

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

VALORACION DEL EFECTO
ANTIPARASITARIO DE LA NITAZOXANIDA
EN PERROS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

MEDICO VETERINARIO Y ZOOTECNISTA

P R E S E N T A :

MARIA CONCEPCION OLEA RODRIGUEZ



ASESORES: MVZ. HECTOR SUMANO LOPEZ

MVZ. CRISTINA GUERRERO MOLINA

México, D. F.

Diciembre de 1999

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

275664



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.

DEDICATORIA

A Dios.

A la memoria de mi padre Felipe Pedro Olea y Reza a quien debo en gran medida lo que soy y quien fue un pilar en mi vida y mi formación.

AGRADECIMIENTOS

A mi mamá Socorro

A mi esposo Carlos

A mi tío Salvador

A mis hermanos Mario, Susana, Pedro, Martha, Lourdes, David, Felipe y Salvador.

A mi amigo Raúl

A mis asesores Héctor Sumano y Cristina Guerrero

A mi jurado Dr. Héctor Quiróz Romero, Dr. Ciriaco Tista Olmos, Dr. Luis Ocampo Camberos

A la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

A todos mis profesores y amigos

A todos los anteriormente mencionados agradezco su apoyo, sus consejos pero especialmente la confianza de que algún día concluiría mi licenciatura de veterinaria.

CONTENIDO

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	3
OBJETIVOS	10
HIPÓTESIS	11
MATERIAL Y MÉTODOS	12
RESULTADOS	14
DISCUSIÓN	16
CONCLUSIONES	19
FIGURAS Y CUADROS	20
LITERATURA CITADA	33

RESUMEN

OLEA RODRIGUEZ, MARÍA CONCEPCIÓN. Valoración del efecto antiparasitario de la nitazoxanida en perros (Bajo la dirección del MVZ Héctor Sumano López y la MVZ. Cristina Guerrero Molina).

El objetivo de este trabajo fue determinar la eficacia de la Nitazoxanida contra vermes de *Ancylostoma caninum* y *Toxocara canis*, así como en la reducción de huevos por gramo de heces (hpgh) de los mismos. Para esto se utilizaron 45 perros criollos capturados por el Centro Antirrábico San Juan de Aragón en Iztacalco D.F. todos positivos a nemátodos formándose cinco grupos, el grupo uno con diez individuos que recibieron la Nitazoxanida a la dosis única de 50 mg/kg por vía oral. El grupo dos con siete perros se le administró una dosis única de 100 mg/kg por la vía oral. El grupo tres con ocho perros se le aplicó el producto a una dosis de 150 mg/kg por la vía oral. Al grupo cuatro con diez perros se le dosificó el producto a razón de 200 mg/kg por la vía oral en una sola toma. El lote cinco con diez perros no recibió tratamiento alguno y quedó como grupo testigo. Se tomaron muestras seriadas de materia fecal del recto de todos los animales antes y después del tratamiento, estas se analizaron con las técnicas de flotación y McMaster. Diez días después de que se administró el tratamiento se aplicó la eutanasia a todos los perros con el fin de obtener los intestinos y recuperar los parásitos adultos. El efecto extensión (E.E.) de la Nitazoxanida en el grupo uno fue de 0% y el efecto intensidad (E.I.) fue de 16.97%, en el grupo dos el EE fue de 10% y el EI fue de 41.75%, en el grupo tres el EE fue de 50% y el EI fue de 63.85%, mientras que para el grupo cuatro el EE fue de 40% y el EI fue de 63.50%. Para saber si había diferencias estadísticamente significativas se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis encontrando una H calculada (H_c) de 10.3667 que resultó mayor a la X^2 tabular que fue de 7.815 interpretándose como una reducción en la cantidad de huevos después de la desparasitación en todos los grupos, presentándose una reducción significativa en el grupo tres. Para los parásitos adultos recuperados en la necropsia se utilizó la misma prueba encontrándose una H_c de 13.3961 y una X^2 tabular de 9.48 que nos indica que si hubo diferencias estadísticamente significativas entre grupos, encontrándose menor cantidad de parásitos adultos en el grupo tres. Con base en lo anterior podemos asegurar

que el grupo tres dosificado a 150 mg/kg de peso demuestra la eficacia del fármaco a esa dosis. Es importante seguir realizando evaluaciones antiparasitarias con diferentes productos en la población canina, a fin de disminuir los riesgos que para la salud humana esto implica.

INTRODUCCIÓN

Las parasitosis de los canideos representan un problema para la salud de esta especie amén de poder manifestarse como zoonosis. En particular son de gran importancia las verminosis gastroentéricas, debido a su alta frecuencia causan graves y variados daños a la salud que fluctúan desde la presentación de enfermedad con signos poco aparentes, hasta una infestación masiva de curso agudo que puede ocasionar la muerte del individuo (2,8,10). Las infestaciones originan de forma variable trastornos gastrointestinales, pulmonares, renales, hepáticos, arteriales y hasta nerviosos, los cuales se manifiestan con signos tales como: pérdida de peso, anorexia, debilidad general, cólico, adelgazamiento, pelo hirsuto y deslustrado, tos (originada por las migraciones larvarias), dolores musculares, alteraciones nerviosas y oculares, irritación intestinal, edema, fiebre, ascitis, hematuria, prurito, formación de nódulos cutáneos, convulsiones, vómito, náuseas. Todo esto depende de la magnitud de la infestación, la acción patógena del parásito y su localización (5,14,16).

A continuación se mencionan los parásitos que más comúnmente afectan a los perros según su localización.

PRINCIPALES PARÁSITOS DEL PERRO

SISTEMA DIGESTIVO

Céstodos: *Dipylidium caninum*, *D. orleyi*, *D. sexcoronatum*, *Taenia pisiformis*, *T. multiceps*, *T. hydatigena*, *T. ovis*, *Mesocostoides lineatus*, *Echinococcus granulosos*.

