro número 5. Número de larvas de <i>Toxocara canis</i> encontrado en los tejidos del grupo de ratones inoculado y tratado a los 30 y 60 días postinoculación. Sacrificado a los 90 días postinoculación.....	53
Cuadro número 6. Número de larvas de <i>Toxocara canis</i> encontrado en los tejidos del grupo de ratones inoculado y tratado a los 30, 60 y 90 días postinoculación. Sacrificado a los 120 días postinoculación	54

Cuadro número 7. Suma y promedio total de larvas de *Toxocara canis*, obtenidos de la digestión de los tejidos de los ratones de los cinco grupos utilizados en el estudio 55

ÍNDICE DE FIGURAS

Fig. 1. Fases adultas de gusanos de <i>Toxocara canis</i>	10
Fig. 2a. Extremo anterior de <i>Toxocara canis</i>	11
Fig. 2b. Aletas cervicales de <i>T. canis</i>	11
Fig. 3. Ciclo biológico de <i>Toxocara canis</i>	13
Fig. 4a. Cachorro de perro con abdomen globoso, infestado con <i>T. canis</i>	19
Fig. 4b. <i>Toxocara canis</i> adultos en heces de perro.....	19
Fig. 5.1 y 5.2. Huevos de <i>Toxocara canis</i>	24
Fig.6. <i>Toxocara canis</i> . Parásitos adultos en el intestino de un cachorro de perro.....	25
Fig.7. Estructura química del pirantel.....	30
Fig.8. Estructura química de lactonas macrocíclicas más utilizadas	34

RESUMEN

El objetivo de este trabajo fue probar la actividad antiparasitaria de una formulación a base de ivermectina y pamoato de pirantel usado como microfilaricida para determinar su impacto contra fases larvianas de *Toxocara canis*, nematodo frecuente en los perros. Se usaron 50 ratones machos de la cepa CD-1, formando 5 grupos de 10 ratones cada uno. Un grupo se inoculó con 500 huevos larvados de *Toxocara canis* y no se trató, los restantes cuatro grupos de ratones fueron inoculados de igual manera que el primero, pero 30 días después se trataron con la formulación de ivermectina y pamoato de pirantel en dosis de 5 mcg de ivermectina y 5 mg de pamoato de pirantel/kg de peso vivo por vía oral por medio de una sonda, repitiendo el tratamiento cada 30 días por cuatro meses, cada 30 días se sacrificó uno de los grupos y de cada uno de los ratones de los cinco grupos se obtuvo el cerebro, el pulmón, los riñones, el corazón, el hígado y 1 g de músculo esquelético del miembro pélvico. Estos tejidos fueron sometidos a digestión artificial. Los resultados se analizaron por medio de un análisis de varianza y la prueba de Tukey para determinar las diferencias medias. Los resultados después del procesamiento fueron: en el grupo de ratones inoculados y tratados en una sola ocasión se mostró una reducción del 83.47% (n=427) en cantidad de larvas recuperadas respecto al grupo inoculado y no tratado (n=2582); los ratones sometidos a dos tratamientos tuvieron una reducción del 89.08% (n=282); los sometidos a tres tratamientos de 94.12% (n=152) y aquellos sometidos a cuatro tratamientos mostraron una reducción del 94% (n=155), el análisis de varianza mostró significancia estadística al encontrar un valor de F calculada igual a 433.52 ($F_t = 2.58 \alpha=5\%$). El tejido con mayor concentración de larvas fue el músculo esquelético. Se produjo una importante reducción de larvas en los tejidos de los animales tratados, con una relación de eficacia asociada al número de dosis efectos contra otro nematodo adicional al que se enfoca el uso de este fármaco.

INTRODUCCIÓN

Los humanos, desde tiempos muy remotos se han relacionado con los animales, ya sea para proveerse de recursos como alimento, vestimenta, compañía, guardia, etc. esta relación favorece la transmisión de enfermedades entre unos y otros, por ello la preocupación de implementar medidas que permitan el control de dichas enfermedades. Con el paso del tiempo el acercamiento cada vez es mayor entre los perros y el hombre los ha incorporado a diversas actividades como la caza, la guerra, como pastores, de guardia, en espectáculos y como mascotas de una forma cada vez más cercana, lo que muestra la relación tan estrecha que hay entre los seres humanos y estos animales. Por lo anterior es necesario establecer medidas que permitan el control, en especial con aquellas que representan un riesgo para las personas que tienen contacto con ellos. Entre las enfermedades que afectan a estos animales las causadas por parásitos probablemente sean las de mayor importancia por morbilidad y potencial zoonótico. El parasitismo se presenta en todos los organismos, los hospederos proporcionan al parásito alimento y protección. El fenómeno parasitario se ha producido gradualmente a lo largo de la evolución de los organismos, logrando que estos desarrollen adaptaciones integrales en su cuerpo. (Amoah 2018; Chandra 2021) La irresponsabilidad en algunos propietarios, el gran número de perros callejeros, el dejar los excrementos de los mismos en lugares públicos, la poca interacción de los profesionales de la salud tanto humana como animal, falta de legislación al respecto, etc. contribuyen a la alta prevalencia de infecciones en mascotas y en la población humana en muchas regiones del mundo (Amoah 2018). Se calcula que más de mil millones de personas están infectadas con helmintos transmitidos por el suelo en todo el mundo, la mayoría de las infecciones se presentan en las regiones tropicales y subtropicales del mundo. Estas infecciones se adquieren principalmente a través de la exposición a agua, suelo o alimentos contaminados con heces (Amoah 2017). Los daños causados por los parásitos al hospedador se pueden referir a reacciones en los tejidos inducidas por lesiones directas, irritación o por sustancias tóxicas producidas por los parásitos así como efectos mecánicos, como la presión ejercida

sobre ciertos órganos o por el bloqueo de conductos vitales, sustracción de sustancias esenciales para la salud, introducción de bacterias, virus u otros parásitos y respuestas inmunes en el hospedador. (Bakhshani 2020). Los perros presentan una muy amplia gama de organismos parasitarios en su cuerpo entre los que podemos citar a protozoarios como: *Giardia lamblia*, varias especies del género *Cystoisospora*, de *Sarcocystis*, *Trypanosoma cruzi*, varias especies de *Babesia*; helmintos como *Taenia* (varias especies), *Dipylidium caninum*, *Echinococcus granulosus*; nematodos como *Dirofilaria immitis*, *Ancylostoma caninum*, *Strongyloides stercoralis*, *Spirocera lupi*, *Trichuris vulpis*; artrópodos como el piojo *Heterodoxus spiniger*, *Trichodectes canis*, *Linognathus setosus*; pulgas como *Ctenocephalides canis* y *C. felis*, *Pulex irritans*; ácaros productores de sarna como *Sarcoptes scabiei*, varias especies de *Demodex* o las garrapatas *Amblyomma*, *Dermacentor*, *Rhipicephalus* y *Otobius* (Bouchard 2021).

TOXOCARIOSIS

Toxocara canis es el ascárido más común en los perros por su extensa distribución geográfica por todo el mundo, sus estadios larvarios se encuentran enquistados en las vísceras y la musculatura esquelética de los perros adultos y otras especies distintas (roedores, conejos, ovinos, cabras, etc.) además del humano, con una participación importante de la perra (que funciona como hospedero paraténico que puede mantener larvas enquistadas en su cuerpo por años) en la transmisión de la infestación a los perros jóvenes debido a su peculiar ciclo de vida. (Bouchard 2013, Loukas 2021). Este nematodo pertenece al phylum nematelmintes, clase nematoda, orden ascaridoidea, familia ascaridae y en el género están incluidos además *Toxocara cati*, *Toxocara vitulorum* además de *Toxascaris leonina* que son parásitos de felinos y bovinos respectivamente; además de los ascáridos del hombre, cerdo y equinos, *Ascaris lumbricoides*, *Ascaris suum*, y *Parascaris equorum* (Bowman 2020).

Epidemiología de la toxocariosis

La toxocariosis es una de las más importantes enfermedades parasitarias de perros y de otros cánidos. Es una enfermedad cosmopolita con alta incidencia, patogenicidad e importancia como problema de salud pública. Está reportado que en Europa occidental los rangos de infestación varían del 3.5% al 17% y en Estados Unidos es del 2% al 79%. La prevalencia de la infestación por fases adultas de *Toxocara canis* es alta en perros jóvenes y menor en animales adultos (Amoah 2017; Amoah 2018; Chandra 2021; Dillon 2013). Los suelos contaminados en parques públicos, banquetas, camellones y areneros descubiertos son un riesgo para los niños debido a sus hábitos de juego, que involucran la manipulación de la tierra, el llevarse las manos a la boca, y con cierta frecuencia pica y geofagia. En las áreas rurales las viviendas suelen tener patios de tierra contaminada por los perros de la comunidad, por lo que la fuente de infección se encuentra en el mismo domicilio de los niños. En la tabla uno se presentan los resultados de una serie de estudios desarrollados mediante necropsias o técnicas coproparasitológicas para demostrar la frecuencia de presentación de las fases adultas de *Toxocara canis*. (Dantas 2020; Chandra 2021; Dillon 2013).

Tabla 1. Frecuencia de formas adultas de *Toxocara canis*, en perros de diferentes localidades de México

LUGAR	AÑO	PERROS EXAMINADOS	TIPO DE EXAMEN	FRECUENCIA	AUTOR
México, D.F	1955	100	N	30	Flores, 1955
México, D.F	1967	120	CPS	93	Quiroz, 1982
México, D.F	1969	50	CPS	20	Escalante, 1960
Veracruz, Ver.	1970	300	CPS	9.6	Franyutti, 1970
Monterrey, N.L.	1972	100	N	5	Garza, 1972
Guadalajara, Jal.	1973	450	CPS	16.2	Mora de la, 1973
Cuernavaca, Mor.	1974	719	CPS	15	Quiroz, 1982
Aguascalientes, Ags.	1983	294	CPS	47.6	Valdivia, <i>et al</i> , 1983
México, D.F	1986	200	CPS	21	Cruz y Col., 1987
México, D.F	1987	176	N	58.5	Cruz y Col., 1987
Pungarabato y Cutzamala, Gto.	1989	106	CPS	37.7	Barrera y Fragoso, 1989
Veracruz, Ver.	1989	447	CPS	74.0	Zermeño y Col., 1986
México, D.F	1990	463	CPS	4.9	Cruz y Col., 1987
México, D.F	1992	240	CPS	3.6	Penagos y Col., 1992
Culiacán, Sin.	1996	100	CPS	7	Gaxiola y Col., 1996
México, D.F	1996	47	CPS	100	Vega y Rivera, 1996
México, D.F	1998	100	N	15	Martínez y Col., 1998
México, D.F	1998	470	CPS	19.8	Eguía-Aguilar, 1998
N: Necropsia	CPS: Coproparasitológico			Alba (1999)	

Los perros jóvenes de menos de tres meses, son los portadores de las fases adultas durante los primeros seis meses de vida, siendo de gran manera los responsables de generar la contaminación de su entorno. El origen de la infestación, se asocia principalmente a la perra, la cual es portadora de larvas que se encuentran enquistadas en tejido muscular y cerebro. Los huevos de *Toxocara canis* sin embrionar, salen en las heces de los perros y después de 9 a 15 días por influencia de la temperatura y humedad ambiental óptimos, se favorece que se embrionen y desarrollen larvas 2 (L2) que son las fases infestantes para los hospedadores finales y paraténicos. (Morgan 2013; Strube 2013). Los animales portadores de fases adultas, son eliminadores de huevos del parásito por varios meses y las hembras tienen un elevado potencial reproductivo (alrededor de 200,000 huevos producidos diariamente) y estas fases liberadas al medio externo tienen altas oportunidades de dar origen a las L2 las cuales dependen de factores medioambientales para desarrollarse y pueden mantenerse viables en el piso al menos por varios meses, si consideramos las fluctuaciones estacionales de temperatura, humedad y tensión del oxígeno, acelerarán o retrasarán el desarrollo de las larvas infestantes por lo que la viabilidad y posible éxito de estas es variable, por esta razón en lugares propicios se pueden concentrar miles de fases infestantes en reducidos espacios, estableciendo la posibilidad de que nuevos animales se infesten. El rápido desarrollo del parásito durante la fase de lactancia de los cachorros permite que las fases infestantes, que se forman a las cinco o seis semanas de vida del animal, ingresen al cuerpo de las perras debido a la cercana interacción que estas tienen con los cachorros, por lo que si las perras transmitieron larvas infestantes durante la gestación y lactancia, la producción de huevos y el desarrollo posterior de L2, hacen que la perra recupere parte de las larvas que ha liberado en esos lapsos. (Duijvestijn 2016, Dantas 2020). 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 estará parasitado. Numerosos estudios arrojan como resultado positividad desde el 5% hasta más del 80% lo que depende de la edad, procedencia de los animales, condiciones higiénico sanitarias e incluso de las diferencias en los procedimientos de diagnóstico. Con cierta frecuencia se

encuentran larvas tisulares en hospedadores paraténicos (roedores, aves, etc.) lo que representa otra posibilidad de infestación para el perro. Los huevos de *Toxocara canis* pueden ser ingeridos por una variedad de hospederos paraténicos como gusanos de tierra, ratas, ratones, palomas, pollos, ovejas, cerdos, tortugas y muy significativamente los humanos. En el caso de los perros adultos, estos tienen un papel dual ya que se considera que un cierto porcentaje de la población de animales se mantiene permanentemente susceptible a la infestación intestinal que ocurre regularmente en perros jóvenes, pero además funcionan como hospederos paraténicos, resultando frecuentemente la infestación; las perras tienen el papel más relevante, ya que mantienen enquistadas L2 en su cuerpo por períodos muy prolongados (de años), transmiten lactogénica y transplacentariamente las larvas infestantes a los cachorros, el proceso de activación de las larvas de la madre a su camada es un fenómeno que ocurre de forma gradual por lo que solo una parte de las larvas son activadas y liberadas durante las gestaciones y lactancias, siendo probablemente las primeras gestaciones las que originen las infestaciones más severas en los cachorros, agravándose esto si se dejan pasar varios años ya que los animales pueden estar infestando a partir de L2 depositadas en el suelo, las cuales contaminan el cuerpo del animal cuando las ingiere, la carga parasitaria por concepto de larvas es una constante que en las hembras puede sufrir variaciones asociadas a las gestaciones y lactancias, en tanto que en los machos adultos no existen esas opciones y las larvas se acumulan en el cuerpo de estos animales alterando su estado de salud (Duijvestijn 2016). La infestación también puede ocurrir como consecuencia de la ingestión de larvas de *Toxocara* en carne poco o mal cocida, incluyendo el pollo. (Duijvestijn 2016, Morgan 2013). La contaminación ambiental generalizada con huevos de *Toxocara* también facilita la infestación de una amplia gama de hospederos “anormales”, incluyendo ratones y humanos. En estos hospedadores anormales o paraténicos, las L2 desarrollan una migración somática a través de los órganos del cuerpo, pero no llegan a la madurez como gusanos adultos en el intestino. Por otra parte, los hospederos paraténicos pueden ayudar a difundir la fase infestante del parásito o de ayudar a estas etapas para evitar condiciones desfavorables, tales como la ausencia temporal de un hospedero

definitivo. En el caso de *Toxocara*, hospederos definitivos tales como perros, gatos y zorros liberan grandes cantidades de huevos potencialmente infestantes en el ambiente. Algunos de estos huevos pueden ser ingeridos directamente por otros hospederos definitivos, otros se secarán y morirán en el suelo o serán consumidos por los hospederos paraténicos. Se ha determinado que la mayor cantidad de larvas se encuentran en el cerebro del ratón comparado con otros hospederos en los cuales no se encuentran frecuentemente larvas en su cerebro. (Duijvestijn 2016).

Impacto en los perros

Las muertes en los perros jóvenes se asocian a problemas respiratorios producidos por la migración de los parásitos, broncoaspiración, obstrucción y perforación intestinal; mientras que las infestaciones por larvas, generalmente transcurren como un proceso crónico poco aparente, asociado a procesos inflamatorios crónicos que hace que los adultos particularmente las perras, sean excelentes transmisoras a su descendencia derivada de estímulos hormonales (Strube 2013, Schnieder 2011).

Morfología

Las formas adultas de *Toxocara canis* son nematodos relativamente grandes, blancos con cutícula estriada. El macho mide de 4 a 10 cm, por 2 a 2.5 mm de diámetro y la hembra de 5 a 18 cm de largo por 2.5 a 3 mm de diámetro (Fig. 1).

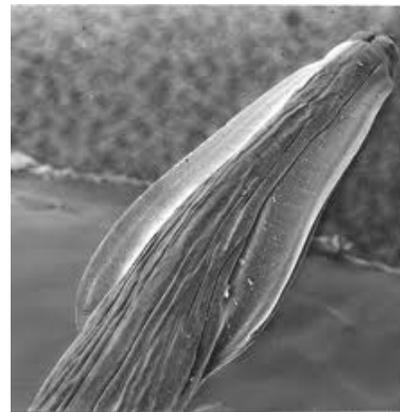


Fig. 1. *Toxocara canis* adultos. De intestino delgado de perro. Modificada de Noguera, 2016 Depto. de Parasitología, ENCB-IPN.

Estos nematodos presentan un sistema de crestas y nervaduras consistente en estrías transversales irregulares. En su extremo anterior poseen una boca que se cierra en tres grandes labios y un bulbo esofágico glandular localizado en la unión entre el esófago y el intestino, los labios tienen dilataciones que forman dos claros separados por un profundo seno y un lóbulo intermedio simple. En el extremo posterior del macho se observan de 20 a 30 papilas preanales, cinco postanales y un estrechamiento terminal en forma de apéndice llamado digitiforme, y por la cloaca surgen dos espículas desarrolladas. El extremo posterior de la hembra es romo. (Bowman 2020). Se encuentran a veces presentes finas crestas dentígeras. Lateralmente el parásito presenta alas cervicales que miden 2.5 x 0.2 mm que le confieren forma de punta de lanza a la parte anterior (ver Fig. 2a y 2b).



www.viva.vita.bayerhealthcare.de



www.users.unimi.it

Fig. 2a. Izquierda. Extremo anterior de *Toxocara canis*. Se observan los labios y el orificio oral. **Fig. 2b.** Derecha: Se observan las aletas cervicales lanceoladas, características de este nematodo. (Microscopía electrónica de barrido).

Los huevos de este nematodo tienen forma esférica, en el interior se encuentra una célula huevo globular, llamada masa protoplasmática que ocupa casi la totalidad de la cavidad interna con un color oscuro uniforme. Las dimensiones de los huevos fluctúan entre 75 y 90 μm , presentan varias capas protectoras, la más interna es de quitina, la intermedia de lípidos y la capa exterior de albúmina la cual es rugosa; esta capa externa presenta depresiones características llamadas foseas. Los huevos son de un color café oscuro. (Bowman 2020). (Fig. 5).

CICLO BIOLÓGICO DE *Toxocara canis*

El ciclo biológico es complejo y comprende varias modalidades de infestación, como la ingestión de huevos larvados, el paso de larvas por vía placentaria, la vía transmamaria o por la ingestión de hospederos paraténicos. Los huevos de *Toxocara canis* salen con las heces y se dispersan en condiciones óptimas de temperatura, humedad y oxígeno, son muy resistentes y pueden sobrevivir en el ambiente bajo condiciones apropiadas durante años. En ambientes cálidos (15 a 35°C) con humedad relativa mayor al 85% y oxígeno, al cabo de 2 a 5 semanas se desarrolla la L2 dentro del huevo (fase infestante) para los cánidos y hospederos paraténicos (humano, ganado, roedores). La infestación con estos parásitos, puede ser de las siguientes formas:

- Oral por la ingestión de los huevos infestantes conteniendo larvas.
- Prenatal, intrauterina o transplacentaria, que es la forma más frecuente de infección en los perros cachorros.
- Transmamaria o lactogénica (a través de la leche desde el día 1 hasta las 5 semanas post parto).

Ingestión de los hospederos paraténicos. (Duijvestijn 2016, Schnieder 2011).

Infestación por vía oral.

Los perros se infestan por ingestión de la L2 la cual eclosiona en el intestino y penetra en la pared intestinal; la subsecuente migración está determinada por la edad, sexo, estado reproductivo e infestaciones previas. También pueden intervenir hospederos paraténicos como roedores, cuyos, conejos, ovinos, caprinos, bovinos, pollos, palomas, cerdos y humanos, en sus tejidos se encapsulan y permanecen infestantes. En los perros de 6 meses o de mayor edad, relativamente pocas larvas pasan desde el pulmón a la tráquea, la mayoría de ellas entran en la vena pulmonar y de allí pasan al corazón y a la circulación general, llegando a los tejidos somáticos. En ellos pueden permanecer sin desarrollarse toda la vida del animal. En los perros adultos la mayoría de las larvas no llegan al intestino. En los cachorros de menos de 3 meses de edad la mayor parte de las larvas penetran en los vasos linfáticos, pasan a los nódulos linfáticos y de ahí van al hígado por el sistema portal hepático,

en él crecen ligeramente pero no mudan, después pasan al corazón por la vena hepática o por la vena cava y de ahí al pulmón a través de la arteria pulmonar. En este órgano crecen considerablemente y más tarde pasan a través de los bronquiolos a la tráquea y faringe siendo deglutidas, llegando al estómago hacia el décimo día. Mudan al tercer estadio en el pulmón, en la tráquea o esófago. La muda al cuarto estadio larvario tiene lugar en el estómago algunos días después y se dirigen luego al intestino delgado, en el que mudan a la fase adulta de los 9 a los 27 días después de la ingestión, posteriormente copulan y los huevos aparecen en las heces 4 a 5 semanas después de la infestación, la longevidad media de *Toxocara canis* no suele superar los seis meses pero las hembras liberan cientos de miles de huevos diariamente (ver Fig. 5). Algunas larvas cuando están en pulmón, regresan al corazón por la vena pulmonar y luego son distribuidas por la sangre en varios tejidos en donde permanecen en estado latente (Schnieder 2011).

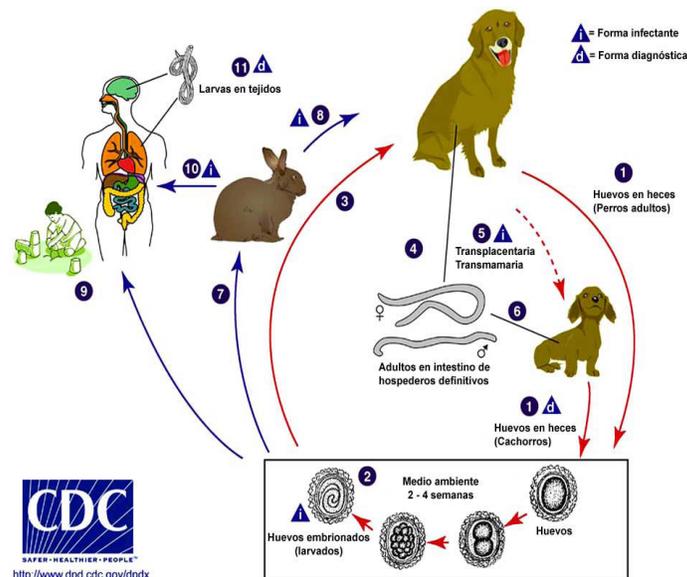


Fig. 3. Ciclo biológico de *Toxocara canis*.

http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/parasitologia/images/toxocara_ciclo-b.jpg

Los perros adultos y los cachorros parasitados eliminan huevos en las heces (1). En el ambiente los huevos no larvados evolucionan a huevos embrionados (larvados) en un tiempo de 2 a 4 semanas (2). Los huevos en el ambiente, son ingeridos por los perros adultos (3). En los perros adultos las larvas eclosionan, liberándose, y se alojan en el intestino, creciendo hasta convertirse en parásitos adultos y permaneciendo en ellos que son los hospederos definitivos (4). En las perras gestantes y lactantes parasitadas, las larvas se pueden reactivar y producir infecciones intestinales en la madre y en los cachorros; se presenta la infestación transplacentaria hacia los cachorros, los cuales nacen parasitados y los lactantes adquieren la infestación mediante la leche de la madre (5). En las heces de los hospederos definitivos salen huevos que la hembra de *Toxocara canis* produce

(alrededor de 200,000 por día) con los cuales se parasitan los cachorros (6). Los huevos embrionados (2) son ingeridos por hospederos paraténicos (7). Los hospederos definitivos se infestan al comer hospederos paraténicos que tienen en sus órganos L2 (8). El ser humano adquiere la infestación, principalmente los niños, al jugar en ambientes contaminados con huevos embrionados (9). Los humanos adultos también pueden parasitarse en ambientes contaminados o al ingerir carne de hospederos paraténicos (10). En los tejidos de humanos infestados, se encuentran las larvas de los parásitos (LMV, LMO) (11).

Infestación prenatal, intrauterina o transplacentaria

Si un perro adulto se ha infestado previamente e ingiere huevos infectantes de *Toxocara*, la mayoría de las larvas que salen de los huevos no se convierten en parásitos adultos, estas permanecen quietas en los tejidos del perro como larvas dos (L2) somáticas que posteriormente forman granulomas, si esta segunda fase se desarrolla en una hembra y ésta se encuentra preñada, se producirá la infestación transplacentaria; las L2 encapsuladas latentes en los tejidos corporales de la perra adulta, después de los 40 días de gestación abandonan su inactividad, migrando hacia el útero, atravesando la placenta e invadiendo los tejidos fetales. En las perras a partir del día 40 a 42 de la gestación por estímulos hormonales, las larvas somáticas se activan y movilizan hacia la placenta y glándula mamaria, esta migración está relacionada con la progesterona, las larvas migran hacia la placenta, llegando al feto por la arteria umbilical infestándolo y llegando al pulmón, donde justo antes del parto mudan a L3 por lo que los cachorros nacen con la L3 en el pulmón. (Schnieder 2011).

Infestación transmamaria o lactogénica

Este tipo de infestación se produce a través de la leche que sirve de alimento a los cachorros. La principal forma de infestación en los cachorros con *Toxocara canis* es la placentaria, seguida de la transmisión lactogénica. Entre el 95.5% y el 98.5% de los ascáridos intestinales son adquiridos por la vía placentaria. La eliminación de larvas mediante la leche se inicia inmediatamente después del parto en el calostro; ya en los cachorros, penetran en la mucosa del intestino delgado, pasan a la circulación sanguínea e inician una larga migración intraorgánica de tipo ascárido. En los cachorros al primer día de nacidos, las L3 migran hasta el estómago, a las

48 horas llegan al hígado por vía porta, en el que algunas larvas quedan retenidas a causa de reacciones inflamatorias tisulares, otras continúan por vena hepática y cava caudal, el corazón derecho y la arteria pulmonar en dirección al pulmón, al llegar al pulmón pueden seguir dos vías. En cachorros menores de 6 semanas de edad, la mayoría atraviesa alvéolos, pasa por bronquios, tráquea, faringe y es deglutida. La muda para la larva 3 se lleva a cabo en el pulmón, tráquea, y esófago, pasa por estómago y continúa por intestino delgado, donde se realiza la cuarta y quinta muda, crece, se convierte en adulto a los 28 días post infestación, copula y 3 a 5 semanas post infestación, ya hay eliminación de huevos en las heces. Los cachorros infestados por vía transplacentaria después de 2 o 3 semanas del nacimiento eliminan huevos en las heces. Por otra parte, si la perra no ha tenido ninguna infestación y esta ocurre durante la gestación, las larvas emigran al feto, y pueden llegar al intestino de la perra para alcanzar la madurez sexual y producir huevos. Como se puede apreciar, hay cierta similitud con el ciclo de vida básico, ya que las mudas ocurren en los mismos sitios. La diferencia está en que el proceso se realiza en el feto y el recién nacido y que la madre es la fuente principal de infección. En perros mayores de 6 semanas de edad, la mayor parte de las L2 realizan migraciones somáticas de tipo ascaroideo, una vez en pulmón, ya no acceden a la luz alveolar, sino que continúan por la circulación sanguínea y son distribuidas en el organismo. Las larvas invaden el pulmón, hígado, riñones, útero, glándula mamaria, músculo esquelético, etc., permaneciendo en un estado de desarrollo inhibido, con formación de un granuloma eosinofílico alrededor de la larva retenida en los diferentes órganos, durante meses o años, sin proseguir en su desarrollo. La dirección tomada en el alveolo es crucial para determinar si la larva seguirá una migración traqueal y alcanzar la madurez sexual, o una migración somática para quedarse como larva infestante o latente. La probabilidad de la migración traqueal es muy alta en los cachorros recién nacidos. Sin embargo, cuando el cachorro alcanza la edad de uno o dos meses, la probabilidad de que una larva eclosiona en ese momento y alcance la fase adulta desciende a un nivel muy bajo. Durante el mismo periodo de vida del cachorro, la probabilidad de que se produzca una migración somática aumenta progresivamente, acumulándose las

larvas latentes infestantes en los tejidos. Las migraciones somáticas también explican la acumulación de larvas infestantes latentes de *Toxocara canis* en los tejidos de un amplio abanico de hospedadores intermediarios paraténicos como roedores, ovejas, cerdos, monos, humanos.

Ingestión de los hospederos paraténicos

En el ciclo de *Toxocara canis* puede intervenir algún hospedero paraténico, como un roedor o un pájaro. Estos animales ingieren los huevos y albergan L2 en sus tejidos hasta que son ingeridos por un perro. Si algún animal depredador ingiere a estos hospederos paraténicos, se convierte en un hospedero paraténico secundario. Las larvas emigran desde su intestino hasta los tejidos periféricos y ahí reposan, hasta que un perro ingiere a este animal. (Loukas, A., 2021).

Patogenia

Las alteraciones que producen estos ascáridos se agrupan de acuerdo con su fase y tipo de migración. La migración produce alteraciones en el hígado y pulmón de los cachorros, que incluyen destrucción tisular, producción de hemorragias y el desarrollo de respuestas inflamatorias agudas que se vuelven crónicas en su recorrido por diferentes tejidos, como pared intestinal, parénquima hepático y pulmonar, ruptura de capilares y alveolos, riñón, tejido muscular; eventualmente los ojos, y sobre todo, tienen una gran concentración y persistencia en el cerebro. En forma paralela ejercen acción expoliatriz que en este caso es hematófaga, histófaga y de líquidos tisulares. Concomitantemente a esta se presenta la acción mecánica por obstrucción, dependiendo de la cantidad de parásitos a nivel pulmonar y hepático. La eliminación de mudas, líquido de mudas, secreciones y excreciones, ejercen acción inmunogénica que puede por una parte, causar una respuesta inmune positiva y por otra, ocasionar efectos anafilácticos y alérgicos. La migración que realizan las larvas de estos ascáridos en los cachorros corresponde a la gastro-entero-hepato-cardio-pulmonar que ocurre en el caso de *Toxocara canis* en reinfestaciones y en animales adultos. Los ascáridos juveniles y adultos en su fase

intestinal causan enteritis catarral, en infestaciones intestinales masivas pueden ocasionar hasta la muerte sobre todo en cachorros; producen también acciones mecánica, irritativa y obstructiva, que pueden interferir el tránsito y la digestión normal de los alimentos. Los parásitos ejercen una acción expoliadora selectiva sobre nutrientes como vitaminas, proteínas o hidratos de carbono, lo que supone competencia con el hospedador y contribuye al deterioro de su nutrición. De forma general el parasitismo en este grupo de animales no es aparente pero su presencia puede estar afectando la condición de vida y el funcionamiento de diversos órganos, lo cual puede finalmente reducir el promedio de vida de los animales. Los efectos a nivel respiratorio que pueden asociarse con agentes bacterianos que hacen sinergia generando procesos neumónicos pueden ser muy graves, en los animales jóvenes se asocian con problemas de bronco aspiración y afección pulmonar que puede causar la muerte. (Manini 2012). Algunos nematodos adultos se expulsan mediante vómitos o de forma espontánea en las heces, los animales con carga parasitaria alta suelen presentar retraso en el crecimiento. La muerte de los animales con parasitismo intestinal es menos frecuente, aunque si el número de nematodos es elevado, pueden producirse obstrucciones y perforaciones con migración de parásitos hacia la cavidad peritoneal y peritonitis de consecuencias generalmente fatales. Entre los hallazgos de laboratorio se destaca la intensa eosinofilia durante la fase de migración larvaria, llegando a suponer más de 50% de los leucocitos, coincidiendo con la filtración de células inflamatorias en los órganos de tránsito, fundamentalmente del pulmón. Cuando los animales superan las fases críticas de la infección suelen recuperarse perfectamente y antes de los seis meses expulsarán la mayor parte de su carga parasitaria (Dantas 2020, Da Silva 2018, Loukas 2021).

Cuadro clínico

Las manifestaciones dependerán de la cantidad de parásitos, de su ubicación y del estado evolutivo en que se encuentren. Inicialmente los animales pueden presentar trastornos de tipo respiratorio aunque esto depende de la cantidad de larvas en migración las cuales inducen un cuadro neumónico, en caso de ser abundantes generan reacciones a cuerpo extraño de forma temporal para ser expelidas hacia el

tubo digestivo en donde se comportan como organismos quimófaos, se alimentan principalmente de contenido intestinal, hay aumento del volumen abdominal, se presentan trastornos digestivos, diarrea, vómitos, flatulencia, escaso crecimiento y pérdida de la vitalidad, se produce una competencia por los elementos nutritivos del hospedero, que se traduce en desnutrición, lo que guarda una relación proporcional con la cantidad de gusanos por lo cual el impacto es variable, siendo poco perceptible cuando se trata de pequeñas cantidades de gusanos adultos y muy notorio en caso de parasitosis masivas, debido al grave detrimento en nutrientes se presenta caquexia del animal, además de que esto se complementa con el volumen ocupado por los organismos y la respuesta hipertrófica de la musculatura lisa del intestino. En casos extremos de desnutrición, esta puede llevar a la utilización de componentes estructurales (proteínas de los músculos) que serán invertidos en el metabolismo. La interacción física con los gusanos provoca también alteraciones en la mucosa intestinal y además disminuye la dimensión de las vellosidades, la acción irritativa que provocan estos ascáridos sobre la pared intestinal interfiere también con una adecuada digestión. Por otra parte, algunos productos de secreción y excreción alteran el contenido intestinal, provocando problemas de intoxicación al ser absorbidos. Debido a las infestaciones masivas, algunos animales pueden manifestar convulsiones de duración variada. La infestación en adultos generalmente no produce manifestaciones clínicas visibles aunque se sabe que se presenta en esos animales un cuadro crónico de miositis que afecta su condición de vida (Overgaauw 2013). Las infestaciones prenatales intensas, pueden provocar muerte en los cachorros entre las 48 y 72 horas postparto, si la infección es moderada o sobreviven al periodo crítico de los 18-20 días de edad, aparecen anomalías y se observa distensión abdominal, con frecuencia hay tos como consecuencia de la afección pulmonar, entre las 4 y 6 semanas presentan vientre protuberante (perros de abdomen abultado) (ver Fig. 4a). Hay diarrea crónica o intermitente, están delgados, débiles, con piel arrugada, mucosas pálidas, pelo áspero, sin brillo y mal estado general.



Fig. 4a. Izquierda: Cachorro de perro con abdomen globoso, infestado con *T. canis*. **Fig. 4b.** Derecha: *Toxocara canis* adultos en heces de perro. En: Traversa D. [Pet roundworms and hookworms: A continuing need for global worming](#). Parasites & Vectors, 2012.

Las formas juveniles y adultas de *Toxocara canis*, también pueden invadir el conducto colédoco y canales biliares, asociándose a lesiones hepáticas derivadas del desplazamiento de las larvas con destrucción de tejido y digestión del mismo, produciendo severas hemorragias tanto en el parénquima como en la cápsula de la víscera, seguida de una respuesta inflamatoria que rodea las zonas lesionadas y que se caracteriza por mantenerse durante largo tiempo después de que los organismos han desaparecido, lo cual se traduce en que las zonas lesionadas pierden por un tiempo muy prolongado su capacidad para participar en los procesos metabólicos propios, provocando por una parte mala digestión debido a la deficiente cantidad de bilis que pasa al intestino y por otra, congestión biliar a nivel hepático, pudiendo resultar esto de importancia cuando se trata de animales jóvenes, por fortuna esta víscera tiene un gran potencial para repararse y finalmente regenerar las zonas lesionadas.