Nemátodos: *Toxocara canis*, *Strongyloides spp.*, *Dirofilaria immitis*, *Spirocerca lupi*, *Ancylostoma caninum*, *A. tubaeformi*, *A. Duodenale*, *Uncinaria stenocephala*, *Necator spp.*

Protozoarios: *Isospora bigemina*, *I. rivolta*, *Eimeria canis*, *Giardia canis* (5,9,11,14).

SISTEMA CARDIOVASCULAR

Nemátodos: *Dirofilaria immitis*, *Angyostrongylus vasorum*.

Protozoos: *Babesia canis* (5,10).

SISTEMA EXCRETOR

Capillaria plica, *Dictophima renale* (5).

SISTEMA RESPIRATORIO

Philaroides osteri, *Crenostoma vulpis*, *Metastrongylus apri* (10,14).

SISTEMA MUSCULAR

Trichinella spiralis (14,16).

Las parasitosis causadas por *Ancylostoma caninum*, *Toxocara canis* y *Dipylidium caninum* son de alta frecuencia en la ciudad de México por lo que se hará énfasis en describirlos (2,4,8).

PRINCIPALES VERMINOSIS GASTROINTESTINALES DEL PERRO

Ancylostoma caninum, *A. tubeiforme*, *A. Duodenale*.

De la familia Ancylostomidae (Gusanos ganchudos) poseen una cápsula bucal quitinosa armada con varios dientes o placas cortantes acompañadas de eminencias cónicas o ganchudas. Con su cápsula bucal muerden y succionan fuertemente la mucosa intestinal (2,14) (véase figura 1).

Ciclo evolutivo: los huevos son puestos por las hembras y se eliminan con las heces. El desarrollo embrionario inicial ocurre al cabo del primer día en condiciones favorables pero la forma infestante es la larva tres que requiere para su desarrollo completo de cuatro a seis días. Estos estadios se nutren de gotitas de grasa disponibles en el huevecillo. Trepan por plantas y paredes hasta ser nuevamente ingeridas por el perro. Sucumben a la desecación (5,14).

Hospederos: perro, gato, humano. Se localizan en intestino delgado.

Contagio: se puede dar con la larva III cuando esta penetra por vía percutánea, puede ocurrir más comúnmente por vía oral sin embargo también hay contagio prenatal en el último tercio de la gestación principalmente ocurre en perros.

En este último caso las larvas llegan a placenta por vía sanguínea e invaden los pulmones del feto, al nacimiento del cachorro, éstas pasan al intestino (2,5).

Patogenia: la larva III penetra vía percutánea, no produce lesión macroscópica apreciable al momento de la entrada. La infestación masiva produce altas temperaturas, enrojecimiento, formación pasajera de granitos, prurito intenso. La larva migra atravesando diferentes tejidos hasta llegar al intestino donde madura. El verme se adhiere firmemente entre las vellosidades del duodeno y yeyuno dañando la mucosa, por lo que sobreviene la anemia por pérdida de sangre (10,14).

Síntomas: los perros jóvenes aparecen anémicos, se fatigan rápidamente, adelgazan, hay presencia de edemas, ascitis y en parasitosis severas mueren al cabo de unas semanas. A menudo se presentan lesiones cutáneas (5,14).

Diagnóstico: se hace por comprobación de huevos en heces.

Tratamiento: A principios de la década se aplicaba tetracloruro de carbono a razón de 0.3 cm³/kg. Obviamente la toxicidad de esta fármaco era considerable (14,15).

Actualmente contamos con alternativas terapéuticas como el prazicuantel que bloquea la síntesis del trifosfato de adenosina, modifica, el tegumento del parásito y ocasiona en ello vacualización localizada e irreversible. A una dosis de 5-10 mg/kg. La administración puede ser vía oral o subcutánea (19).

Toxocara canis

Es un nemátodo que posee aletas cervicales toscamente estriadas, su extremo anterior tiene aspecto de flecha, abertura bucal provista de tres labios con bordes aserrados, aletas caudales desarrolladas y espiculadas, los huevos son bien redondos y de cáscara fina (5,14)(véase figura 2).

El *T. canis* tiene la capacidad de hospedarse en perros, gatos y humanos. El contagio se da al ingerir la larva infestante que tendrá de 9 a 15 días de evolución. Estas pasan a pulmón realizando una muda y luego al estómago, a los 14-21 días ocurre la posinfestación, la eliminación de huevos ocurre después de 23 días (2,5).

En los niños las larvas emigran en su fase II por los tejidos corporales produciendo fiebre, inapetencias, tos, dolores musculares y de las articulaciones, trastornos nerviosos y oculares. La larva visceral emigrante de *Toxocara canis* produce en el hombre eosinofilia de la médula ósea y formación de granulomas, daño neurológico si se alojan en el sistema nervioso central (2,5,14).

El daño en perros es causado tanto por vermes adultos como por las migraciones larvarias que provocan irritación intestinal, necrosis hepáticas e infiltraciones edematosas y sanguinolentas en los pulmones (2,5,14).

El diagnóstico se realiza mediante la detección de vermes adultos en heces o bien por la comprobación coprológica de los huevos por flotación.

En la década de los sesentas estas verminosis eran tratadas con Adipato de piperazina a razón de 0.3 g/kg de peso (5,15).

Dipylidium caninum

De la familia de *Dipylidiidae* vive en el intestino delgado del perro, en su porción anterior tiene una tuba llamada Escolex con ventosas alargadas y tiene hasta cinco hileras de ganchos llamado Rostellum formándose así el cuerpo segmentado llamado estróbilo, la primera porción de los segmentos (proglotidos) son inmaduros; estos son alargados y tienen doble poro genital.

Ciclo evolutivo: El perro ingiere la pulga con el cisticercoide, este pasa al intestino delgado y ahí se desarrolla pudiendo alcanzar hasta 25 cm, estos son arrojados con las heces en forma de proglotidos con huevos grávidos; los huevos son ingeridos por larvas de pulga *Ctenocephalides canis* y *Pulex irritans*. En el intestino de la larva de pulga se desarrolla el embrión hexacanto. Este embrión emigra y se fija en el cuerpo graso de larva, quien se convierte en pulga adulta la cual posteriormente es ingerida por el perro (véase figura 3).