TOXOCARIOSIS EN HUMANOS

Epidemiología

Los suelos contaminados en parques públicos, banquetas, camellones y areneros descubiertos son un riesgo para los niños debido a sus hábitos de juego, que involucran la manipulación de la tierra, el llevarse las manos a la boca, y con cierta frecuencia pica y geofagia. En las áreas rurales las viviendas suelen tener patios de

tierra contaminada por los perros de la comunidad, por lo que la fuente de infección se encuentra en el mismo domicilio de los niños (Amoah 2018, Loukas 2021).

Impacto en la salud pública

Cuando las personas ingieren huevos de *T. canis* embrionados, las L2 eclosionan en el intestino y migran hacia los tejidos donde permanecen mucho tiempo (más de 5 años) con manifestaciones clínicas que dependen del número de larvas, la frecuencia de la infestación, de la respuesta inmunitaria y especialmente de la distribución de las larvas en los órganos y tejidos, se caracteriza por neumonía, hepatomegalia, hipergammaglobulinemia y eosinofilia marcada. Las larvas en el ojo causan retinitis granulomatosa y endoftalmia, que con alguna frecuencia se confunde con un retinoblastoma, significando en el pasado una causa de enucleación en el ojo. (Loukas 2021). Los humanos actúan como hospederos terminales del parásito, las larvas son ingeridas por contaminación de las manos, originando la infestación, la cual se desarrolla de forma gradual e inaparente, lo que se conoce como toxocariosis encubierta; y la otra condición corresponde a la ingestión de una gran cantidad de fases infestantes produciendo una condición aguda y potencialmente mortal, esta es denominada síndrome de larva migrans visceral y existe además una variante asociada con el asentamiento de las larvas en los ojos la que ocurre de forma aleatoria y se denomina síndrome de larva migrans ocular. La toxocariosis está ampliamente documentada en el mundo con niveles de prevalencia muy variados, encontrándose en diversas regiones asiáticas con valores de entre el 60% y el 81.5% de la población muestreada positiva a la infestación, que se ha probado puede alcanzar valores tan altos como los de las helmintiasis intestinales comunes, lamentablemente al no ser una enfermedad de reporte obligatorio se conoce poco de su frecuencia en términos generales por ser subestimada. La infestación afecta la calidad de vida del humano y puede asociarse eventualmente a la presentación de problemas respiratorios crónicos, hepáticos o neurológicos y si consideramos que particularmente se adquiere durante la infancia, acompaña al individuo durante el resto de su vida. (Loukas 2021).

Síndrome de larva migrans visceral (SLMV)

La toxocariosis humana es un serio problema epidemiológico en muchos países. Se han descrito tres formas clínicas de toxocariosis, larva migrans visceral (LMV), larva migrans ocular (LMO) y toxocariosis encubierta derivada de la tendencia de algunos niños de comer tierra (pica) y es el factor principal de riesgo de la infestación. Esa compulsión de comer tierra debido a un desorden conductual puede afectar del 2 al 10% de los niños de entre 1 a 6 años de edad. La pica geofágica está frecuentemente asociada con deficiencias de hierro y zinc, alrededor del 40% de los pacientes con complicaciones oculares relacionadas con este parásito han mostrado una historia clínica de pica. (Chandrashekhara 2010, Ferreira 2014, Loukas 2021). Los varones son infestados más a menudo que las mujeres, a razón de 1.5:1; esto refleja una gran probabilidad de infección asociada al comportamiento en los niños. Las personas que habitan en ambientes contaminados con huevos de *Toxocara* también están expuestas a gran riesgo de infestación. La seroprevalencia en poblaciones humanas ha sido estimada entre el 2% al 19% en adultos y del 5% al 23% en niños, siendo especialmente relevantes los valores del 86% en Santa Lucía, 83% en el Caribe, 39% en Brasil y 81% en Nepal (tabla 2). Martínez y Col. en 1997, realizaron un estudio en la ciudad de México para detectar antígenos de *Toxocara canis* en niños de 6 a 13 años de edad, obtuvieron el 75% del total de sueros positivos, con títulos 1:32 o mayor. El 64.3% correspondió a niños y el 35.7% a niñas. El mayor número de sueros positivos se presentó en niños de 7 y 9 años de edad. En la tabla 2 se muestran los resultados de una serie de trabajos para detectar la seroprevalencia de la toxocariosis humana en diversas partes del mundo. Aunque hay casos reportados de muertes repentinas debido a la infestación por *Toxocara canis*, la muerte es muy inusual. La principal alteración es la disminución de la agudeza visual. Algunas evidencias sugieren que la toxocariosis produce un cuadro de tipo asmático y su persistencia puede afectar la calidad de vida, esto asociado con el síndrome de fatiga crónica. (Bakhshani 2020, Chandrashekhara 2010, Dillon 2013, Ferreira 2014).

Tabla 2. Seroprevalencia de anticuerpos hacia *Toxocara canis* en diversos países del mundo.

Área	Muestra de la población	Seroprevalencia (%)	Referencia
Bedford, Inglaterra	Niños	14.6	Josheps D.S.
Londres	Sangre de donadores adultos	2.6	De Savigny DH
Australia	Sangre de donadores adultos	7	Nicholas WL.
St. Lucía	Niños	86	Thompson DE.
Suecia	Adolescentes	7	Ljungstrom I.
Venezuela	Clase media	1.8	Lynch NR.
Venezuela	Clase baja	20	Lynch NR.
Venezuela	Granjeros	25.6	Lynch NR.
Venezuela	Indios amazónicos	34.9	Lynch NR.
EUA	Niños	4.6 - 7.3	Hermann N.
Alemania	Niños	2.5	Lamina J.
El Caribe	Niños	83	Thompson DE.
Países bajos	Niños	19	Tolan R.
Brasil	Niños	39	Tolan R.
Rep. Checa	Niños	5.8 – 36	Tolan R.
España	Niños	0 - 37	Tolan R.
Cuba	Niños	5.2	Tolan R.
Jordania	Niños	1.09	Tolan R.
Colombia	Niños	47.5	Tolan R.
Nepal	Niños	81	Tolan R.
Rep. Eslov.	Niños	13	Tolan R.

(Tolan y Col.,2001; Gillespie, 1993; Overgaauw, 1997)

Síndrome de larva migrans ocular (SLMO)

La mayor incidencia se encuentra en individuos de hasta los 12 años de edad. La toxocariosis ocular es directamente proporcional a la ingesta de larvas, es decir que a mayor número de larvas ingeridas hay mayor probabilidad de que se desencadene este síndrome; y a una pequeña ingesta aunque sea periódica no se desarrolla el síndrome de larva migrans ocular. La presentación más frecuente incluye endoftalmítis granulomatosa, fibrosis de las bandas de tracción, retinitis, uveítis deformación o desprendimiento de retina, infiltración de células inflamatorias en el humor vítreo, panuveítis, lesiones hemorrágicas, neuroretinitis como secuela de la migración de larvas en retina, puede confundirse con el retinoblastoma (tabla 3). La larva migra hacia el ojo provocando la infestación más aguda que puede provocar ceguera, derivada de la reacción a cuerpo extraño y a los antígenos liberados por el parásito que causan daño local o general en la retina y otras estructuras intraoculares. La infestación intraocular usualmente ocurre unilateralmente en

niños, aunque ocasionalmente los dos ojos son afectados (Chandra 2021, Costa 2017, Ferreira 2014).

Toxocariosis cerebral en humanos

La capacidad de un parásito para entrar en el cerebro de su hospedero y las consecuencias de tal invasión, siempre ha sido fascinante para los parasitólogos. *Toxocara canis* muestra esta facilidad en sus hospederos paraténicos, en particular en los ratones, los cuales son muy utilizados como modelos para la infestación humana (Lee 2021; Strube 2020). Los seres humanos pueden albergar larvas de *Toxocara* en sus cerebros, pero el número de casos de infestación cerebral que se describen en la literatura es reducido, los efectos en este órgano no son fácilmente comprensibles en todas las personas, no son detectados fácilmente o explicados. Sin embargo, la importancia de la toxocariosis cerebral es multifacética y tiene una serie de implicaciones sanitarias, ecológicas, evolutivas y de salud pública, Strube y Col., 2020 trataron de reconocer un síndrome cerebral o síndrome neurológico asociado con la infestación por *Toxocara* en adultos en Francia y llegaron a la conclusión de que la migración de las larvas de *Toxocara* en el cerebro no induce un síndrome neurológico reconocible, pero se correlaciona con diversos factores de riesgo, como la exposición a los perros, la residencia rural, la demencia y bajo coeficiente intelectual. *Toxocara canis* afecta a una amplia gama de hospederos paraténicos, presentándose varias interrogantes en cuanto a la importancia en los efectos producidos por este nematodo, como la importancia ecológica y evolutiva de estos focos de infestación, su capacidad relativa para mantener las fuentes de infestación en condiciones naturales y esos hospederos integran modelos animales adecuados para la infestación humana en condiciones de laboratorio. (Chia 2013, Ferreira 2014, Loukas 2021, Lee 2021, Raissi 2021).

Tabla 3. Algunos signos y síntomas de la toxocariosis humana.

Larva migrans visceral	Larva migrans ocular	Toxocariosis Encubierta
<ul style="list-style-type: none">• Fiebre• Palidez• Malestar• Irritabilidad• Pérdida de peso• Erupción en piel• Hepatomegalia• Asma• Signos y síntomas respiratorios• Signos y síntomas nerviosos• Miocarditis• Eosinofilia persistente• Leucocitosis	<ul style="list-style-type: none">• Pérdida visual• Estrabismo• Granuloma retinal• Endoftalmítis• Coroidoretinitis• Uveítis• Desprendimiento de retina	<ul style="list-style-type: none">• Tos• Dolor abdominal• Dolor de cabeza• Alteraciones del sueño• Perturbación del comportamiento

Fuente: Holland y Smith, (2006).

DIAGNÓSTICO

Clínico

En los animales jóvenes o cachorros, el diagnóstico se puede determinar clínicamente en función del estado que presentan: pérdida de condición corporal, abdomen protuberante e incluso afectados de las vías respiratorias. Puede verificarse mediante pruebas coproparasitológicas, utilizando técnicas de flotación y la observación de los huevos característicos de estos nematodos (Fig. 5) (Chandra 2021).

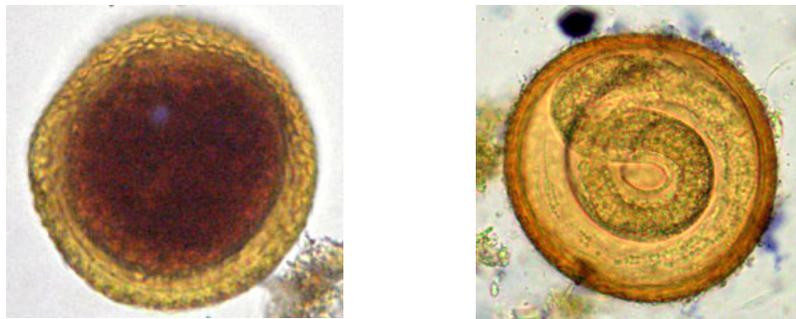


Fig. 5.1 y 5.2: Huevos de *Toxocara canis*. Fig. 5.1, izquierda: huevo no embrionado. Figura 5.2, derecha: huevo larvado (principal forma infestante). Eliminados en heces de cachorro de perro. (Noguera., Depto. de Parasitología, ENCB-IPN)

Entre los animales adultos sólo una pequeña proporción de ellos presenta gusanos adultos y no eliminan huevos pero se debe considerar una elevada probabilidad de que presenten L2 somáticas que pueden ser demostradas por procedimientos serológicos (ELISA, Western Blot). En los humanos la prueba serológica más

sensitiva (78%) y específica (92%) es la de ELISA empleada como tamiz en la que se emplean los productos antigénicos de secreción-excreción de las larvas de *Toxocara* permitiendo un diagnóstico presuntivo que se complementa con la de Western Blot que es usada como técnica confirmatoria (Schaefer 2022). Se han investigado también otros componentes antigénicos para diagnosticar la toxocariosis del perro, valorándolos especialmente por inmunofluorescencia y ELISA. Los resultados demuestran que el nivel de anticuerpos frente a las larvas somáticas de *Toxocara canis* se mantiene alto durante un período prolongado, lo cual podría servir para mejorar el diagnóstico en perros adultos. Las larvas tisulares se han podido determinar también en condiciones experimentales, mediante radioinmunoensayo a nivel de laboratorio el hallazgo más significativo es la eosinofilia intensa, que coincide con la fase de migración larvaria y que fácilmente supera el 59% en la primera semana de vida. La actividad de las enzimas glutamato deshidrogenasa (GLDH) y alanina aminotransferasa (ALT) aumentan notablemente durante esta fase de migración, con niveles máximos a los pocos días del nacimiento. Aumento de lactato deshidrogenasa láctica (DHL) y transaminasa alcalina en las primeras semanas de vida. El uso de anticuerpos monoclonales para el diagnóstico del síndrome de larva migrans, reconoce epítomos específicos de antígenos de secreción-excreción. (Dillon 2013). La necropsia y la observación de las lesiones hepáticas, pulmonares o renales, junto con la demostración directa de los nematodos adultos en el intestino delgado confirman el diagnóstico en los cachorros. (Ver Fig. 6).



Fig. 6. *Toxocara canis*. Parásitos adultos en el intestino de un cachorro de perro. muanimal.blogspot.com

Los exámenes de laboratorio muestran leucocitosis (de 30,000 a 100,000/ μ L), generalmente la cuenta de eosinófilos es muy elevada en forma sostenida (de 20 a 80%) hay hipergammaglobulinemia (IgG, IgE, e IgM) e isohemaglutininas elevadas. Por lo general la toxocariasis ocular no se relaciona con eosinofilia periférica, hipergammaglobulinemia, o elevación de las isohemaglutininas. En casos seleccionados, el examen del líquido vítreo en búsqueda de anticuerpos por la prueba de ELISA mejora la posibilidad del diagnóstico. (Ain 2018, Artinyan 2014, Loukas 2021; Fillaux, Magnaval 2013, Fisher, Gasser 2013, Lim 2015, Schaefer 2022).

Diagnóstico histopatológico

En los seres humanos se cuenta con el método directo de diagnóstico que consiste en la observación directa de larvas de segundo estadio en el material histológico obtenido por biopsia (por lo general no está indicada). El inconveniente es que el material debe ser suficientemente grande y debe procesarse por un patólogo experimentado pues las larvas pueden pasar inadvertidas. La detección de los antígenos parasitarios por inmunohistoquímica puede ser de ayuda cuando no existen larvas identificables en los tejidos. La seropositividad es el marcador más importante de las infecciones por *Toxocara canis* en humanos y rodea a todo el espectro clínico de la toxocariasis desde formas asintomáticas a formas severas. La prueba serológica más sensitiva es la de ELISA que usa huevos embrionados de *Toxocara canis* como antígeno y permite un diagnóstico presuntivo. La adsorción previa del suero con antígenos de *Ascaris lumbricoides* aumenta la especificidad. La prueba puede correrse usando suero o humor vítreo de los pacientes con toxocariasis ocular. Permanece positivo por cuatro años o más después de la resolución de la enfermedad. Se estuvo usando la hemaglutinación indirecta empleando antígeno completo del nematodo, aunque es menos específica que ELISA. Una limitante en las pruebas es la falta de especificidad por la presencia de antígenos que presentan en común los ascáridos y otros helmintos, que son proteínas no específicas de especie dando lugar a reacciones cruzadas. Los resultados falsos positivos pueden ocurrir en infecciones por *Strongyloides*

stercoralis, *Trichinella spiralis* y *Fasciola hepática*. Un título positivo puede ser de ayuda diagnóstica pero el rango de seropositividad de la población general debe tenerse en cuenta y un título negativo no puede excluir el diagnóstico. (Fillaux, Magnaval 2013, Fisher, Gasser 2013, Lim 2015).

Prevención y control

Se recomienda la desparasitación repetida en los cachorros a las 2, 4, 6 y 8 semanas de edad, especialmente ante el riesgo de reinfestación por la leche materna y contaminación ambiental. Las madres deberán someterse a esquemas de tratamiento simultáneos a las de la camada. En animales adultos el control se establece mediante tratamientos periódicos o tratamientos basados en los resultados del examen de las heces. La prevención y el control de la parasitosis se hace simultáneamente con la desparasitación. La clave es la prevención de la transmisión vertical transmamaria y transplacentaria, lo cual produce la destrucción de las larvas en la perra antes, durante y después de la gestación mediante desparasitaciones, aparte de tratar a los cachorros. Una buena desparasitación podría comenzar desde la hembra antes de la monta y a las tres semanas después del parto, extendiéndola también a los cachorros a las tres o cuatro semanas de nacidos y una segunda dosis a los 2 meses de edad con desparasitantes que eliminen a las larvas y parásitos adultos como la selamectina. Otro elemento de control, es reducir el número de perros vagabundos a través de programas de los gobiernos locales para evitar la diseminación del parásito. Se requiere de la participación de los médicos veterinarios para informar a los dueños de los perros del riesgo que representa que los animales defecuen en la vía pública, por lo que es pertinente inducir la cultura de recolectar el excremento de las mascotas cuando estas se sacan a la calle, evitando que tengan acceso a jardines o lugares donde los niños jueguen, reduciendo con esto el riesgo de zoonosis. También es importante que los dueños de perros conozcan los efectos que tienen los parásitos en sus mascotas y el riesgo implícito para los humanos. Este tipo de organismos, de acuerdo al riesgo de infestación que representa para los perros, obliga a que estos deban desparasitarse al menos dos veces al año. El control de la infección

por *Toxocara canis* y *T. cati*, se basa actualmente en el tratamiento helmíntico periódico, es conveniente desarrollar vacunas para prevenir esta infección. Salazar y Col., identificaron ocho posibles proteínas recombinantes de *T. canis* para vacunas mediante un análisis *in silico* y proteómicos de larvas, se determinó la inmunogenicidad y la protección de la infección por *T. canis* para siete de estos antígenos en un modelo murino de toxocariasis, inmunizaron ratones hembra C57BL/6 con cada uno o combinaciones de antígenos recombinantes antes de la exposición con 500 huevos embrionados de *T. canis*. Las siete moléculas fueron inmunogénicas en ratones inmunizados; todos estimularon niveles significativamente elevados de IgG, IgG1 o IgG2a específica, y seis se asociaron con niveles elevados de IgE específica; todos indujeron una producción elevada de IFN- γ e IL-10 por parte de los esplenocitos, pero solo los recombinantes asociados a membrana identificados *in silico* (rTcCad, rTcVcan y rTcCyst) indujeron una producción significativamente mayor de IL-5. La vacunación con dos de estos últimos (rTcCad y rTcVcan) redujo las cargas larvarias en los ratones expuestos a *T. canis* en un 54,3 % y un 53,9 % ($P < 0,0001$), respectivamente, en comparación con los controles no inmunizados. Los siete recombinantes fueron reconocidos por sueros de perros y humanos seropositivos para *T. canis*. Se identificaron dos proteínas recombinantes, rTcCad y rTcVcan, como vacunas candidatas prometedoras para la toxocariasis canina.