El huésped intermediario es la pulga.

Tratamiento: La Niclosamida se puede utilizar a una dosis de 100-160 mg/kg para perros y gatos, la toxicidad se considera nula a dosis únicas, pero a dosis altas y múltiples es ligeramente hepatotóxica y nefrotóxica.

La Niclosamida inhibe la fosforilización oxidativa del parásito, bloquea el ciclo de Krebs y ocasiona la muerte. El parásito puede ser digerido de manera parcial o total.

Bunamidina: La dosis recomendada de 25-50 mg/kg.; desorganiza la formación de la lámina basal del tegumento del parásito e impide la asimilación de la glucosa ocasionando la muerte del parásito, el cual puede ser digerido o expulsado. A dosis de 200 mg/kg. puede ocasionar muerte por hipotensión y fibrilación. No se debe someter a estrés a los animales tratados ni obligarlos a hacer ejercicio dado que el fármaco hipersensibiliza el corazón a las catecolaminas (19).

EPIDEMIOLOGÍA

En 1977, Flores determinó la presencia de helmintos gastrointestinales en caninos y su relación como zoonosis, en Cd. Nezahuacoyotl, Edo. de México. Se encontró que al analizar 600 muestras de heces en perros el 50% resultaron positivas a *Ancylostoma caninum* (9).

En 1978 Aguirre, realizó exámenes coproparasitológicos a 25 perros de los diferentes centros antirrábicos del D.F. encontrándose en un 100% positivos a *Ancylostoma caninum* (3). Mercado, en Boca de Río Veracruz en 1983 realizó 1000 exámenes coproparasitológicos en perros de diferentes zonas del municipio, encontrándose en un 31% positivo a *Ancylostoma caninum* (11). Asimismo, Zamora realizó en 1989 en la unidad habitacional Lomas de Plateros D.F. un estudio donde se muestrearon 640 perros de los cuales el 21.87% resultaron positivos a diversos géneros de parásitos. *Ancylostoma caninum* se encontró en un 28.5 % (17). En contraste, Anaya informa en 1994 de una frecuencia hasta del 100% en helmintiasis de los perros sin dueño causada por *Ancylostoma caninum* en un estudio realizado en perros callejeros procedentes del CENCOCAN, Tlalpan D.F. (4).

CONTROL Y TRATAMIENTO

Dada la frecuencia y daño que causan todos estos parásitos se reconoce la importancia de establecer programas antiparasitarios, dichos programas se han llevado a cabo utilizando gran variedad de antihelmínticos entre los que destacan los preparados de prazicuantel, bencimidazoles, piperazina, nitroscanato, etcétera (19). Un

antiparasitario ideal debe ser aquel capaz de eliminar la población de céstodos, nemátodos y protozoarios, de preferencia en una sola dosis. A partir del uso del tetracloruro de carbono la farmacología ha avanzado sustancialmente para ofrecer antihelmínticos tan potentes como la ivermectina, el albendazol, etcétera; de tal suerte es consecuencia lógica el seguir buscando alternativas que mejoren el espectro, la potencia y la eficacia de los medicamentos antiparasíticos actualmente utilizados.

Existe en el mercado de medicina humana un fármaco denominado nitazoxanida, el cual ha sido evaluado y utilizado con un éxito enorme como antiprotozoario y antihelmíntico en humanos. También ha resultado útil como antihelmíntico en algunas otras especies domésticas. La nitazoxanida [2-(acetolyloxi)-N-(5-nitro-2-tiazolil)-benzamida], es un derivado del 5-Nitrotiazol¹ (11,7) (figura 4).

Al parecer actúa interfiriendo con el metabolismo de la glucosa de nemátodos y céstodos por alteración de las sustancias secretoras del aparato de Golgi, creando así un agotamiento de las reservas en el glucógeno de los parásitos por lo tanto una acidosis láctica que les ocasiona la muerte (6).

En diversos estudios realizados en más de 1300 pacientes en diferentes países (Egipto, Malí, Francia y México) a fin de evaluar la eficacia y tolerancia de la nitazoxanida utilizando tanto en adultos como en niños la dosis de 7.5 mg/kg dos veces al día durante 3, 6 y 7 días consecutivos para el tratamiento de helmintiasis (excepto cestodiasis) e infestaciones por protozoarios intra y extra intestinales de difícil pronóstico como los protozoarios del género *Cryptosporidium* sp., se encontró una eficacia superior al 95%².

El producto fue administrado en tabletas de 500 mg o bien tabletas dispersables de 200 mg y suspensión de 100 mg por 5 ml, estas últimas como presentación pediátrica (1,7). En la actualidad se recomienda un tratamiento de tres días a dosis de 75.0 mg/kg

¹ Monografía técnica de la Nitazoxanida protocolo SP650, 5DXNT, Laboratorios Columbia, S.A. de C.V. 1995.

² Monografía técnica de la Nitazoxanida protocolo SP650, 5DXNT, Laboratorios Columbia, S.A. de C.V. 1995.

de peso cada 12 horas para los casos de amebiasis, giardiasis, enterobiasis, ascariasis, trichuriasis, ancylostomiasis e himenolepiasis (1).

A la misma dosis durante seis días la nitazoxanida es efectiva en el tratamiento de fasciolosis. Administrada como dosis única de dos gramos es altamente eficaz en el tratamiento de teniasis (6).

A fin de lograr acceso al mercado farmacéutico humano se ha estudiado también la tolerancia de la nitazoxanida. La molécula de este antiparasitario fue modificada para aumentar su eficacia y disminuir la toxicidad de los nitroimidazoles y los resultados indican que su toxicidad es relativamente baja (12).

En seres humanos los efectos adversos de la nitazoxanida son leves y se presentan con una incidencia del 2% en las poblaciones tratadas. Estos efectos se manifiestan como diarrea, mareo, cefalea, náusea, vómito y debilidad (1,6,7).