Tratamiento

Los medicamentos antiparasitarios se clasifican de acuerdo con el espectro de los parásitos sobre los que actúan, en el caso de los antinematódicos, estos actúan sobre organismos situados en el aparato digestivo, respiratorio y a veces en el circulatorio considerándose su efecto adulticida, larvicida y ovicida.

Un buen antiparasitario debe cubrir los siguientes aspectos:

- Debe eliminar el 95% de los parásitos adultos (menos del 70% es inaceptable).

- Tener un amplio margen terapéutico y disponibilidad de su antídoto para casos de sobredosis.
- Efecto potente y rápido.
- Efecto residual bien definido y de preferencia prolongado.
- Amplio espectro parasitario.
- Baja incidencia y gravedad de problemas causados por los residuos en productos de origen animal.
- Inducir una baja o nula resistencia por parte de los parásitos.
- Escaso o nulo efecto sobre el ecosistema.
- Debe identificarse sobre cuales estadios de los parásitos actúa, debiendo tener en cuenta la migración larvaria y el ciclo del parásito.
- Que el fármaco tenga un buen índice de seguridad en cuanto al manejo de quien lo va a aplicar y el paciente al que se va a suministrar.
- De fácil administración (alimento o agua).
- Que no sea tóxico para el paciente.
- Que se pueda administrar con seguridad en hembras gestantes.
- Tener la capacidad para llegar al sitio donde se establecen las fases adultas y larvarias.
- Razón costo-beneficio favorable.

(Sumano Ocampo, 2006).

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

- I. Compuestos fenotiazínicos (piperazina).
- II. Compuestos bencimidazólicos (albendazol, fenbendazol, mebendazol).
- III. Tetrahidropirimidinas (morantel, pirantel y oxantel en forma de pamoato)
- IV. Compuestos imidazotiazólicos (levamisol, tetramisol).
- V. Lactonas macrocíclicas (ivermectina, selamectina del grupo de las avermectinas y moxidectina del grupo de las milbemicinas).

Pirantel (grupo de las tetrahiropiridinas).

El pirantel en general es un fármaco activo contra parásitos nematodos en diferentes especies, ha sido utilizado para la eliminación de nematodos en perros, como: *Toxocara canis*, *T. leonina*, *Trichuris spp*, *Ancylostoma caninum*, *Uncinaria stenocephala* y nematodos gástricos (*Physaloptera*). Su uso en gatos es seguro. El pirantel está indicado para la eliminación de los siguientes parásitos en los caballos: *Strongylus vulgaris* y *equinus Parascaris equorum* y *Probstymayria vivípara*. Tiene actividad variable contra *Oxyuris equi*, *S. edentatus* y pequeños estrogilos.



Fig. 7. Estructura química del pirantel

Aunque parece no haber productos con pirantel aprobados para uso en bovinos, ovinos, caprinos, el principio activo es efectivo (como tartrato) para la eliminación de los siguientes parásitos: *Haemonchus spp*, *Ostertagia spp*, *Trichostrongylus spp*, *Nematodirus spp*, *Chabertia spp*, *Cooperia spp* y *Oesophagostomum spp*. Por lo general se combina con praziquantel para ofrecer actividad cestodocida, aunque también puede encontrarse en presentaciones comerciales con febantel, oxantel, entre otros. El tartrato de pirantel está indicado para la eliminación o prevención de la ascariosis y esofagostomosis. También presenta actividad contra los gusanos gástricos del cerdo.

Farmacodinámica

El pirantel actúa como un bloqueante neuromuscular despolarizante en parásitos susceptibles. El principio posee propiedades nicotínicas. Actúa interfiriendo con los receptores de la acetilcolina del ganglio autónomo, quimiorreceptores de los cuerpos carotídeos y aórticos, médula adrenal, en la sinapsis neuromuscular del parásito, provocando una parálisis (similar a la causada por la nicotina) que es 100

veces más potente que la acetilcolina. Además tiene la característica de que no es fácilmente reversible. Debido a todo esto, los helmintos no tienen la capacidad de mantener su posición en el lumen intestinal y son expelidos por el peristaltismo intestinal. El pirantel se absorbe muy poco en el intestino, lo que permite que sus márgenes de seguridad sean muy buenos. Hoy en día se usa aún muchísimo en mascotas, también en caballos, pero apenas en el ganado vacuno, pues ha sido sustituido por antihelmínticos de amplio espectro más modernos y eficaces. Se emplea también en medicina humana contra diversos helmintos. No debe administrarse junto con derivados de la piperazina. El pirantel es un análogo del morantel con amplio espectro de eficacia contra nematodos gastrointestinales. Su mecanismo de acción parece ser similar al del levamisol. Su eficacia contra estadios larvarios e inmaduros y contra larvas hipobióticas es irregular. Casi exclusivamente, se emplea en forma de sales (pamoato, embonato, tartrato).

Farmacocinética

El citrato de pirantel se absorbe mejor que el pamoato, se ha calculado 23% de eficacia del citrato y 75% del pamoato. En monogástricos se absorbe bien por vía oral. Se menciona que se destruye en rumen, por lo que esta sal se utiliza principalmente en perros, gatos, cerdos y caballos, en los cuales se metaboliza por vía hepática aunque no se han identificado sus metabolitos por completo; se elimina por lo general por orina y menos por heces.

Dosis

Especies en las que puede ser utilizado el pirantel:

Caninos: 5-15 mg/Kg PO (per os, o vía oral). Se recomienda repetir a las dos semanas. Puede ser utilizado en cachorros desde las 3 semanas de edad. Felinos: 5-10 mg/Kg PO con repetición a los 15 días. Pueden ser tratados gatitos desde las 3 semanas de edad.

Conejos/roedores/pequeños mamíferos: 10-15 mg/Kg PO y repetir a los 15 días

Equinos: 12.5 mg/Kg PO

Porcinos: 22 mg/Kg PO

Bovinos/ovinos/caprinos: 25 mg/Kg PO

Síntomas de intoxicación con pirantel

Los síntomas más frecuentes de intoxicación son frecuencia respiratoria elevada, salivación, sudoración excesiva, defecación, diarrea, temblores, convulsiones, vómito, excitación, ataxia (incoordinación de movimientos) y otros efectos colinérgicos.

Contraindicaciones, incompatibilidades, efectos indeseables del pirantel.

El pirantel no debe administrarse a animales débiles o enfermos. Una mucosa intestinal dañada puede aumentar la absorción a sangre y con ello provocar toxicidad. A dosis terapéuticas puede presentarse ocasionalmente vómito. El pirantel muy a menudo se emplea en combinación con el febantel o con el praziquantel sobre todo para perros y gatos. No se han observado incompatibilidades o antagonismos lo mismo se aplica a la combinación del pirantel con la ivermectina o con el oxantel. El pirantel y la piperazina tienen efecto antagónico en ciertos parásitos (p.ej. *Ascaris suum*) y no deben administrarse al mismo tiempo, pues el uno anula el efecto del otro. Por tener el mismo mecanismo de acción y por tanto el mismo mecanismo tóxico, el pirantel no debe administrarse junto con el levamisol o el morantel. Los organofosforados y la dietilcarbamazina pueden potenciar la toxicidad del pirantel, pues también son inhibidores de la acetilcolinesterasa.

I. Lactonas macrocíclicas.

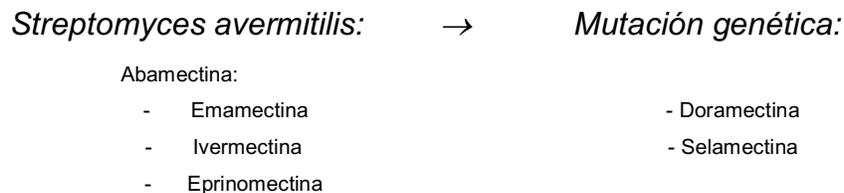
Las lactonas macrocíclicas actúan como agonistas del neurotransmisor ácido γ -aminobutírico (GABA) en las células nerviosas o también se unen a los canales de cloruro con glutamato, lo que provoca hiperpolarización de las células nerviosas y musculares de invertebrados y en ambos casos, bloquea la transmisión de señales neuronales provocando pérdida de la coordinación motora, parálisis y muerte de los organismos. Las avermectinas se descubrieron en 1975 a partir de la

fermentación de los hongos del suelo del género *Streptomyces* (*S. avermitilis*, *S. cyanogriseum*). Debido a que estos fármacos normalmente no penetran la barrera hematoencefálica, los canales activados por GABA en el SNC de los mamíferos no se ven afectados. La familia de las avermectinas incluye compuestos químicamente relacionados con los antibióticos macrocíclicos, pero sin actividad antimicrobiana y antifúngica, con una actividad antihelmíntica extraordinariamente potente, junto con una actividad acaricida e insecticida. Las avermectinas en animales han sido utilizadas desde 1977, habiendo sido descubiertas 8 en total hasta hoy. Ivermectina, abamectina, doramectina, moxidectina, enamectina, nemadectina, eprinomectina y selamectina.

Milbemicinas



Avermectinas



Filiaciones esquemáticas de las lactonas macrocíclicas: de las bacterias del suelo a los productos terapéuticos.
Adaptado de Prichard, R., et al. (2012) International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance 2, 134–153.

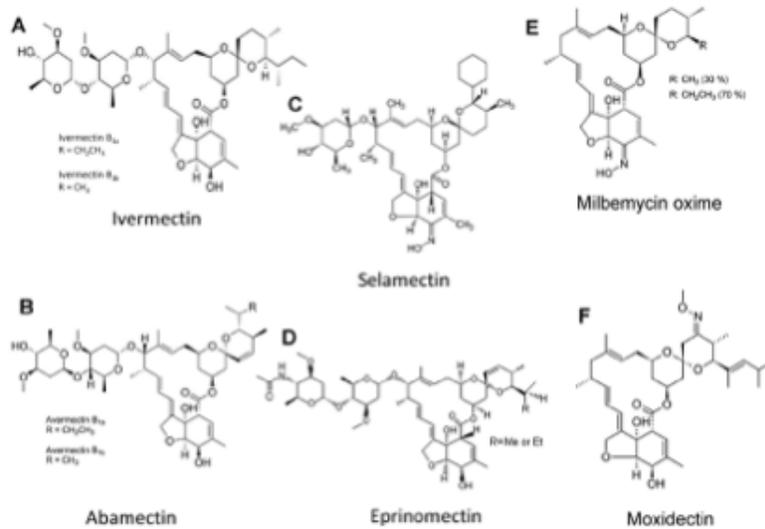


Fig. 8. Estructuras de las lactonas macrocíclicas disponibles comercialmente, para la prevención del gusano del corazón. Ivermectina (A), abamectina (B), selamectina (C), eprinomectina (D), todas las avermectinas; milbemicina oxima (E) y moxidectina (F), que son milbemycinas. Prichard, R. K. (2021). *International Journal for Parasitology* 51, 1121–1132.

De todas las avermectinas la única usada en humanos desde 1981 es la ivermectina cuando se descubrió su aplicación en el tratamiento de la oncocercosis e indicada como droga de elección desde 1988 en el programa de erradicación respectivo que concluyó en 2015 (OCP) las avermectinas estimulan la liberación del ácido gamma-amino-butírico (GABA) del parásito, que es un neurotransmisor que inhibe los estímulos nerviosos en la placa neuromuscular, este causa una parálisis flácida y la muerte del parásito, afectando también la producción de huevos. Los cestodos y trematodos no producen GABA para sus funciones metabólicas por lo que no los afecta en lo más mínimo. Debe recordarse que el GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio en la corteza cerebral, mantiene el tono inhibitorio, balancea la excitación neuronal y actúa en dos tipos de receptores: 1) GABA A, que controla la entrada de cloro a la célula. 2) GABA B, que aumenta la conductancia del potasio y disminuye la entrada de calcio. Las avermectinas son altamente liposolubles, por lo que se pueden administrar por todas las vías siendo las más recomendadas la subcutánea, intramuscular y epicutánea además de la oral. Se distribuyen bien en todos los tejidos y es tan amplia su distribución que llega a la piel quedando residuos durante 10 a 12 semanas, que pueden contribuir al control de ectoparásitos.

Ivermectina

Es una lactona macrocíclica semisintética de alto peso molecular, análogo semisintético de la abamectina y resultado de la fermentación bacteriana del *Streptomyces avermectilis*, elaborado por primera vez entre los años de 1975 y 1979. Se inició su comercialización para medicina veterinaria en 1981 lo que significó una revolución entre los antihelmínticos disponibles, ya que su potencia era 25 veces mayor al compuesto conocido entonces y considerado más potente, modificando el cálculo de la dosis de mg/Kg a µg/Kg. La ivermectina es uno de los fármacos más importantes en medicina veterinaria y humana para el control de infecciones parasitarias y fue el tema central del Premio Nobel de Fisiología o Medicina de 2015, unos 35 años después de su notable descubrimiento (Laing 2017). Con el lanzamiento de la ivermectina, se creó un nuevo concepto: “la actividad endectocida”, indicando eficacia contra los artrópodos parásitos y los nematodos, resultando en la denominación de avermectinas para designar a los compuestos que poseían propiedades ectoparasiticidas y vermícidas: a (sin) + ver (vermes) + ect (ectoparásitos) + in (producto farmacéutico). La ivermectina es utilizada como antiparasitario contra *Toxocara canis*, *Ancylostoma caninum*, *Trichuris vulpis*, *Dirofilaria immitis*, *Sarcoptes scabiei*, *Otodectes cynotis*, *Demodex canis*, *Uncinaria stenocephala*, *Angiostrongylus casorum*, *Physaloptera praeputialis*, *Dipetalonema reconditum* y *Filaroides osleri*. Se utiliza en caninos, felinos, equinos, bovinos, especies silvestres, conejos, roedores, ovinos, caprinos, porcinos y reptiles. Se prefiere evitar su uso en cachorros menores de 6 semanas. Hay razas de perros que no toleran bien la ivermectina, ni otras lactonas macrocíclicas como doramectina, milbemicinaoxima, moxidectina, selamectina, ni la emodepsida (ni otros medicamentos no antiparasitarios) y a dosis mayores de las recomendadas pueden generar problemas de intolerancia más o menos graves, por ello la dosificación debe hacerse lo más exactamente posible; se trata sobre todo de los Collies o razas emparentadas, debido a que estos poseen mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica a las lactonas macrocíclicas. Dicha permeabilidad es causada por la mutación de un gene denominado MDR1 el cual afecta a la barrera

sangre-cerebro que hace que ciertos medicamentos de ordinario no entren en el cerebro de los mamíferos, este gene codifica a la glucoproteína P encargada de “bombear” hacia afuera diferentes sustancias evitando su paso. Además de los Collies también otras razas han mostrado problemas similares: Bobtail, Border Collie, Collie Barbudo, McNab, Galgo Silken, Galgo Whippet, Pastor Australiano, Pastor Blanco Suizo, Pastor Inglés, Pastor Shetland, Wäller, si bien la mutación defectuosa no se ha confirmado aún en todas estas razas. Cuando la ivermectina atraviesa la barrera hematoencefálica causa efectos tóxicos severos entre los que se aprecian ataxia, temores musculares, depresión y se han informado cuadros convulsivos, aunque el mecanismo de acción de la ivermectina causa un cuadro depresivo más que estimulante del sistema nervioso central. Es importante mencionar que solo puede ser utilizada la ivermectina en dichas razas a dosis preventivas muy bajas contra *Dirofilaria*, el gusano del corazón en perros. Las avermectinas y milbemicinas tienen muchas características comunes y algunas pequeñas diferencias que merecen consideración. Ningún miembro del grupo tiene actividad útil contra cestodos ni trematodos, presuntamente debido a que estos parásitos no utilizan GABA como neurotransmisor (Díaz 2000).

Efectos adversos de la ivermectina:

Hipersensibilidad a las microfilarias muertas lo que causa en caninos un cuadro de shock.

Indicaciones y dosificación:

Caninos: Como preventivo de la infección por *Dirofilaria immitis*: 6-12 µg/kg vía oral cada 30 días.

Terapia acaricida: 300 µg/kg SC u oral con repetición a los 14 días.

Terapia antidemodécica: 400-600 µg/kg vía oral cada 24 horas durante 2-4 meses

Terapia nematicida: 200-400 µg/kg vía SC u oral 1 vez.

Felinos: Terapia preventiva de la infección con *Dirofilaria*: 24 µg/kg vía oral cada 30-45 días.