De acuerdo a las experiencias acumuladas a la fecha la nitazoxanida tiene una frecuencia menor de efectos secundarios que el metronidazol, tinidazol, albendazol y mebendazol. A dosis terapéuticas no se presenta el efecto disulfiram como fue probado en un estudio realizado con voluntarios sanos (1,7,12).

OBJETIVOS

Determinar la eficacia de la nitazoxanida en la reducción de vermes adultos de los géneros de *Ancylostoma caninum*, *Toxocara canis* y *Dypilidium caninum*, así como la reducción de huevos por gramo de heces de dichos géneros en perros infestados naturalmente, después del tratamiento con nitazoxanida a la dosis de 50, 100, 150 y 200 mg/kg. de peso por vía oral.

HIPÓTESIS

1 - La eficacia de la nitazoxanida a dosis de 50, 100, 150 y 200 mg/kg de peso por vía oral es de 100% contra los géneros adultos de *Ancylostoma caninum*, *Toxocara canis* y *Dypilidium caninum* en perros; considerando que reducen en un 100% la eliminación de huevos de Nematodos, helmintos y protozoarios en las heces de los perros.

2.- La nitazoxanida es 99% eficaz contra adultos y huevos de *Ancylostoma caninum*, *Toxocara canis* y *Dypilidium caninum* en heces de perros infestados naturalmente y tratados por vía oral con el fármaco a dosis de 50, 100, 150 y 200 mg/kg.

MATERIAL Y MÉTODOS

- El trabajo se realizó con perros criollos infestados de manera natural con *Ancylostoma caninum*, *Toxocara canis* y *Dipilidium caninum*. Los perros fueron enviados a la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la UNAM, procedentes del antirrábico de San Juan de Aragón, delegación Iztacalco, D.F.
- Los perros fueron identificados con collares de plástico marcados con números progresivos y colocados en jaulas individuales donde se les alimentó con producto comercial a base de croquetas, así mismo se les dio agua “*ad libitum*”.
- A todos los animales se les tomo una muestra de materia fecal directamente del recto tres días antes del tratamiento y tres días después de esté. Las muestras fueron analizadas a través de las técnicas de flotación y McMaster.
- Se formaron cinco grupos de perros, cuatro grupos fueron tratados con la nitazoxanida a diferentes dosis, y el quinto grupo que no recibió tratamiento se utilizó como grupo control.
- El grupo uno formado por 10 perros, recibió una dosis de 50 mg/kg de peso, el grupo dos con 7 perros se le administró una dosis de 100 mg/kg de peso, el grupo tres con 8 perros fue tratado con una dosis de 150 mg/kg de peso, el grupo cuatro con 10 perros fue dosificado con 200 mg/kg de peso y el grupo cinco con 10 perros no recibió tratamiento.
- Después de la administración del producto se colectaron tres muestras de heces, cada tercer día a cada perro y fueron analizadas con las técnicas de flotación y Mc Master.
- A todos los perros se les aplicó la eutanasia de acuerdo al reglamento establecido por la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia para el uso de animales en investigación, aprobado en la sesión del H. Consejo Técnico del 3 de mayo de 1989.
- Los animales se incidieron por línea media para obtener los intestinos delgado y grueso, ligarlos y trasladarlos al laboratorio, en donde ambos intestinos se lavaron y sus contenidos fueron tamizados para obtener los vermes adultos, los cuales se colectaron en una charola de fondo oscuro y se pusieron en solución salina fisiológica. Finalmente los vermes fueron colocados en lactofenol para que se

aclararan sus estructuras y se procedió a identificarlos en porta y cubreobjetos al microscopio compuesto.

- Se revisó detalladamente la mucosa de los intestinos para obtener los vermes que en ésta habían quedado y para comprobar las lesiones que en éstas produjeron.

- La eficacia del fármaco se valoró mediante las siguientes fórmulas (13):

$$\text{Eficacia del fármaco (EI*)} = \frac{xPAT - xPDT}{xPAT} \cdot 100$$

$$\text{Eficacia del fármaco (EE**) } = \frac{\%PAT - \%PDT}{\%PAT} \cdot 100$$

$$\text{Eficacia del fármaco (EI*)} = \frac{xHAT - xHDT}{xHAT} \cdot 100$$

$$\text{Eficacia del fármaco (EE**) } = \frac{\%HAT - \%HDT}{\%HAT} \cdot 100$$

* Efecto intensidad

** Efecto extensión

PAT = Parásitos antes del tratamiento.

PDT = Parásitos después del tratamiento.

HAT = Huevos antes del tratamiento.

HDT = Huevos después del tratamiento.

- Finalmente los resultados obtenidos a través de las técnicas de flotación, Mc Master, tamizado y el número de vermes colectados a la necropsia fueron procesados mediante un análisis de varianza y pruebas no paramétricas como Kruskal – Wallis (20).

RESULTADOS

Los parásitos adultos reportados en la necropsia en promedio del grupo uno fueron de 5.8 (Figura 5) encontrándose principalmente *Dipylidium caninum*, *Toxocara canis* y *Ancylostoma caninum*, mientras que el grupo dos tuvo en promedio 16 parásitos de los géneros *T.canis* y *A. caninum* (Figura 5). En el grupo tres en promedio se encontraron 5 parásitos adultos de *T.canis* y *A. caninum* (Figura 5) y en el grupo cuatro se obtuvieron en promedio 11.4 de *T.canis* y *A. caninum* (Figura 5). En el grupo testigo 28.3 parásitos adultos de *T.canis* *D. caninum* y *A. caninum* (Figura 5). El grupo que presentó menor número de parásitos adultos fue el grupo tres con un promedio de 5, mientras que el grupo dos fue el que presento mayor número de parásitos, en promedio 16, además que el grupo control así como el grupo uno con una dosificación de 50 mg/kg fueron los únicos que tuvieron parásitos del género *Dipylidium caninum*, no así en los grupos restantes.