Este principio activo, es ampliamente usado en el tratamiento de las nematodiasis gastrointestinales mostrando buena actividad adulticida y larvicida a nivel

extraintestinal y se han desarrollado una gran cantidad de estudios usando diversas dosificaciones y esquemas para la prevención de la transmisión transplacentaria y lactogénica sobre todo en el caso de *Toxocara canis*. Se han realizado una serie de estudios evaluando el desempeño de la Ivermectina que parten de 1993 en el que Martínez y Colaboradores (citado por Acosta, 2004), detectan un 93% de remoción de larvas de este nematodo en un modelo murino empleando una sola dosis de 200 µg/Kg; González y Morales en 2002 usando tres lactonas (Ivermectina, Doramectina y Moxidectina) detectan 50.13%, 25.7% y 19.72% de remoción de larvas; usando el mismo modelo, López y Mejía en 2003 alcanzan a eliminar hasta un 88.58% de las larvas en el mismo modelo murino pero usando hasta cinco dosis con intervalos mensuales y Acosta en 2004 detecta 68.74% usando 1000 µg/Kg, la evolución en el desarrollo de estos trabajos muestra una aparente pérdida de potencia del principio activo probablemente asociada al uso intensivo del que ha sido objeto, por lo que resulta importante explorar otras opciones que puedan generar mejores resultados. La ivermectina se ha empleado en el tratamiento preventivo contra la dirofilariosis canina y contra algunos ectoparásitos del perro como los ácaros productores de sarna y las garrapatas lo cual implica la posible exposición de fases no detectables físicamente por exámenes coproparasitoscópicos cuando se somete a tratamiento con estos principios a los animales. Es una mezcla de avermectinas que contiene más del 80% de avermectina B1a y el resto de avermectina B1b. Estos dos compuestos B1a y B1b tienen propiedades toxicológicas parecidas. La abamectina es el producto de la fermentación natural de la bacteria *Streptomyces avermitilis*, se utiliza en el control de insectos y ácaros que pueden ser plagas en vegetales y animales, en cultivos de frutas, hortalizas y plantas ornamentales, también se usa en los hogares en el control de hormigas. En medicina veterinaria se utiliza como antihelmíntico. La resistencia a los productos de abamectina utilizados como antihelmínticos aunque va en aumento no es tan importante como la resistencia a otros antihelmínticos de uso veterinario, la abamectina es insecticida, acaricida y nematicida. Tipo de acción: ectoparasiticida sistémico y de contacto, y antihelmíntico nematicida. Eficacia principal contra gusanos nematodos gastrointestinales y pulmonares, piojos, ácaros

de la sarna, miasis, fases larvarias de *Dermatobia hominis*, *Hypoderma bovis*, *Musca autumnalis*.

Moxidectina

La moxidectina es una lactona macrocíclica endectocida con amplio espectro de eficacia nematocida y ectoparasiticida, similar al de la ivermectina y otros endectocidas. Químicamente no es un derivado de las avermectinas (como la ivermectina) sino de las milbemicinas, en concreto de la nemadectina que a su vez se obtiene por fermentación por el *Streptomyces cyaneogriseus* (en vez del *Streptomyces avermitilis*, del que se obtienen las avermectinas). La moxidectina también se ve afectada por la resistencia de los parásitos a los endectocidas, pero hay casos en los que donde falla del todo la ivermectina contra los nematodos gastrointestinales resistentes, la moxidectina ofrece aún un cierto control. La moxidectina se distribuye muy bien por todo el cuerpo, incluidos tejidos diana como la mucosa gástrica e intestinal, y también la piel. Las concentraciones mayores se alcanzan en grasa que constituye un reservorio del que se va liberando sustancia activa paulatinamente. La moxidectina es más lipofílica que la ivermectina: por ello se concentra más en la grasa corporal, lo que hace que el efecto residual sea más largo que la ivermectina (en caso de administración y dosis equivalentes). Pero la rapidez de la absorción y la duración del efecto residual dependen también sustancialmente de la dosis administrada, de la vía de administración (parenteral, oral o tópica) y de la formulación, y además hay diferencias entre razas de ganado. La excreción se lleva a cabo a >90% por vía fecal. La máxima concentración en heces se observa 24 a 48 horas tras la administración. Todos los endectocidas actúan sobre los receptores GABA de las células del sistema nervioso: bloquean la transmisión del impulso nervioso, lo que conduce a la parálisis y muerte del parásito o expulsión del cuerpo del hospedador.

Selamectina

Es un derivado semisintético de la ivermectina, indicada para el control de pulgas y ácaros como *Sarcoptes*, *Otodectes* y *Notoedres*. Posee acción adicional contra nematodos y microfilarias del gusano del corazón canino (*Dirofilaria immitis*), ácaros

de los oídos y ácaros de la sarna sarcóptica. La aplicación de la selamectina debe hacerse directamente sobre la piel en la zona de la cruz, para uso externo exclusivamente. Los animales a tratar no deberán mojarse ni 48 horas antes, ni 48 horas después de la aplicación ya que el producto disminuye su eficacia. La fórmula de la selamectina es, el monosacárido de 25-ciclohexil-25-de-1-metil-propil-5-deoxy-22,23-dihidro-5-hidroxyiminoavermectin B1 (figura 8).

La selamectina es un monosacárido y no un disacárido como la ivermectina. Dichas características estructurales le confieren una mayor estabilidad a la molécula, un metabolismo lento por parte del hígado y una persistencia sistémica en plasma de aproximadamente 30 días. Este fármaco paraliza o mata a una gran variedad de parásitos al interferir en la conductividad del canal del cloro, provocando la interrupción de la neurotransmisión normal, de la misma forma que otras avermectinas. Ello inhibe la actividad eléctrica de las células nerviosas en los nematodos y las de las células musculares en los artrópodos. Se puede utilizar por vía tópica (presentación pour-on) o por vía oral debido a su alta liposolubilidad, este principio se absorbe por la piel tras la administración tópica, alcanzando la concentración plasmática máxima entre 1 y 3 días posteriores a su administración en gatos y perros, respectivamente. Se distribuye sistémicamente, y se elimina lentamente del plasma treinta días después de una sola dosis tópica de 6-12 mg/kg. La selamectina en gatos y perros, se usa para la prevención de la filariosis producida por *Dirofilaria immitis*, mediante administración mensual; tratamiento de la acariosis de los oídos producida por *O. cynotis*. En gatos, para el tratamiento de las nematodosis producidas por *Toxocara cati* y *Ancylostoma tubaeforme* en sus formas adultas, así como de la pediculosis producida por *Felicola subrostratus*. En perros, para el tratamiento de la pediculosis producida por *Trichodectes canis*; de la sarna sarcóptica producida por *Sarcoptes scabiei*; de las nematodosis intestinales producidas por *Toxocara canis* en sus formas adultas.

Contraindicaciones:

No utilizar en animales de menos de 6 semanas de edad. No utilizar en gatos enfermos o que estén debilitados y con bajo peso para su tamaño y edad.

Precauciones:

Cuando se aplica sobre la piel, no permitir a los animales tratados bañarse en cursos de agua hasta al menos dos horas, después de administrar el tratamiento.

Eprinomectina

La familia de las avermectinas incluye compuestos químicamente relacionados con los antibióticos macrocíclicos, pero sin actividad antimicrobiana y antifúngica, con una actividad antihelmíntica extraordinariamente potente, junto con una actividad acaricida e insecticida. La eprinomectina (MK- 397 o 4"-epi-acetilamino-4"-desoxi-avermectina B1) (Fig. 8) es la avermectina más recientemente descubierta y utilizada en tratamientos antiparasitarios, también obtenida de la fermentación de hongos del género *Streptomyces* sp. Es una molécula semisintética de base farmacológica derivada de la avermectina B1 o abamectina, constituida por dos homólogos, B1a y B1b, que se diferencian por un grupo metileno, definiéndose como no menos del 90% B1a y no más del 10% B1b, con una concentración de hasta el 95% y estabilización por vitamina E que componen los restantes de la composición de la molécula comercial. Esta molécula se clasifica como de amplio espectro, originalmente seleccionada como nematocida, insecticida y acaricida para ser administrada tópicamente. La eprinomectina mantiene las mismas actividades antiparasitarias endectocidas que otras avermectinas sin embargo, fue desarrollada para ser una molécula con mayor impacto antiparasitario en comparación con otras moléculas tradicionales de su grupo, particularmente para la profilaxis y tratamiento de nematodos, aunque se desconoce el mecanismo de acción exacto de la eprinomectina, se considera similar al de otras lactonas macrocíclicas, provocando pérdida de la coordinación motora, parálisis y muerte de los organismos. A pesar de ser descubierta en el siglo pasado, la eprinomectina se ha destacado en la actualidad como un eficaz principio activo de uso reciente en productos comerciales antiparasitarios, especialmente antihelmínticos, disponibles tanto para uso tópico como inyectable. El número de productos farmacológicos comerciales que la utilizan en sus formulaciones es aún considerablemente bajo, y su costo es relativamente

alto, en comparación con otras avermectinas, sin embargo, este valor agregado al uso de eprinomectina puede justificarse debido a su amplio espectro de acción, largo período residual de protección, la eficacia de los resultados obtenidos y, principalmente, la ausencia de un período de gracia para los productos farmacológicos, es recomendada para productos como la carne y la leche, esto también se debe a su característica molecular más hidrofílica que la diferencia de otras lactonas que se caracterizan por niveles residuales de eliminación más prolongados, especialmente en la leche. En formulaciones inyectables el metabolismo ocurre principalmente en el hígado. Aproximadamente el 5.9 % de la dosis se excreta sin cambios en las heces del ganado bovino, en las heces de bovino, la eprinomectina se puede excretar entre 0.80 y 13.6 días después de la administración subcutánea y entre 1 y 20 días después de la administración tópica. La administración subcutánea resulta en una mayor excreción fecal que la administración tópica, 1188.9 y 311.5 ng día/g, respectivamente su concentración en heces en uso tópico varía aproximadamente de 0.0036 a 1.80 mg/Kg de peso húmedo, considerando la detección de la fracción B1a de avermectina y su recuperación del 79.50%.

EPRIFARM POUR ON® (autor desconocido, producto comercial). Solución externa. Antiparasitario interno y externo N° Registro: F.09.58.N.0232

COMPOSICIÓN

Eprinomectina 5 mg Excipientes c.s.p. 1 ml

USO EN:

Bovinos, ovinos, caprinos, camélidos sudamericanos, perros, conejos y cuyes.

USO:

EPRIFARM® está indicado para el ganado vacuno (lechero y de carne); ovinos, caprinos, camélidos sudamericanos, perros, conejos y cuyes para el tratamiento y el control efectivo de los siguientes parásitos: vermes redondos gastrointestinales (adultos y larvas L4): *Ostertagia ostertagi* (incluyendo L4 inhibidas), *Ostertagia lyrata* (sólo adultos), *Haemonchus placei*, *Trichostrongylus axei*, *Trichostrongylus colubriformis*, *Cooperia sp.* (incluyendo L4 inhibidas), *Cooperia oncophora*, *Cooperia punctata*, *Cooperia pectinata*, *Cooperia sumabada*, *Bunostomum*

phlebotomum, *Nematodirus helveticus*, *Oesophagostomum radiatum*, *Oesophagostomum spp.* (sólo adultos), *Trichuris discolor* (sólo adultos); vermes pulmonares: *Dictyocaulus viviparus* (adultos y L4); Moscas (fases parasitarias): *Hypoderma bovis*, *Hypoderma lineatum*; Ácaros: *Chorioptes bovis*, *Sarcoptes scabiei var. Bovis*; Piojos chupadores: *Linognathus vituli*, *Haematopinus eurysternus*, *Solenopotes capillatus*; Piojos mordedores: *Damalinia bovis*; Moscas: *Haematobia irritans*.

El medicamento veterinario protege a los animales frente a reinfestaciones por: *Nematodirus helveticus* (durante 14 días), *Trichostrongylus axei* y *Haemonchus placei* (durante 21 días), *Dictyocaulus viviparus*, *Cooperia oncophora*, *Cooperia punctata*, *Cooperia surnabada*, *Oesophagostomum radiatum* y *Ostertagia ostertagi* (durante 28 días).

DOSIFICACIÓN

EPRIFARM® se administra tópicamente a lo largo de la línea dorsal en la banda estrecha que se extiende desde la cruz hasta la base de la cola a razón de: Bovinos, caprinos, camélidos sudamericanos, perros y conejos: 1 ml por cada 10 Kg de peso. Ovinos y cuyes: 1 ml por cada 5 Kg de peso.

CONTRAINDICACIONES Y LIMITACIONES DE USO:

No administrar por vía oral o parenteral.

- No usar en animales con hipersensibilidad conocida a la sustancia activa.
- La eprinomectina es muy tóxica para organismos acuáticos.
- Mantener al animal tratado alejado de los cauces de agua, durante 2 a 5 semanas siguientes al tratamiento.

PRECAUCIONES QUE DEBEN ADOPTARSE ANTES, DURANTE O DESPUÉS DE SU USO

- Evitar el contacto directo con la piel y los ojos.
- Usar guantes de goma y ropa protectora cuando se aplique el medicamento veterinario.
- Si se produce contacto accidental de la piel, lavar la zona afectada inmediatamente con agua y jabón.

- Si se produce una exposición accidental en los ojos, enjuagarlos inmediatamente con agua.
- Lavarse las manos después de su uso.
- No fumar, comer ni beber durante la manipulación del medicamento veterinario.
- Quitar la ropa contaminada tan pronto como sea posible y lavarla antes de reutilizarla.
- En caso de ingestión, lavar la boca con agua y buscar asistencia médica.
- Las personas con hipersensibilidad conocida a la sustancia activa deben evitar todo contacto con el medicamento veterinario.

PERIODO DE RETIRO

Bovinos, ovinos, caprinos, camélidos sudamericanos, perros, conejos y cuyes:
Carne y leche: 0 días.

CONSERVACIÓN DEL PRODUCTO

- Almacenar en lugar fresco y seco entre 15 y 30°C.
- Proteger de la humedad y la luz solar.
- Mantener fuera del alcance de los niños y animales domésticos.

RECOMENDACIONES DE DOSIFICACIÓN PARA LA EPRINOMECTINA

FELINOS: Administración tópica (spot-on). Dosis: 0.5-1.6 mg/Kg

Contra: *Ancylostoma spp*, *Toxocara cati*, *Toxascaris leonina*; *Dirofilaria immitis*: profilaxis 0.5-1.6 mg/Kg durante un mes).

BOVINOS:

Administración tópica (pour-on 0.5%)

0.5 mg/Kg: Nematodos, *Dermatobia hominis*, *Hypoderma spp*

Ácaros: 0.5 mg/Kg; animales libres de piojos a los 14 días. ~8 semanas de protección.

Piojos: 0.5 mg/Kg; animales libres de piojos a los 14 días. ~8 semanas de protección.

Haematobia irritans 0.5 mg/Kg; ~4 semanas de protección.

Boophilus microplus 0.5 mg/Kg. Sin efecto de volteo (K.O.).

Control: es de ordinario incompleto (75-85%). Efecto residual ~7 días, dependiente de la formulación.

Subcutánea (Sol. 2%); 0.2 mg/Kg: Nematodos, *Dermatobia hominis*, *Hypoderma spp*, Ácaros, Piojos.

Subcutánea (Sol.5%): Nematodos 1mg/Kg Protección: de hasta 150 días contra *Dictyocaulus*; 120 días contra *Hemonchus*, *Oesophagostomum* y *Ostertagia*, y 100 días contra *Cooperia* y *Trichostrongylus*.

Ácaros, *Hypoderma spp* 1 mg/Kg. Protección más larga que a 0.2 mg/Kg.

OVINOS Y CAPRINOS: Tópica (pour-on 0.5%):

Nematodos: 0.5 mg/Kg; eficacia incompleta contra *Trichostrongylus colubriformis*.
Demodex caprae: 0.5 mg/Kg 1/semana durante 6 semanas.

CONEJOS: Subcutánea (Sol. 2%): *Psoroptes cuniculi* 0.2-0.3 mg/Kg en animales libres de ácaros tras 7 días; 2 mg/Kg como spot-on en animales libres de ácaros tras 14 días.

Reacciones adversas y efectos secundarios

La toxicidad de eprinomectina, puede ocurrir en dosis altas y en razas caninas en las que esta clase de fármacos cruza la barrera hematoencefálica. La toxicidad es neurotóxica y los signos incluyen hipersalivación, depresión, ataxia, dificultad para ver, coma y muerte. La sensibilidad a esta clase de medicamentos ocurre en ciertas razas debido a una mutación. en el gen de resistencia a múltiples fármacos (ABCB1, anteriormente gen MDR1) que codifica la glicoproteína P de la bomba de membrana. Esta mutación afecta la bomba de eflujo en la barrera hematoencefálica. Los signos neurológicos también pueden ocurrir cuando se administran dosis altas a otros animales (Kvaternick 2014).

JUSTIFICACIÓN.

En el desarrollo regular de los productos antiparasitarios siempre se establece un enfoque en relación con los organismos blanco contra los cuales específicamente se ha enfocado su desarrollo y aplicación, sin embargo considerando este producto

que incluye una combinación ivermectina-pamoato de pirantel enfocado a la prevención de la dirofilariasis y cuyo espectro puede involucrar a otros nematodos como *Toxocara canis* requiere de evaluar el posible impacto positivo de este tratamiento de aplicación cíclica en las poblaciones de estos organismos presentes en los hospederos.

OBJETIVOS

Este trabajo se realizó para valorar el efecto de un producto comercial recomendado como microfilaricida formulado con ivermectina y pamoato de pirantel contra las larvas del nematodo *Toxocara canis*, empleando un modelo biológico en ratones con infestación inducida en el control de dicha infestación producida por este parásito. Evaluar la actividad de dicha formulación de ivermectina y pamoato de pirantel en dosis de 4-6 µg y 5 mg/Kg respectivamente para determinar el efecto contra larvas enquistadas de *Toxocara canis* empleando esquemas con hasta cuatro dosificaciones con intervalos de un mes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Material Biológico: Cadáveres de cachorros de 1 a 3 meses de edad procedentes del Centro de Control Canino de Cuautitlán Izcalli, Edo. de México.

50 ratones cepa CD-1 machos de aproximadamente 3 meses de edad, divididos en 5 grupos de 10 ratones cada uno que se mantuvieron en cajas de policarbonato en el laboratorio de parasitología de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Edo. De México, lugar donde se realizó este trabajo manteniendo a los ratones *ad libitum*, con agua y alimento comercial para ratones Rodent Chow (PMI NUTRITION INTERNATIONAL) con 12% de humedad, 23% de proteína, 4.5% de grasa, 6% de fibra y 8% máximo de cenizas en un ambiente favorable de acuerdo con la norma 062 referente al manejo humanitario de animales de experimentación como: mantenimiento a los animales, características del alimento, forma de sacrificio, destino de camas, destino de cadáveres al término; parásitos adultos de *Toxocara*

canis que se obtuvieron a partir de los cadáveres de cachorros con infestación natural de entre uno y tres meses de edad procedentes del Centro de Control Canino del Municipio de Cuautitlán Izcalli, México.

Reactivos

1. Ácido clorhídrico concentrado (HCl).
2. Agua destilada.
3. Formol al 10%.
4. Pepsina (5 g).
5. Solución salina formolada al 2.5%.
6. Producto comercial: Cardomec plus® (ivermectina y pamoato de pirantel).
El Cardomec plus® (Lab. Merial), es un producto farmacéutico formulado para usarse como microfilaricida contra *Dirofilaria immitis*, en perros y para tratar infecciones por *Toxocara canis* y *Ancylostoma caninum*.

Cada tableta de Cardomec plus®, tabletas masticables, contiene:

Ivermectina _____ 68µg

Pirantel _____ 57 mg (en forma de sal de pamoato).

Material de Laboratorio

- 1.- Agujas de disección.
- 2.- Jaulas para ratones de policarbonato (de 60 cm de largo por 45 cm de ancho y 22 cm de profundidad, con tapa tipo rejilla metálica que integra comedero y dotadas con bebedero de 500 mL de capacidad).
- 3.- Matraz Erlenmeyer de 1000 mL.
- 4.- Cajas de Petri de vidrio, marca Pyrex de 10 cm de diámetro.
- 5.- Estuche de disección.
- 6.- Jeringas hipodérmicas de 3, 5 y 10 mL.
- 7.- Jeringas de insulina.
- 8.- Microscopio óptico binocular, marca Wesco, modelo BioVU2000.
- 9.- Portaobjetos y cubreobjetos.
- 10.- Sondas de alimentación oral para lactantes (tipo Foley).

- 11.- Piseta de 500 mL de capacidad.
- 12.- Pipetas Pasteur.
- 13.- Contador manual.
- 14.- Gasas de 8 x 8 cm.
- 15.- Charolas de disección de 49.0 x 32.5 cm.
- 16.- Estufa bacteriológica. Marca: Blue M.
- 17.- Balanza granataria. Marca: Ohaus. 700/800 series.
- 18.- Guantes de cirujano.
- 19.- Gradillas para tubos de ensayo.
- 20.- Tubos de ensayo.
- 21.- Centrifuga: Marca Cole y Parmer. Modelo: DSC-158T.

DISEÑO EXPERIMENTAL

- 1) Se realizaron las necropsias a 6 cadáveres de perros de entre uno y tres meses de edad procedentes del Centro de Control Canino del Municipio de Cuautitlán Izcalli, México, con la finalidad de obtener gusanos adultos de *Toxocara canis* del intestino delgado de dichos cadáveres.
- 2) De los organismos obtenidos se separaron las hembras, estas se disecaron incidiendo en la parte media del cuerpo para liberar los úteros grávidos y permitir la salida de los huevos fecundados, los que se depositaron en cajas de Petri con solución salina formolada al 2.5% y se mantuvieron a temperatura ambiente durante 3 semanas con la finalidad de que se produjera el desarrollo al segundo estadio larvario.

Determinación de la viabilidad de los huevos de *Toxocara canis*

- 3) Se determinó la viabilidad de los huevos realizando observaciones en volúmenes de 50 μ L para determinar la movilidad de las larvas en el interior de los huevos, efectuando conteos para diferenciar aquellos en los que sí hubo desarrollo de fases larvarias de aquellos en los que no hubo, repitiendo

diez veces este procedimiento para determinar un número promedio de fases infestantes del nematodo.

- 4) Después de determinar el valor promedio de larvas, los ratones fueron inoculados con 500 huevos larvados viables utilizando una sonda gástrica para alimentación de lactantes.
- 5) Se formaron 5 grupos de 10 ratones cada uno.
- 6) Un grupo se manejó como control positivo inoculado no tratado, suministrándole agua destilada en lugar de medicamento. Sacrificado a los 30 días postinoculación.
- 7) Los cuatro grupos inoculados restantes fueron tratados con el producto descrito previamente a dosis de 5 µg/Kg de ivermectina y 5 mg de pamoato de pirantel/Kg de peso vivo vía oral, repitiendo el tratamiento cada 30 días, durante cuatro meses.
- 8) Se sacrificó un grupo inoculado y tratado, a los 30 días posteriores al primer tratamiento y posteriormente, cada 30 días se sacrificó otro de los grupos inoculados (a los 60, 90, y 120 días postinoculación se completó el sacrificio de los cuatro grupos). Cada animal se sometió a necropsia para obtener el cerebro, el pulmón, los riñones, el corazón, el hígado y 1 g de músculo esquelético del miembro pélvico izquierdo (pesando la carcasa completa previamente).

Estos órganos se cortaron finamente y se envolvieron en una gasa para introducirlos en tubos de ensaye (un órgano en cada tubo) conteniendo jugo gástrico artificial (preparado en un matraz de 1000 mL con 5 g de pepsina y 6 mL de HCl, diluidos en 1000 mL de agua destilada). Dentro de una estufa bacteriológica se colocó una gradilla conteniendo los tubos de ensaye manteniéndolos a una temperatura de 37 grados Celsius. A las 24 horas se agitó el contenido de los tubos y estos fueron introducidos a la estufa por 24 horas más, retirándose posteriormente del proceso de digestión. Después se retiró la gasa con los tejidos digeridos, comprimiéndola para separarlos más, se dejó en reposo para favorecer la sedimentación y posteriormente se retiró el sobrenadante colocándolo en formol al 5% que se integró al sedimento,

agitando estos dos elementos. El sedimento resultante fue revisado al microscopio entre portaobjetos y cubreobjetos realizando un conteo de las larvas recuperadas en cada uno de los órganos de los ratones de los diferentes grupos; los resultados numéricos fueron organizados en forma de tablas para su mejor comprensión y sometidos a un estudio estadístico aplicando la técnica de análisis de varianza para establecer las diferencias entre los grupos y se complementó con la prueba de Tukey para determinar las diferencias mínimas honestas entre medias. En ambas pruebas se utilizó un valor de $\alpha=0.05$ (α = nivel de significancia).

RESULTADOS

Inóculo: El nivel de viabilidad obtenido después de los conteos realizados a diez alícuotas de 50 μ L de suspensión de huevos larvados fue del 86% por lo que el valor promedio obtenido fue de 178 huevos larvados que traspolado a volumen dio 0.140 mL para contener los 500 huevos larvados que se requerían para inocular a cada uno de los animales (cuadro número 1).

Cuadro número 1.- Número total de huevos de *Toxocara canis* en diez volúmenes de 50 μ L analizados para el inóculo.

Conteo N°	N° de Huevos viables en 50 μ L	N° de Huevos no viables en 50 μ L	Total
1	129	18	147
2	375	67	442
3	201	31	232
4	100	19	119
5	333	41	374
6	40	7	47
7	83	10	93
8	149	28	177
9	151	20	171
10	220	30	250
PROMEDIO	178.1 \approx 178	27.1 \approx 27	205
PORCENTAJE	86 %	14%	100 %

Resultados obtenidos en los diferentes grupos inoculados con las fases infestantes de *Toxocara canis*

En este grupo de ratones (cuadro número 2) que se considera el referente para comparar el resto de los grupos inoculados y tratados, como se esperaba en todos los ratones se detectó la presencia de larvas, el tejido en el que hubo mayor número de ellas fue el músculo esquelético, con un total de 1519 = 58.83% (del total de 2582 larvas) y un promedio de 151.9 por ratón; el ratón N° 4 tuvo la mayor carga con 181 larvas (11.91% del total) el ratón con menor carga fue el 7 con 110 larvas (7.24%). El tejido cerebral fue el segundo órgano observado con mayor cantidad de larvas con un total de 986, (un promedio de 98.6 por ratón), el ratón con mayor cantidad de larvas fue el 7 con 155 (15.72%), el ratón con menor cantidad fue el 9 con 63 (6.39%). El tejido con menor cantidad de larvas fue el renal con un total de 5 (0.19%) un promedio de 0.5, los ratones con mayor carga larvaria en este órgano fueron el 3 y el 6 con 2 larvas cada uno. El ratón con mayor cantidad de larvas en todos los tejidos observados fue el 1 con un total de 293 (11.35%) el ratón con menor cantidad fue el 9 con un total de 214 larvas (8.29%).

Cuadro número 2.- Número de larvas de *Toxocara canis* encontrado en los tejidos de ratones del grupo control positivo inoculado y no tratado, sacrificado a los 30 días postinoculación.

RATÓN	CEREBRO	MÚSCULO*	CORAZÓN	PULMÓN	RIÑÓN	HÍGADO	Σ
1	104	180	2	2	1	4	293
2	88	119	3	8	0	9	227
3	78	168	0	1	2	7	256
4	69	181	2	4	0	3	259
5	136	139	1	0	0	4	280
6	103	167	3	0	2	3	278
7	155	110	1	0	0	2	268
8	101	136	0	1	0	3	241
9	63	147	0	2	0	2	214
10	89	172	1	3	0	1	266
SUMA	986	1519	13	21	5	38	2582
PROMEDIO	98.6	151.9	1.3	2.1	0.5	3.8	

*músculo = miembro pélvico izquierdo

En este grupo de ratones (cuadro No. 3) inoculado y tratado sacrificado a los 30 días postinoculación, se observó que los tejidos con mayor carga larvaria fueron como en el grupo de referencia, cerebro y músculo esquelético. En cerebro se detectó un total de 305 larvas con un promedio de 30.5 larvas por ratón, el ratón con mayor cantidad de larvas en cerebro fue el 8 con 63 (20.65%), el que presentó la menor cantidad fue el 5 con 8 larvas (2.62%). En músculo esquelético (miembro pélvico izquierdo): hubo un total de 82 larvas y un promedio de 8.2, el ratón con mayor cantidad de larvas en músculo esquelético fue el 9 con 13, el ratón con menor cantidad fue el 1 con 4. El ratón que presentó la mayor carga larvaria en conjunto fue el 8 con un total de 73 larvas y el ratón con menor carga fue el 5 con 16 larvas, en el resto de los tejidos (corazón, pulmón, riñón, hígado) no hubo diferencia significativa, siendo el cerebro, el tejido con mayor cantidad de larvas. En corazón e hígado no se encontraron larvas en este grupo de ratones.

Cuadro N° 3. Número de larvas de *Toxocara canis* encontrado en los tejidos del grupo de ratones inoculado y tratado, sacrificado a los 30 días postinoculación.

RATÓN	CEREBRO	MÚSCULO*	CORAZÓN	PULMÓN	RIÑÓN	HÍGADO	Σ
1	24	4	0	0	0	0	28
2	16	6	0	1	4	0	27
3	19	12	0	0	7	0	38
4	36	11	0	1	2	0	50
5	8	7	0	0	1	0	16
6	13	9	0	3	1	0	26
7	25	8	0	2	2	0	37
8	63	7	0	0	3	0	73
9	45	13	0	1	4	0	63
10	56	5	0	4	4	0	69
SUMA	305	82	0	12	28	0	427
PROMEDIO	30.5	8.2	0	1.2	2.8	0	

*músculo = miembro pélvico izquierdo

En este grupo de ratones (cuadro No. 4). Inoculado y tratado, sacrificado a los 60 días postinoculación, también se observó mayor cantidad de larvas en el cerebro y músculo esquelético. En cerebro se observaron 164 larvas con un promedio de 16.4 por ratón. En músculo esquelético se detectaron un total de 77 y un promedio de

7.7, el ratón número 7 fue el que presentó la mayor carga larvaria con un total de 57 larvas y el 3 con un total de 16 como el de menor carga larvaria; en el ratón 7 se observó la mayor cantidad de larvas en el cerebro, que fueron 33 y el de menor carga larvaria en este tejido fue el 1 con 8 larvas, en pulmón e hígado no se encontraron larvas.

Cuadro número 4.- Número de larvas de *Toxocara canis* encontrado en los tejidos del grupo de ratones inoculado y tratado, sacrificado a los 60 días postinoculación.

RATÓN	CEREBRO	MÚSCULO*	CORAZÓN	PULMÓN	RIÑÓN	HÍGADO	Σ
1	8	6	1	0	4	0	19
2	18	8	0	0	1	0	27
3	9	3	1	0	3	0	16
4	17	8	2	0	6	0	33
5	10	6	1	0	4	0	21
6	15	9	1	0	1	0	26
7	33	14	3	0	7	0	57
8	27	11	1	0	2	0	41
9	15	7	1	0	1	0	24
10	12	5	1	0	0	0	18
SUMA	164	77	12	0	29	0	282
PROMEDIO	16.4	7.7	1.2	0	2.9	0	

*músculo = miembro pélvico izquierdo

En este grupo de ratones (cuadro número 5) inoculados y tratados a los 30 y 60 días postinoculación, sacrificados a los 90 días postinoculación, se detectó la mayor cantidad larvaria en cerebro y músculo pélvico. En cerebro 76 larvas en total con un promedio de 7.6 larvas por ratón, en músculo esquelético un total de 48 con 4.8 larvas en promedio por ratón. El ratón con mayor cantidad de larvas en cerebro fue el 2 con 12; el menor, fue el 7 con 3. Los ratones con mayor y menor cantidad de larvas en músculo esquelético fueron el 2 y el 7 con 9 y 0 respectivamente, el ratón con mayor carga larvaria fue el 2 con un total de 28 larvas; los de menor carga fueron el 7 y el 8 con un total de 6 larvas cada uno, en corazón, pulmón e hígado no se encontraron larvas.

Cuadro número 5.- Número de larvas de *Toxocara canis* encontrado en los tejidos del grupo de ratones inoculado y tratado a los 30 y 60 días postinoculación. Sacrificado a los 90 días postinoculación.

RATÓN	CEREBRO	MÚSCULO*	CORAZÓN	PULMÓN	RIÑÓN	HÍGADO	Σ
1	8	2	0	0	2	0	12
2	12	9	0	0	7	0	28
3	4	4	0	0	2	0	10
4	11	4	0	0	8	0	23
5	10	7	0	0	5	0	22
6	9	5	0	0	2	0	16
7	3	0	0	0	3	0	6
8	5	1	0	0	0	0	6
9	8	2	0	0	4	0	14
10	6	6	0	0	3	0	15
SUMA	76	48	0	0	36	0	152
PROMEDIO	7.6	4.8	0	0	3.6	0	

*músculo = miembro pélvico izquierdo

En este grupo de ratones (cuadro 6) inoculado y tratado a los 30, 60 y 90 días postinoculación. Sacrificado a los 120 días postinoculación. Nuevamente se encontró la mayor abundancia de larvas en cerebro y músculo. En cerebro, un total de 67 larvas con un promedio de 6.7 larvas por ratón; en músculo esquelético se encontraron un total de 49 larvas en promedio 4.9 larvas por ratón. El ratón con mayor cantidad de larvas en cerebro fue el 2 con 14 y los de menor cantidad fueron el 1 y 7 con 3 larvas cada uno, el ratón con mayor carga larvaria en total fue el 2 con 30 larvas y el de menor carga fue el 7 con 7 larvas. En corazón, pulmón e hígado no se encontraron larvas.

Cuadro número 6.- Número de larvas de *Toxocara canis* encontrado en los tejidos del grupo de ratones inoculado y tratado a los 30, 60 y 90 días postinoculación. Sacrificado a los 120 días postinoculación.

RATÓN	CEREBRO	MÚSCULO*	CORAZÓN	PULMÓN	RIÑÓN	HÍGADO	Σ
1	3	4	0	0	2	0	9
2	14	9	0	0	7	0	30
3	6	3	0	0	3	0	12
4	11	7	0	0	5	0	23
5	9	5	0	0	4	0	18
6	5	5	0	0	4	0	14
7	3	2	0	0	2	0	7
8	5	6	0	0	3	0	14
9	7	4	0	0	6	0	17
10	4	4	0	0	3	0	11
SUMA	67	49	0	0	39	0	155
PROMEDIO	6.7	4.9	0	0	3.9	0	

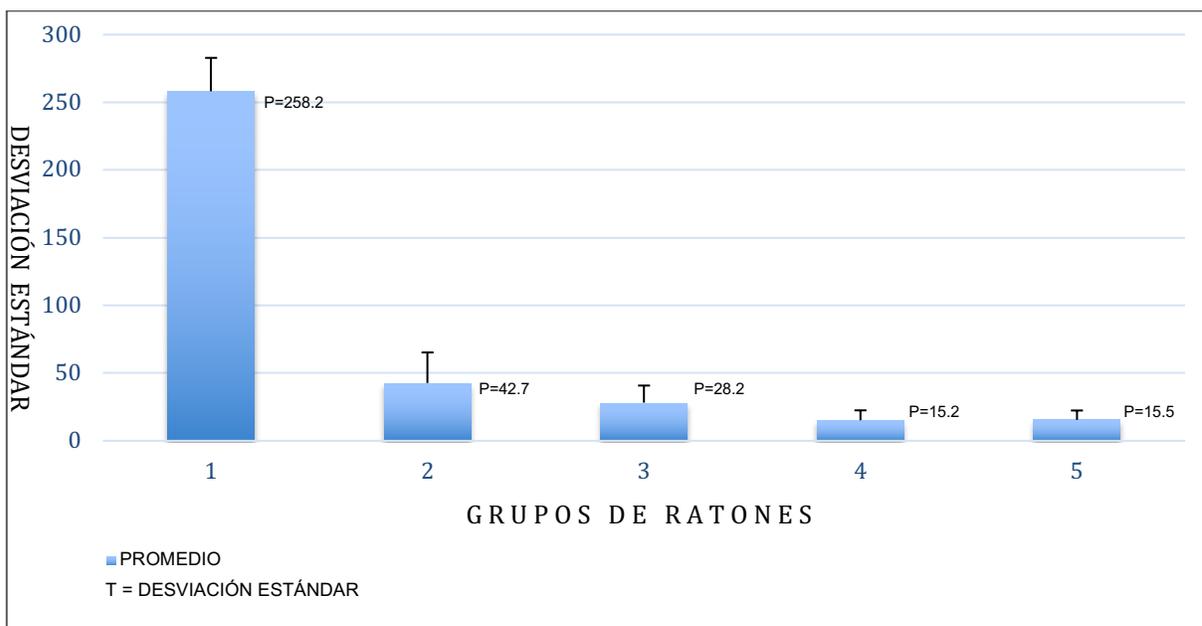
*músculo = miembro pélvico izquierdo

En el cuadro número 7, en el grupo de referencia que fue inoculado y no tratado se detectaron en total 2582 larvas con un promedio de 258.2 por ratón, mientras que en el grupo 2 se detectaron 427 en promedio 42.7, 16.53% menor que en el grupo de referencia. En el grupo 3: 282 larvas, en promedio 28.2; en el grupo 4: 152, promedio 15.2; en el 5: 155, en promedio 15.5. Detectándose una gradual reducción en los conteos de larvas presentes en base al número de tratamientos aplicados; obviamente entre más tratamientos, se localizaron menos larvas, exceptuando en el grupo 5 donde se detectaron 3 larvas más que en el grupo 4.