La eficiencia del fármaco se valoro con la formulas de efecto intensidad (EI) y el efecto extensión (EE). Se obtuvo que para el grupo uno el EI fue de 16.97 (cuadro 1). Para el grupo 2 el EI fue de 4.7 (cuadro 2). En el grupo 3 se encontró que el EI fue de 63.85 (cuadro 3). Para el grupo 4 el EI fue de 63.56(cuadro 4) (Figura 6).

El EE del grupo uno fue de 0% ya que en el 100% de los intestinos observados se encontraron parásitos adultos. En el grupo dos se encontró un 90% de los intestinos con presencia de vermes por lo que el EE es del 10%. En el grupo tres se observó una mayor actividad del fármaco ya que el EE fue de 50%. Para el grupo cuatro el EE fue de 40% (cuadro 6) (Figura 6).

Cuando se administro el fármaco a dosis de 50 mg/kg se encontraron menos huevos por gramo de heces (hpgh) después de la desparasitación, en promedio 915.7 que antes 1362 hpgh. A una dosis de 100 mg/kg de peso se encontro que antes de la desparasitación habia mas hpgh en promedio 9304 que después en promedio 2937. Al administrar 150 mg/kg se hallaron en promedio 3539 hpgh antes de la desparasitación y

758 hpgh después de la desparasitación. Con la dosis de 200 mg/kg en promedio se contaron 4471 hpgh antes de la desparasitación y 1579 después de la misma (Figura 7).

Para saber si había diferencias estadísticas se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis y se encontro una H corregida de 10.1367 que resultó mayor a 7.815 (χ^2 tabular). Por lo tanto se rechaza la $H_0 A=B=C=D$, es decir sí hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupos antes y después de la desparasitación en cuanto a la cantidad de huevos encontrados.

En cuanto a parásitos adultos encontrados a la necropsia se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis y se obtuvo una H corregida 13.396118 que resultó mayor a 9.488 (χ^2 tabular). Por lo tanto se rechaza la $H_0 A=B=C=D$, es decir sí hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupos; dando como resultados que el grupo que presentó menor cantidad de parásitos adultos fue el tres dosificado a 150 mg/kg.

Con base en estos resultados y el análisis estadístico se puede afirmar que el grupo tres dosificado a 150mg/kg de peso tuvo menor cantidad de huevos por gramo de heces y también menor cantidad de parásitos adultos, lo que demostró la eficacia del fármaco a esa dosis.

DISCUSIÓN

La Nitazoxanida es un fármaco que resultó 100% eficaz en el tratamiento contra parásitos del género de *Dipylidium caninum* y *Taenia pisiformis* (Euzeby).

El presente estudio coincide con Euzeby y col. debido a que se obtuvo una eficacia del 100% contra *Dipylidium caninum* no así para *Taenia pisiformis* debido a que se trabajaron perros infectados naturalmente.

Euzeby encontró que la nitazoxanida en dosis de 75 mg/kg, administrada en forma de microgranulos, no actúa sobre *Dipylidium caninum*; cuando se eleva la dosis a 100 mg/kg, en comprimidos, provoca la expulsión total del parásito entre la cuarta y vigesimacuarta hora (promedio: 8 horas) los estudios indicaron que una dosis única es suficiente.

Esto coincide con los resultados obtenidos ya que en los perros tratados a una dosis única de 100 mg/kg no hubo presencia de *Dipylidium caninum* a la necropsia.

Euzeby reporta para el caso de *Toxocara canis* que la Nitazoxanida administrada en condiciones óptimas no actúa sobre la misma.

En este estudio y sin entrar en detalle del conteo de vermes adultos de *Toxocara canis* encontrados *antemortem* y los encontrados *posmortem* se comprobó lo anteriormente descrito por Euzeby.

En este estudio se encontró que en el grupo uno y dos no se aprecia diferencias estadísticamente significativas, ni valores relevantes para considerar el efecto del fármaco. Sin embargo en el grupo tres y cuatro se aprecia una mediana actividad siendo ligeramente mejor en el grupo tres.

A la dosis de 150 mg/kg se encontraron menos huevos por gramo de heces y menos cantidad de parásitos adultos contraponiéndose a lo reportado por Euzeby ya que él reporta que a mayor dosis existe también mayor efecto del fármaco. Pero esto se explica fácilmente si consideramos que Euzeby utilizó la siguiente posología: de 75 a 250 mg /kg de peso administrados de 1-3 veces. Cuando se aplicaron dos dosis fueron con intervalo de 24 horas cuando se administraron tres dosis: las dos primeras también tuvieron un intervalo de 24 horas pero la tercera se aplicó ocho días después, mientras que en este trabajo se aplicaron dosis bolo de 50, 100, 150 y 200 mg/kg de peso por lo cual al aumentar la dosis del fármaco este resultó agresivo para el tracto gastrointestinal del perro, provocando diarrea con sangrado y vómito expulsándose así parte de la Nitazoxanida lo que seguramente modificó el efecto farmacológico.

Se propone que a través de diferente canales de investigación se logre diseñar una presentación farmacéutica adecuada para los canideos a fin de poder determinar la eficacia de la Nitazoxanida en las parasitosis que estos afectan.

En síntesis, se puede postular a la nitazoxanida como un medicamento con notable eficacia contra Taenias y poca o nula contra nematodos. Resta entonces realizar estudios de dosis/efecto para determinar la dosis mínima 99% eficaz y de preferencia realizar estudios comparativos de eficacia e inocuidad de la nitazoxanida, el prazicuantel

y la niclosamida , a fin de ubicar si este fármaco puede aplicarse junto a un nematodocida para el tratamiento antiparasitario rutinario en perros.

CONCLUSIONES

Se demostró la eficacia clínica de la nitazoxanida al 100% contra *Dipylidium caninum* en perros a una dosis bolo de 150 mg/kg vía oral; se considera importante continuar realizando estudios con la misma, ya que no se obtuvo dicho éxito contra las especies de *Toxocara canis* y *Ancylostoma caninum* posiblemente debido a la forma farmacéutica de la droga. Es importante realizar más trabajos que nos permitan diseñar una presentación farmacéutica de fácil administración, alta eficacia y que disminuya los efectos secundarios de la nitazoxanida como vómito y gastroenteritis hemorrágica.