Cuadro número 7.- Suma y promedio total de larvas de *Toxocara canis*, obtenidos de la digestión de los tejidos de los ratones de los cinco grupos utilizados en el estudio.

RATÓN	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3	GRUPO 4	GRUPO 5	Σ
1	293	28	19	12	9	361
2	227	27	27	28	30	339
3	256	38	16	10	12	332
4	259	50	33	23	23	388
5	280	16	21	22	18	357
6	278	26	26	16	14	360
7	268	37	57	6	7	375
8	241	73	41	6	14	375
9	214	63	24	14	17	332
10	266	69	18	15	11	379
SUMA	2582	427	282	152	155	3598
PROMEDIO	258.2	42.7	28.2	15.2	15.5	
DESV.ESTAND.	24.6387	22.5610	12.6033	7.2999	6.8839	

Gráfica número 1. Representación del promedio y la desviación estándar de las larvas de *Toxocara canis* localizadas en los diferentes grupos de ratones utilizados en el estudio.



En la gráfica número 1 se aprecia la desviación estándar, la cual es una medida del grado de dispersión de datos con respecto al valor promedio (media), es decir que ésta es una medida de cuánto se desvían los datos de su media. Y que se utiliza para conocer un conjunto de ellos respecto de la distribución que presentan con los valores medios de dichos datos. El valor de la desviación estándar respecto de los promedios de los diferentes grupos de ratones estudiados en este trabajo, siempre es menor a dichos promedios por lo que en todos los casos la desviación estándar es estadísticamente significativa (ver cuadro número 7).

Los datos de los resultados obtenidos se sometieron a un análisis estadístico de varianza (ANOVA) así como a la prueba de Tukey, en ambas pruebas se utilizó un $\alpha = 0.05$ (α = nivel de significancia).

Tabla número 4.- Resultado del Análisis de Varianza aplicado a los resultados de los conteos de larvas obtenidas de las digestiones de tejidos de los diferentes grupos de ratones inoculados.

Fuente de variación (FV)	Grados De Libertad (g.l.)	Suma de Cuadrados (S.C.)	Cuadrados Medios (C.M.)	Factor de Corrección (Fc)
Tratamientos	4	438,658.52	109,664.63	433.52
Error	45	11,383.4	252.96	
Total	450,041.92			

Usando un nivel de significancia $\alpha = 5\%$, y los grados de libertad 4 y 45 se obtuvo un valor de 2.58 en las tablas de ANOVA respectivas y en función a que el valor del factor de corrección o F calculada, fue de 433.52 y que resultó mucho mayor que la F de tablas (2.58) esto hace que se rechace la H_0 , respecto a que los tiempos y número de tratamientos no influyen en la reducción de la cantidad de larvas de *Toxocara canis*, según las siguientes hipótesis.

La Diferencia Mínima Significativa Honesta (DMSH) fue: DMSH = 14.29

DISCUSIÓN

Toxocara canis es un parásito que afecta a los perros con capacidad para producir zoonosis de forma accidental. La asociación humano-mascota se ha venido estrechando en los últimos años, ocasionando una mayor integración del perro en el núcleo familiar, esto ha sido llevado al extremo de que los animales ya son considerados como integrantes de los grupos familiares, con la agravante de que el descuido en las medidas de manejo sanitario que debieran controlar sus enfermedades eleva el riesgo de contraerlas, siendo importante buscar opciones que permitan el control de las diferentes zoonosis existentes, particularmente en este caso de la toxocariasis. Esto implica que además de tomar una serie de medidas de manejo enfocadas a mejorar las condiciones de limpieza y reducir la contaminación ambiental, se impulse la investigación en torno al estudio de las mejores dosificaciones, frecuencias y estrategias de utilización de las diferentes familias de antiparasitarios empleados contra este tipo de organismos. En este estudio se evaluó la actividad de una formulación basada en la combinación de ivermectina y pamoato de pirantel en dosis de 4-6 μg y 5 mg/Kg respectivamente, para determinar el efecto contra larvas enquistadas de *Toxocara canis* empleando esquemas con hasta cuatro dosificaciones con intervalos de un mes. El laboratorio comercial desarrolló este producto originalmente para su uso como microfilaricida en la prevención de la dirofilariosis, de ahí que en la formulación con bajas concentraciones de los dos principios activos empleados, importaba determinar de qué forma el uso de esta combinación y dosis empleada como microfilaricida impactaba en las larvas de otros tipos de parásitos presentes en el cuerpo del hospedero a tratar. Previamente en torno a esta formulación, Macareno realizó un estudio en 2001 en perros obtenidos de centros de control canino del municipio de Cuautitlán Izcalli, Edo. de México con infestación natural con *Ancylostoma caninum* o *Toxocara canis* encontrando una eficacia del 99.7% en la eliminación de huevos y lo más interesante es que a la necropsia no se detectó la presencia de fases adultas, lo cual motivó a desarrollar este trabajo para determinar la actividad contra las fases larvarias con ubicación extraintestinal de estos parásitos. En cuanto al

comportamiento migratorio de los estadios larvarios de *Toxocara canis* observado en los animales experimentales correspondió con el descrito en la literatura y el de estudios previos desarrollados en el laboratorio de Parasitología de la FES-Cuautitlán, UNAM. De manera que los dos tejidos en los que hubo mayor frecuencia y abundancia de la presencia de larvas fueron el tejido cerebral y músculo esquelético. Con respecto a las tendencias del comportamiento observadas en el grupo de ratones que fueron inoculados y tratados en una ocasión se presentó una reducción del 83.45% (N= 427) en la cantidad de larvas recuperadas respecto al grupo de ratones que fueron inoculados y no sometidos a tratamiento (N= 2582), en tanto que el grupo de ratones que fue sometido a dos tratamientos presentó una reducción del 89.08% (N=282), el grupo que fue sometido a tres tratamientos un 94.12% (N=152) y el grupo sometido a cuatro tratamientos de un 94% de reducción (N=155) sustentando los resultados del análisis de varianza con una F calculada de 433.52 que es ampliamente mayor que la F de tablas (2.58 $\alpha = 5\%$) y se complementa con la evaluación de la diferencia entre medias de la prueba de Tukey. En el tejido de músculo esquelético fue en el que se detectó la mayor reducción de larvas, esto derivado de la buena absorción que se produjo especialmente en el caso de la ivermectina y en menor proporción del pamoato de pirantel que aparentemente presentaron una actividad sinergizada. Los valores observados en los distintos grupos de ratones, muestran una importante reducción de larvas en los tejidos de los ratones de estos grupos, guardando sobre todo en los primeros tres grupos, una relación número de dosis-efecto, lo cual permite la supervivencia de solo un muy reducido porcentaje de estas fases larvarias y podría brindar una buena opción de control en los hospederos caninos, con un buen potencial para reducir la transmisión transplacentaria y lactogénica. Existe una serie de experiencias y antecedentes empleando diferentes fármacos para combatir y eliminar los estadios larvarios de *Toxocara canis*, en este sentido se ha realizado una serie de estudios para determinar la eficacia y de esta manera definir qué dosis, qué frecuencia de uso y cuáles intervalos resultan los más apropiados para usar los diferentes principios disponibles, entre estos se han realizado estudios que involucran el uso de la ivermectina ya sea como principio único o bien el uso de mezclas con otras

familias de antiparasitarios, todo esto con resultados variables que permiten desarrollar programas para la prevención y el control de este tipo de parásitos tanto en los perros como en otras especies. En el caso del perro, además se han empleado contra *Toxascaris leonina*, *Trichuris spp*, *Ancylostoma caninum*, *Uncinaria stenocephala* y nematodos gástricos como *Physaloptera preputialis*. Los antecedentes más remotos del estudio de la ivermectina contra las larvas de *Toxocara canis* se remontan al trabajo de Abo-Shehada y Herbert (1984) quienes describen una reducción de 78 a 79% de larvas en ratones tratados con dosis orales o subcutáneas de 0.2 mg/Kg de ivermectina durante 5-6 días, en este caso comenzando el suministro entre 2 y 8 días después de inducir la infección. En el caso de la ivermectina empleada como fármaco único, la información disponible en México data de los estudios desarrollados por Martínez y Col. en 1993 quienes realizaron un estudio comparativo evaluando el efecto del nitroscanate, la dietilcarbamacina, el metrifonato y la ivermectina, esta última aplicada por vía subcutánea en dosis única de 200 µg/Kg obteniendo un 91% de eficacia; en un estudio parecido, González y Morales en el 2002 encuentran que esa misma dosis de ivermectina ya sólo es capaz de eliminar el 50.13% de larvas usando el producto por la misma vía, comparando esa actividad contra la de la moxidectina y doramectina a las mismas dosis y vía de administración, ellos encontraron un nivel de eliminación de 25.7% con doramectina y 19.72% con moxidectina. En el mismo año 2002, López y Mejía manejando un esquema repetitivo de ivermectina con la misma dosis suministrada, aplicando cinco tratamientos con intervalos de un mes cada uno, obtuvieron una reducción del 88.58% después de los cinco tratamientos, mientras que con un solo tratamiento obtuvieron una eficacia del 58.1% de eliminación, contrastando estos resultados con los obtenidos en este estudio. Los resultados obtenidos son con mucho mejores, pues desde el primer tratamiento se obtuvo un 83.45% de reducción en los conteos de larvas y para el cuarto tratamiento se alcanzó el 94.12%. En 2004 Acosta evaluó diferentes niveles de dosificación de ivermectina contra estos organismos también en ratones, partiendo del suministro de 4 y 50 µg/Kg en el que obtuvo un valor de 11.83% y 20.34% respectivamente (muy bajos) y usando dosis más elevadas de 400, 800 y 1000 µg/Kg obtuvo 51.34%,

61% y 68.74% de eficacia respectivamente, lo cual sustenta el concepto de que la actividad de la combinación ivermectina-pamoato de pirantel genera una sinergia interesante y eficaz que va desde 83.45% en una dosis hasta 94.12% en cuatro dosis. Fernández y Ortiz (2004) evaluaron el uso de la asociación de ivermectina (200 µg/Kg) y albendazol (5 mg/Kg) un principio de la familia química de los bencimidazólicos, utilizando tres tratamientos a intervalos mensuales, en donde encontraron el nivel de reducción con dos dosis de esa mezcla que alcanzó el 53.51%; para un esquema de tres tratamientos del 55.03% y para la aplicación de cuatro dosis una reducción del 91.35% que está por debajo de los resultados del presente estudio. Estos autores encontraron una reducción del 50% en cerebro y del 90% en músculo esquelético, y observaron el mejor efecto con los dos primeros tratamientos. Se ha descrito que el albendazol puede atravesar la barrera hematoencefálica y esta característica puede ser favorable para eliminar un mayor porcentaje de larvas en cerebro, si la dosis de albendazol es incrementada de acuerdo a los datos disponibles. Correa en 2013 estudió la actividad de una formulación de ivermectina de liberación controlada al 3.5% observando que el efecto aumentaba proporcionalmente al tiempo que el fármaco permanecía en el organismo de los ratones tratados y al número de tratamientos, encontrando que a los 30 días postinoculación el porcentaje de reducción fue de 64.52%; a los 60 días del 76.12% y a los 90 días del 81.64% y que cuando se aplicó un segundo tratamiento y los ratones se sacrificaron a los 30 y 60 días posteriores a esta segunda administración, el nivel de reducción llegó a 91.10% y 91.13% respectivamente, que fueron valores inferiores a los alcanzados con cuatro tratamientos con intervalo de 30 días en este estudio. Considerando los resultados obtenidos en este trabajo aun cuando el objeto de desarrollar este producto comercial combinando bajas dosis de los dos principios activos que ha venido mostrando buena actividad microfilaricida en la práctica rutinaria, su empleo colateralmente presenta beneficios al controlar estadios larvarios e intestinales de otros parásitos de importancia en los perros que además tienen potencial zoonótico.

CONCLUSIONES

Se contribuyó al estudio de la actividad de principios antiparasitarios al evaluar la combinación de ivermectina-pamoato de pirantel que originalmente fue desarrollada para el control de las microfilarias del gusano del corazón con buenos resultados. El uso de dosis únicas de la formulación produjo una reducción del 83.45% de las larvas respecto al control no tratado, los ratones sometidos a dos tratamientos presentaron una reducción del 89.08%, los sometidos a tres tratamientos tuvieron una reducción del 94.12% y aquellos tratados en cuatro ocasiones mantuvieron ese mismo valor de 94% que pudo asociarse al mantenimiento de larvas en tejido cerebral. La sinergia de los principios empleados permite alcanzar resultados que regularmente se obtienen al emplear dosificaciones elevadas particularmente de ivermectina, incluso empleando un menor número de tratamientos. Si se considera que este tipo de productos ha sido desarrollado para suministrarlo en el control de las microfilarias y con esto reducir el riesgo de la transmisión por medio de sus vectores (moscos de diversos géneros) su utilización cíclica en la prevención de la filariosis colateralmente ejercerá un efecto positivo en el control de otros géneros de nematodos tanto en la ubicación intestinal como extra intestinal (en este caso del nematodo *Toxocara canis*), esto sin poner en riesgo la salud y la vida de los animales reduciendo de este modo la transmisión lactogénica y transplacentaria que son los mecanismos más importantes de transferencia de este parásito a la descendencia. Por lo anterior aun cuando no se alcanza el 100% de eliminación el uso de este fármaco representa un factor que reduce la transmisión de esta parasitosis a los perros jóvenes y por lo tanto el impacto probable a nivel de Salud Pública.

BIBLIOGRAFÍA

- Ain, T. J. B., Khurana, S., Mewara, A., Sehgal, R., Singh, A. (2018). Clinical and Laboratory Characteristics of Patients with Toxocariasis Encountered at a Tertiary Care Centre in North India. Departments of Medical Parasitology and Pediatrics, Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, India Indian Journal of Medical Microbiology | Published by Wolters Kluwer – Medknow 36, 3.
- Amoah, I. D., Singh, G., Stenstrom, T. A., Reddy, P. (2017). Detection and quantification of soil-transmitted helminths in environmental samples: A review of current state-of-the-art and future perspectives. Institute for Water and Wastewater Technology (IWWT), Durban University of Technology, PO Box 1334, Durban, 4000, South Africa. Act. Trop. 169 187–201.
- Amoah, I. D., Reddy, P., Seidu, R., Stenstrom, T. A. (2018). Concentration of soil-transmitted helminth eggs in sludge from South Africa and Senegal: A probabilistic estimation of infection risks associated with agricultural application. SARChI Chair, Institute for Water and Wastewater Technology, Durban University of Technology, PO Box 1334, Durban, 4000, South Africa. Jenvman. 206, 1020-1027.
- Archelli, S., Santillan, G. I., Fonrouge, R., Céspedes, G., Burgos, L., Radman, N. (2014). Toxocariasis: seroprevalence in abandoned-institutionalized children and infants. Cátedra de Parasitología Comparada, Laboratorio de Parasitosis Humanas y Zoonosis Parasitarias, Fac. Cs. Vet. UNLP, La Plata, Buenos Aires, Argentina. Rev. Argent Microbiol.;46(1):3-6
- Artinyan, E., Kirkoyun, U. H., Akgul, O., Altıparmak, S., Oner, Y. (2014). Research on *Toxocara Canis* antibodies obtained from patients with eosinophilia. Indian Journal of Medical Microbiology, 32(4): 383-386.
- Bakhshani, A., Parande S.S., Maleki, M., Haghparast, A., Borji, H. (2020). Evaluation of the effect of *Toxocara cati* infection in the mouse model of T allergic asthma: Exacerbation of allergic asthma symptoms and Th2 types of response. H. Department of Pathobiology, Faculty of Veterinary Medicine, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran. Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases 71, 101488.
- Bakhshani, A., Khodaverdi, M., Borji, H. (2020). Distribution of *Toxocara cati* larvae in experimentally infected BALB/c mice. Department of Pathobiology, Faculty of Veterinary Medicine, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran. Vetpar. 285, 109-220.
- Bouchard, E., Schurer, J. M., Kolapo, T., Wagner, B., Mass, A., Locke, S. A., Leighton, P., Jenkins, E. J. (2021). Host and geographic differences in prevalence and diversity of gastrointestinal helminths of foxes (*Vulpes vulpes*), coyotes (*Canis latrans*) and wolves (*Canis lupus*) in Québec, Canada. University of Saskatchewan, Department of Veterinary Microbiology, 52 Campus Drive, Saskatoon, SK, S7N 5B4, Canada International Journal for Parasitology: Parasites and Wildlife 16, 126–137.