Figura 1. *Ancylostoma caninum* (21)

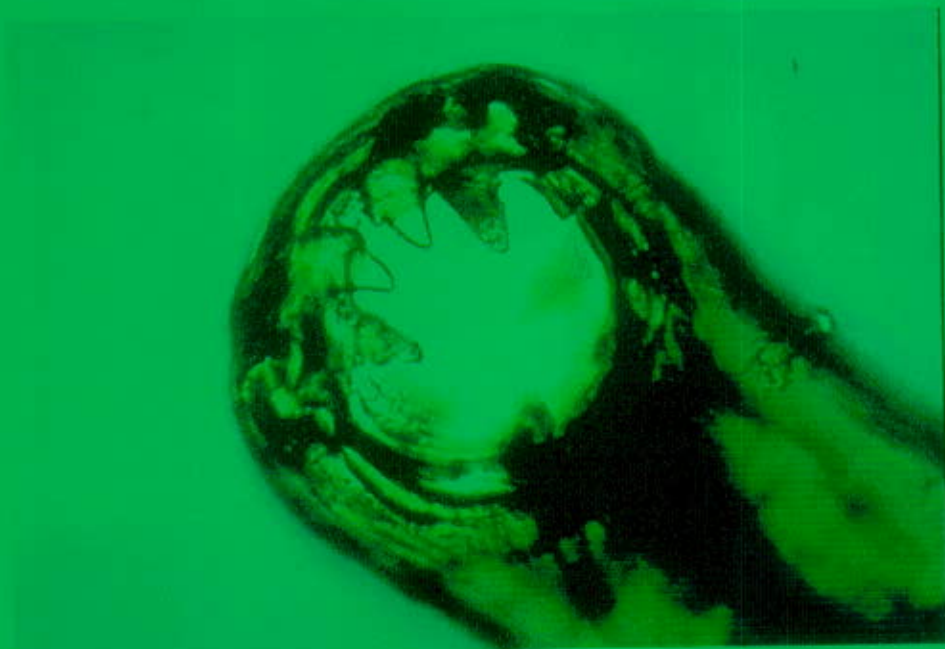


Figura 2. Huevo de *Toxocara canis* (22)

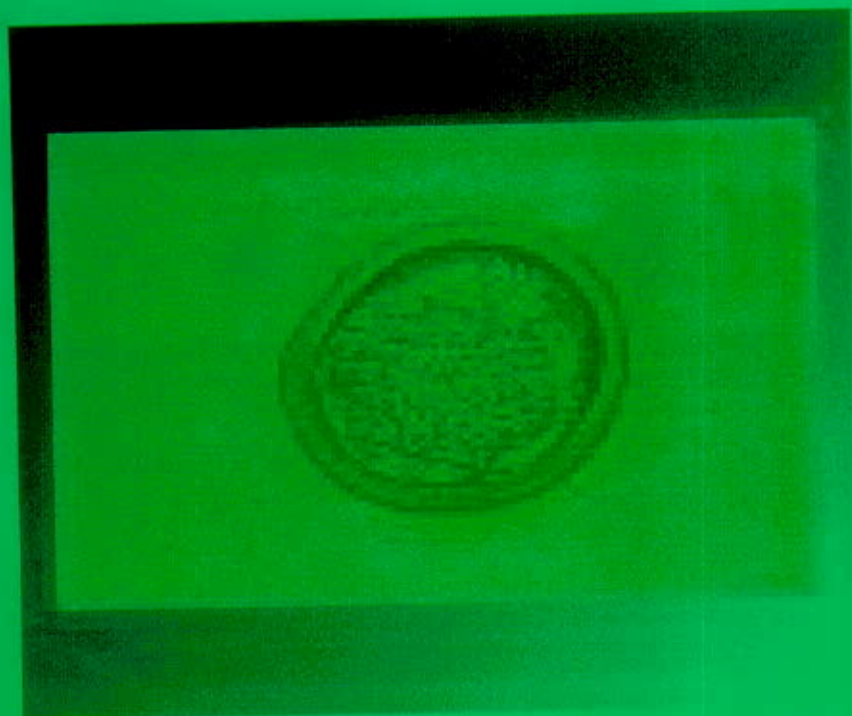
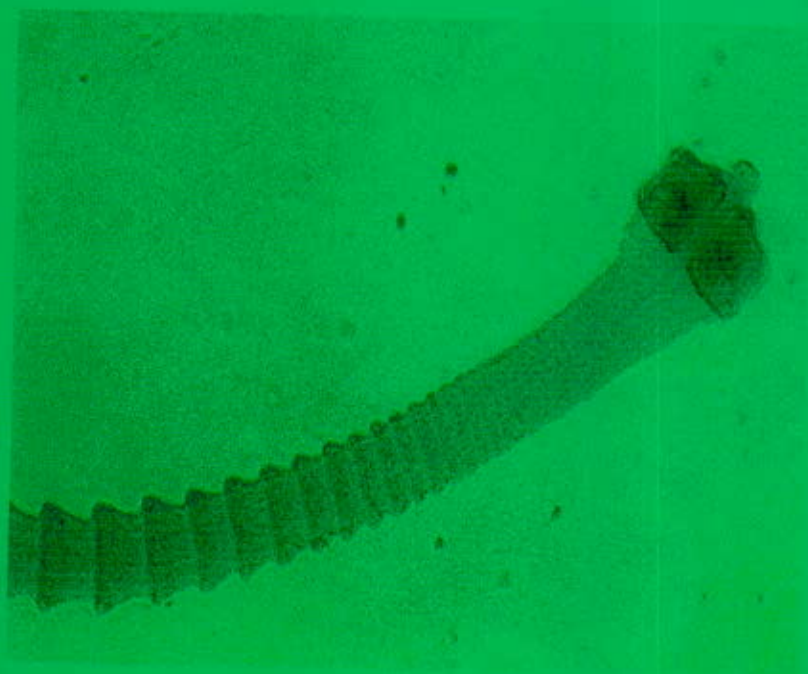