- Bowman, D. D. (2020) History of *Toxocara* and the associated larva migrans. Department of Microbiology and Immunology. College of Veterinary Medicine, Cornell University, Ithaca, NY, United States Adv. In Parasit. 109, 17.
- Bowman, D.D. (2020) The anatomy of the third-stage larva of *Toxocara canis* and *Toxocara cati* Department of Microbiology and Immunology, College of Veterinary Medicine, Cornell University, Ithaca, NY, United States. Adv. Parasit. 109, 39.
- Bulka, C. M., Avula, V., Fry, R. C. (2021). Associations of exposure to perfluoroalkyl substances individually and in mixtures with persistent infections: Recent findings from NHANES 1999-2016. Department of Environmental Sciences and Engineering, Gillings School of Global Public Health, University of North Carolina, Chapel Hill, NC, USA. Envpol. 275, 116619.
- Celia V. Holland and Huw V. Smith. *Toxocara* : the enigmatic parasite. CAB International. Wallingford Oxfordshire OX10 8DE UK., 2006.
- Chandra N.T., Lee, D., Park, H., Islam, S., Sadik, S.S., MD, Hossain,A., Ndosi,B.A., Kang,Y., Mebarek B.M., , BIA, Kim, S., Choe,S., Eom, K.S. (2021). Insights into geohelminth contamination in Bangladesh: feasibility of a modified diagnostic method and prevalence study. International Parasite Resource Bank, South Korea. ijid. 110, 449–456.
- Chandrashekhara S.H., Sharma, R., Bagh, S., Garg, P. (2010). Hepatic visceral larva migrans due to *Toxocara Canis*. Department of Radio-diagnosis, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India. gcb. 34, 573—574.
- Chia, K. F., Chien, W. L., Yu, C. C. (2013). Factors affecting disease manifestation of toxocarosis in humans: Genetics and environment. Department of Parasitology, Taipei Medical University, 250 Wu-Xing Street, Taipei 11001, Taiwan. Vetpar. 193, 342–352.
- Cognato, B.B., Handali,S., De Mattos P.L., Barradas, J. R., Da Silva, J. A., Carlos Graeff, T. C., Morassutti, A.L. (2020). Identification of cross-reactive markers to strengthen the development of immunodiagnostic methods for angiostrongyliasis and other parasitic infections. Laboratorio de Parasitologia Molecular, Instituto de Pesquisas Biomedicas and Laboratorio de Biologia Parasitaria, Faculdade de Biociencias da Pontificia Universidade Catolica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Av. Ipiranga 6690, 90690-900, Porto Alegre, RS, Brazil. Exppar. 218 107999.
- Costa S. P., Lima T. P, Maurente L. L, Lorenzi C, Hirscha C, Torres M.G, Baracy K. G., Aires B. M., Gonc A. C., James S. C., (2017), Frequency of *Toxocara* spp. antibodies in umbilical cords of newborns attended at the University Hospital in Southern Brazil and factors associated with infection, Act. Trop. 170, 43–47.
- Da Silva, M. B., Urrego, A. J. R., Oviedo, Y., Cooper, P. J., Pacheco, L. G. C., Pinheiro, C. S., Ferreira, F., Brizad, P., Neuza, M., Alcantara, N. (2018). The somatic proteins of *Toxocara canis* larvae and excretory-secretory products revealed by proteomics. Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brazil. Vetpar. 259, 25–34.
- Dantas. T. F. (2020) *Toxocara* prevalence in dogs and cats in Brazil. Department of Immunology, Aggeu Magalhaes Institute, Oswaldo Cruz Foundation (Fiocruz), Recife, Pernambuco, Brazil. Adv. In Parasit. 109, 715.

Implications of zoonotic and vector-borne parasites to free-roaming cats in central Spain.

- De Moura, M. Q., Da Silva, T. W. D., Taiza J. S., De Castro, L. M., Pinto, N. B., Da Costa, A. L. F., Leivas, L. F. P., Aires, B. M. E. (2017). Evaluation of the transcription of interleukin-12 in the intestinal mucosa of mice subjected to experimental toxocariasis and supplemented with *Saccharomyces boulardii*. Post-Graduate Program in Parasitology, Universidade Federal de Pelotas (UFPEL), Pelotas, Brazil. *Vetpar.* 242, 59–62.
- Díaz, C., Espuny, A., Escudero, E., Cárceles, C.M. (2000). Farmacología de los endectocidas: aplicaciones terapéuticas (II). *An. Vet. (Murcia)* 16: 15-40.
- Dillon, A.R., Tillson, D.M., Hathcock, J., Brawner, B., Wooldridge, A., Cattley, R., Welles, B., Barney, S., Lee, F.T., Botzman, L., Sermersheim, M., Garbarino R. (2013). Lung histopathology, radiography, high-resolution computed tomography, and bronchio-alveolar lavage cytology are altered by *Toxocara cati* infection in cats and is independent of development of adult intestinal parasites. Auburn University, College of Veterinary Medicine, Auburn, AL, United States. *Vetpar.* 193 413–426.
- Duijvestijn, M., Mughini, G. L., Schuurman, N., Schijf, W., Wagenaar, J. A., Egberink, H. (2016). Enteropathogen infections in canine puppies: (Co-)occurrence, clinical relevance and risk factors. Utrecht University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Infectious Diseases and Immunology, Yalelaan 1, 3584 CL Utrecht, The Netherlands. *Vetmic.* 195, 115–122.
- Fava, N.M.N., Cury, M. C., A. Santos, H. A., Takeuchi, S. N., Strube, C., Zhu, X. Q., Taira, K., Odoevskaya, I., Panovag, O., Mateus, T. L., Nejsum, P. (2020). Phylogenetic relationships among *Toxocara spp.* and *Toxascaris sp.* from different regions of the world. Federal University of Uberlândia –Biomedical Science Institute, Parasitology Laboratory, Pará Avenue, 1720 - Umuarama Campus, Uberlândia, Minas Gerais, Brazil. *Vetpar.* 282, 109133
- Ferreira, D. G., Franca P.N. S., Da Costa, DA. L. F., Cardoso D. P., De Lima, T.P., Rodrigues, L.H., Azambuja, S. A. M. W., James, S. C. (2014) . Risk of infection by the consumption of liver of chickens inoculated with low doses of *Toxocara canis* eggs. Post-Graduate Program in Health Sciences – Parasitology Laboratory, Universidade Federal do Rio Grande (FURG), Brazil. *Vetpar.* 203 87–90.
- Fillaux, J., Magnaval, J. F. (2013). Laboratory diagnosis of human toxocariasis. Department of Parasitology, Rangueil Hospital, Toulouse University Hospitals, Toulouse, France. *Vetpar.* 193, 327–336.
- Geurden, T., Vatta, A. F., Sloomans, N., King, V. L., Lin, D., McTier, T., Rugg, D. (2017). Efficacy of a new spot-on formulation of selamectin plus sarolaner against *Ancylostoma tubaeforme* and *Toxocara cati* in cats. Zoetis, Veterinary Medicine Research and Development, Mercuriusstraat 20, B-1930 Zaventem, Belgium. *Vetpar.* 238, S31–S35.
- Grelleta, A., Polack, B., Feugier, A., Boucraut, B. C., Grandjean, D., Vandewynckel, L., Cian, A., Meloni, D., Viscogliosi, E. (2013). Prevalence, risk factors of infection and molecular characterization of trichomonads in puppies from French breeding kennels.

- Hayes, B., Schnitzler, B., Wiseman, S., Snyder, D. E. (2015). Field evaluation of the efficacy and safety of a combination of spinosad and milbemycin oxime in the treatment and prevention of naturally acquired flea infestations and treatment of intestinal nematode infections in dogs in Europe. Elanco Animal Health, Eli Lilly and Company Limited, Basingstoke, Hampshire, United Kingdom. *Vetpar.* 207, 99–106.
- Haralambidou, S., Vlachaki, E., Ioannidou, E., Milioni, V., Haralambidis, S., Klonizakis, I. (2005). Pulmonary and myocardial manifestations due to *Toxocara canis* infection. Second Department of Internal Medicine, Aristotle University, Hippokratio General Hospital, Konstantinoupoleos str. 49, 54642, Thessaloniki, Greece. *Ejim.* 16, 601 – 602.
- Hosseini B. S., Ogbourne, S. (2016). Eco-toxicological effects of the avermectin family with a focus on abamectin and ivermectin. GeneCology Research Centre, Faculty of Science, Health, Education and Engineering, University of the Sunshine Coast, Maroochydore DC, QLD 4558, Australia. *Chemosphere* 154, 204-214.
- Knaus, M., Baker, C. F., Reinemeyer, C. R., Chester, S. T., Rosentel, J., Rehbein, S. (2014). Efficacy of a novel topical combination of fipronil, (S)-methoprene, eprinomectin and praziquantel against adult and larval stages of *Toxocara cati* in cats. Merial GmbH, Kathrinenhof Research Center, 83101 Rohrdorf, Germany. *Vetpar.* 202 34–39.
- Köhler (2000); Mckellar (1997); Netto et al. (2005); Zortea et al. (2017). Toxic and behavioral effects of eprinomectin on *Folsomia candida* and *Rhamdia, quelen*, 2019.
- Kvaternick, V., Kellermann, M., Knaus, M., Rehbein, S., Rosentel, J. (2014). Pharmacokinetics and metabolism of eprinomectin in cats when administered in a novel topical combination of fipronil, (S)-methoprene, eprinomectin and praziquantel. Merial Limited, Pharmacokinetics and Drug Metabolism, North Brunswick, NJ 08902, USA. *Veterinary Parasitology* 202, 2–9.
- Laing, R., Gillan, V., Devaney, E., (2017). Trends in Parasitology, Vol. 33 No. 6, 463. Institute of Biodiversity, Animal Health and Comparative Medicine, University of Glasgow, Garscube Estate, Glasgow G61 1QH, UK.
- Lee, K.P., Shen, P.C., Shih, Y.C., Chou, C. M., Tsai, C. S., Sun, Y. T., Fan, C. K. (2021). The first two cases of neurotoxocariasis in Taiwan. Department of Neurology, National Cheng Kung University Hospital, College of Medicine, National Cheng Kung University, Tainan, 704, Taiwan. *Jfma.* 120, 1520-1525.
- Lim, P.K.C., Yamasaki, H., Mak, J.W., Wong, S.F., Chong, C.W., Yapc, I.K.S., Ambu, S., Kumarasamy, V. (2015). Field evaluation of a rapid diagnostic test to detect antibodies in human toxocariasis. School of Medical Sciences, International Medical University, 126 Jalan Jalil Perkasa 19, Bukit Jalil, 57000 Kuala Lumpur, Malaysia. *Act. Trop.* 148, 32–37.
- Loukas, A., Maizels, R.M., Hotez, P. J. (2021). The yin and yang of human soil-transmitted helminth infections. Centre for Molecular Therapeutics, Australian Institute of Tropical Health and Medicine, James Cook University, Cairns, QLD, Australia. *Int. Journ. Parasit.* 51, 1243–1253.

- Manini, M. P., Marchioro, A. A., Colli, C. M., Nishi, L., Falavigna, G. A. L. (2012). Association between contamination of public squares and seropositivity for *Toxocara spp.* in children. Laboratory of General and Clinical Parasitology, University of Paraná (UNIPAR), Prac, a Mascarenhas de Moraes s/n 87501-000, Umuarama, PR, Brazil. *Vetpar.* 188, 48–52.
- Merola, V. M., Eubig, P. A. (2018). Toxicology of Avermectins and Milbemycins (Macrocyclic Lactones) and the Role of P-Glycoprotein in Dogs and Cats. *Vet Clin Small Anim* 48, 991–1012.
- Morgan, E.R., Azam, D., Pegler, K. (2013). Quantifying sources of environmental contamination with *Toxocara spp.* eggs. School of Biological Sciences, University of Bristol, Woodland Road, Bristol BS8 1UG, UK. *Vetpar.* 193, 390–397.
- Overgaauw, P. A. M. (2013). Veterinary and public health aspects of *Toxocara spp.* Frans van Knapen. Institute for Risk Assessment Sciences, Division Veterinary Public Health, Utrecht University, P.O. Box 80175, 3508 TD, Utrecht, The Netherlands. *Vetpar.* 193, 398–403.
- Prichard, R. K. (2021). Macrocyclic lactone resistance in *Dirofilaria immitis*: risks for prevention of heartworm disease. *International Journal for Parasitology* 51, 1121–1132.
- Ramos, L.N., Pérez, G. C. N., Ferrera, C., Olmos, C., Paz, A.P., Boianelli, D., Cabello, C.N., Durán, B. F., Saiz, P.S.M., Olmos, C. (2022). Eosinophilic myocarditis due to *Toxocara* infection. *Hjc.* 05.009.
- Raissi, V., Taqi, M.M., Ibrahim, A., Etemadi, S., Getso M., Jalali, P., Babaei, P. N., Zareie, M., Ehsani, A.F., Raiesi, O. (2021). Spatial analysis of *Toxocara spp.* eggs in soil as a potential for serious human infection. Department of Medical Parasitology and Mycology, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. *Cimid* 75, 101619.
- Rehbein, S., Capári, B., Duscher, G., Keidane, D., Kirkova, Z., Petkevicius, S., Rapti, D., Wagner, A., Wagner, T., Chester, S. T., Rosentel, J., Tielemans, E. Visser, M., Winter, R., Kley, K., Knaus, M. (2014). Efficacy against nematode and cestode infections and safety of a novel topical fipronil, (S)-methoprene, eprinomectin and praziquantel combination product in domestic cats under field conditions in Europe. Merial GmbH, Kathrinenhof Research Center, 83101 Rohrdorf, Germany. *Vetpar.* 202, 10–17.
- Schaefer, J., Menge, B., Stiba, K., Dibbern, J., Borchardt, L. V., Steinhagen, K. Schlumberger, W. (2022). Novel ELISA Based on Purified and Recombinant Antigens from *Toxocara Canis* Exhibits a High Diagnostic Sensitivity. *Ijid.* 116, S1–S130. Institute for Experimental Immunology, affiliated to EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG, Lübeck, Germany.
- Schnieder, T., Laabs, E. M., Welz, C. (2011). Larval development of *Toxocara canis* in dogs. Institute for Parasitology, University of Veterinary Medicine, Buenteweg 17, D-30559 Hannover, Germany. *Vet. Parasit.* 175, 193–206.
- Simonato, G., Cassini, R., Morelli, S., Di Cesare, A., La Torre, F., Marcer, F., Traversa, D., Pietrobelli, M., Frangipane, D. R. A. (2019). Contamination of Italian parks with canine helminth eggs and health risk perception of the public. Department of Animal Medicine, Production and Health, University of Padua, Viale dell'Università 16, 35020, Legnaro (Padua), Italy. *Prevmed.* 172, 10478.

- Strube, C., Heuer, L., Janecek, E. (2013). *Toxocara spp.* infections in paratenic hosts. Institute for Parasitology, University of Veterinary Medicine Hannover, Buenteweg 17, 30559 Hannover, Germany. *Vetpar.* 193, 375–389.
- Strube, C., Waindok P., Raulf, M. K., Springer A. (2020). *Toxocara*-induced neural larva migrans (neurotoxocarosis) in rodent model hosts. Institute for Parasitology, Centre for Infection Medicine, University of Veterinary Medicine Hannover, Hanover, Germany. *Adv. in Parasit.*, 109, 189.
- Vatta, A. F., Myers, M. R., Bowman, D. D., Rugg, J. J., Damrah, L., Therrien, C., Liotta, J. L., Lucio, F. A., King, V. L., Rugg, D. (2019). Efficacy and safety of a new topical formulation of selamectin plus sarolaner in the treatment and control of natural infections of *Ancylostoma tubaeforme* and *Toxocara cati* in cats presented as veterinary patients in the United States. Zoetis, Veterinary Medicine Research and Development, 333 Portage Street, Kalamazoo, MI, 49007, USA. *Vetpar.* 270, S45–S51.
- Wu, T., Bowman, D.D. (2020) Visceral larval migrans of *Toxocara canis* and *Toxocara cati* in non-canid and non-felid hosts. Department of Biomedical Sciences, Section of Anatomic Pathology, College of Veterinary Medicine, Cornell University, Ithaca, NY, United states. *Adv. Parasit.* 109, 63.
- Yonetake, W., Fujii, T., Naitob, M., Maeder, S., D., Rugg. (2019). Efficacy and safety of a new topical formulation containing selamectin and sarolaner in the prevention of heartworm disease and the treatment of roundworm infection in cats presented as veterinary patients in Japan. Zoetis Japan Inc., 3-22-7, Yoyogi, Shibuya-ku, Tokyo, 151-0053, Japan. *Vetpar.* 270, S38–S44.
- Zdybel, J., Karamon, J., Da rowska, J., Rozycki, M., Bil ska, Z. E., Kapec, T., Cencek, T. (2019). Parasitological contamination with eggs *Ascaris spp.*, *Trichuris spp.* and *Toxocara spp.* of dehydrated municipal sewage sludge in Poland. Department of Parasitology and Invasive Diseases, National Veterinary Research Institute in Puawy, Al. Partyzantow 57, 24-100, Puawy, Poland *Envpol.* 248, 621-626.
- Zdybel, J., Karamon, J., Kapec, T., Wodarczyk, R. M., Rozycki, M., Bil ska, Z. E., Kominek, A., Cencek T. (2019). Negative effect of flocculant (cationic acrylamide) on detectability of the nematode eggs in sewage sludge. Department of Parasitology and Invasive Diseases, National Veterinary Research Institute in Puawy, Al. Partyzantow 57, 24-100, Puawy, Poland. *Jenvman.*231, 905–908.
- Zibaei, M., Shoji Uga, S. (2016). Modified method to enhanced recovery of *Toxocara cati* larvae for the purposes of diagnostic and therapeutic. Department of Parasitology and Mycology, School of Medicine, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Iran. *Exp. Parasit.* 169, 107-110.