Figura 3. *Dipylidium caninum* (23)

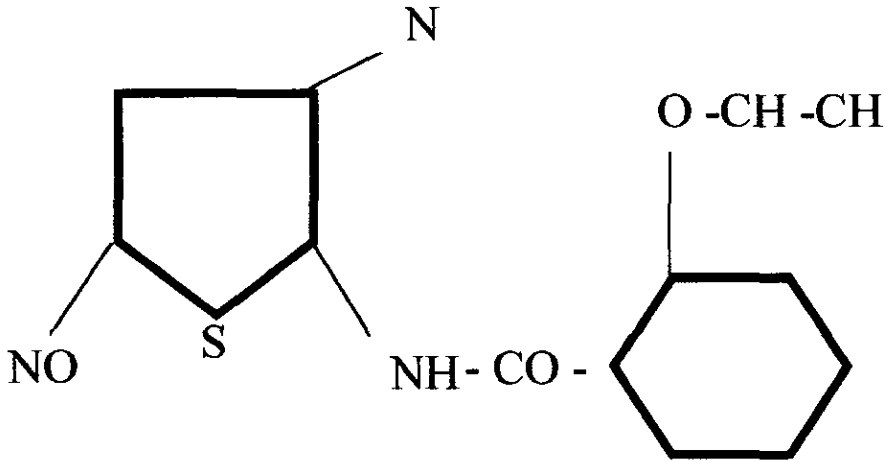


Figura 4. Estructura química de la Nitazoxanida.

Cuadro 1

Grupo No.1 Dosis única de Nitazoxanida 50 mg/Kg

Perros		Necropsia (Parásitos adultos)	Antes desparasitación* (X)	Después desparasitación* (X)	Intensidad del fármaco**
No	Peso (Kg)				
1	15	6	216	216	0
2	15	2	316	300	5.06
3	14	1	400	433	0
4	16	1	416	366	12.01
5	13	6	1550	1433	7.54
6	17	5	1883	1300	30.92
7	10	2	50	50	0
8	16	5	5466	2333	57.31
9	14	2	1016	460	54.72
10	14	28	2316	2266	2.15
	X	5.8	1362.9	915.7	16.97

* Cantidades expresadas en HPGH (Huevos Por Gramo de Heces)

** $\frac{1\text{HpgH} - 2\text{HpgH}}{1\text{HpgH}} \times 100$

1HpgH

Cuadro 2

Grupo No.2 Dosis única de Nitazoxanida 100 mg/Kg

Perros No.	Peso (Kg)	Necropsia (Parásitos adultos)	Antes desparasitación* (X)	Después desparasitación* (X)	Eficacia del fármaco**
1	6	22	39366	1650	95.80
2	15	---	2916	1233	57.71
3	26	22	3200	3116	2.62
4	18	9	4833	1900	60.68
5	20	35	7716	7383	4.32
6	16	18	5066	4450	12.15
7	22	6	2033	833	59.02
	X	16	9304.28	2937.85	41.75

* Cantidades expresadas en HPGH (Huevos Por Gramo de Heces)

** $\frac{1\text{HpgH} - 2\text{HpgH}}{1\text{HpgH}} \times 100$

1HpgH

Cuadro 3

Grupo No.3 Dosis única de Nitazoxanida 150 mg/Kg

Perros	Peso	Necropsia	Antes	Después	Eficacia del fármaco**
No.	(Kg)	(Parásitos adultos)	desparasitación* (X)	desparasitación* (X)	
1	12	---	5050	0	100
2	6	---	5200	0	100
3	11	14	3400	2933	2.75
4	20	---	1400	0	100
5	18	---	7650	0	100
6	18	9	850	783	7.88
7	20	4	1550	800	48.38
8	16	13	3216	1550	51.80
	X	5	3539.5	758.25	63.85

* Cantidades expresadas en HPGH (Huevos Por Gramo de Heces)

** $\frac{1\text{HpgH} - 2\text{HpgH}}{1\text{HpgH}} \times 100$

1HpgH

Cuadro 4

Grupo No.4 Dosis única de Nitazoxanida 200 mg/Kg.

Perros No.	Peso (Kg)	Necropsia (Parásitos adultos)	Antes desparasitación* (X)	Después desparasitación* (X)	Eficacia del fármaco**
1	15	---	2366	133	94.37
2	15	25	7133	5400	24.29
3	14	33	3488	3150	9.69
4	16	8	2233	1050	52.97
5	13	---	316	0	100
6	17	---	1200	0	100
7	10	19	24400	3933	83.88
8	16	---	1183	0	100
9	14	13	1050	783	25.42
10	14	16	1350	750	44.40
	X	11.4	4471	1519	63.50

* Cantidades expresadas en HPGH (Huevos Por Gramo de Heces)

** $\frac{1\text{HpgH} - 2\text{HpgH}}{1\text{HpgH}} \times 100$

1HpgH

Cuadro 5

Grupo Testigo No dosificado

Perros No.	Peso (Kg)	Necropsia (Parásitos adultos)	Antes desparasitación* (X)	Después desparasitación* (X)	Eficacia del fármaco
1	16	15	416	416	0
2	13	16	733	733	0
3	22	23	2033	2033	0
4	19	43	7683	7683	0
5	20	73	15200	15200	0
6	14	27	3200	3200	0
7	11	4	300	300	0
8	6	36	3233	3233	0
9	18	29	4183	4183	0
10	15	17	950	950	0
	X	28.3	3823.1	3823.1	

* Cantidades expresadas en HPGH (Huevos Por Gramo de Heces)

Cuadro 6

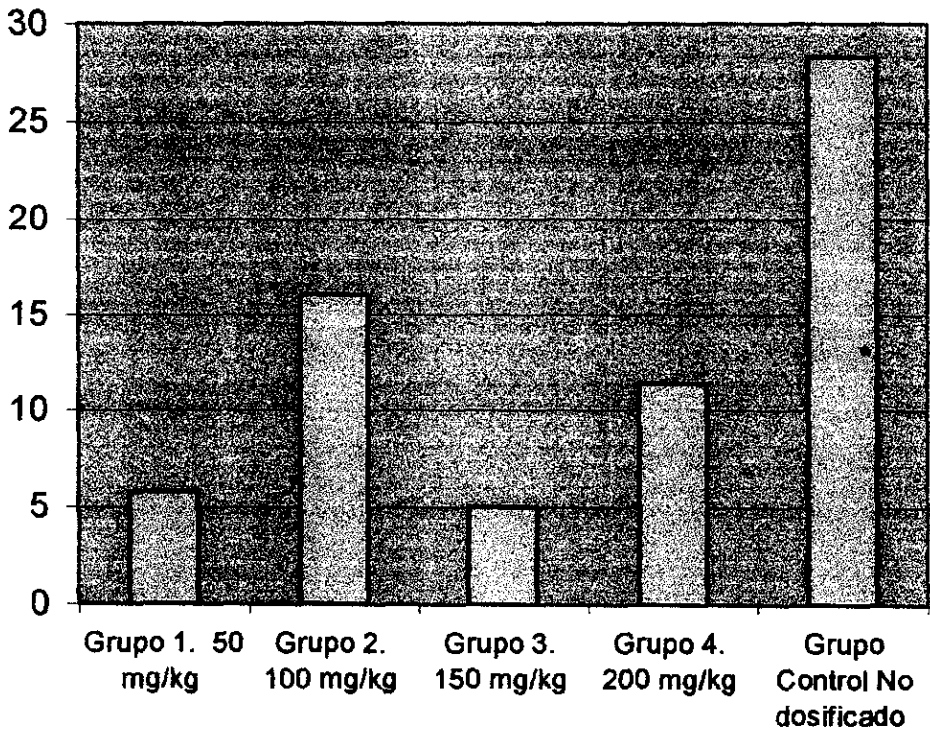
Cuadro del efecto extensión (E.E.) de la Nitazoxanida en los cuatro grupos de estudio.

Grupo	Dosis mg/kg	% Intestinos positivos control	%Intestinos positivos	E.E.(%)
1	50	100	100	0
2	100	100	90	10
3	150	100	50	50
4	200	100	60	40

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

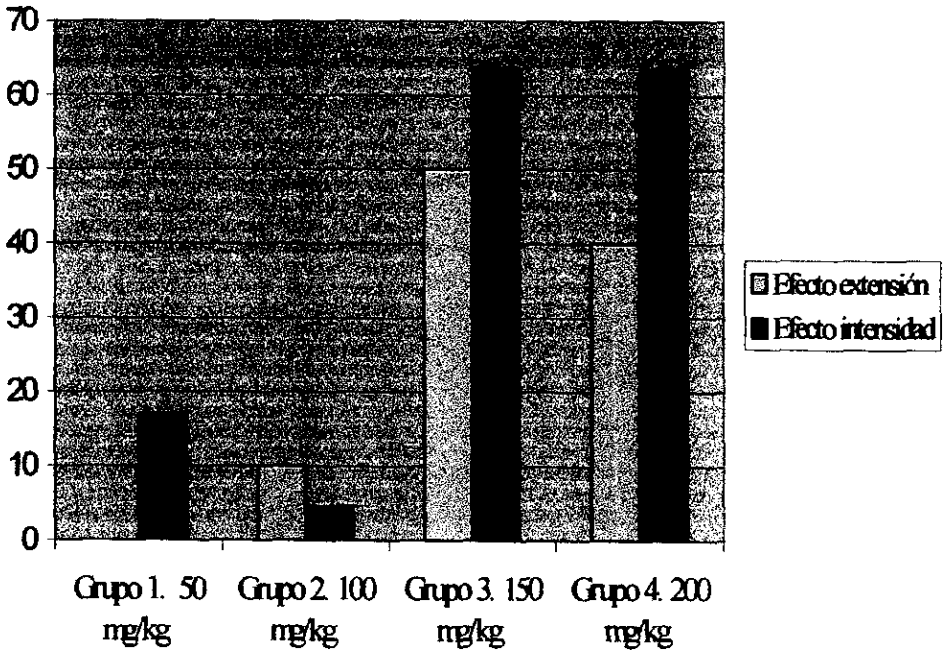
Gráfica 5

Cantidad de parásitos adultos recuperados a la necropsia



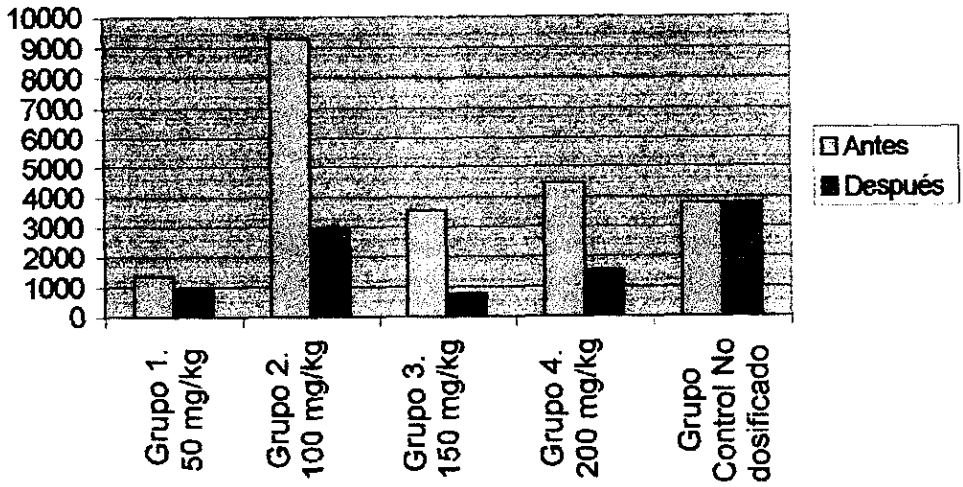
Gráfica 6

Efecto extensión y efecto intensidad de la Nitazoxanida en los diferentes grupos.



Gráfica 7

Cantidad de huevos por gramo de heces (hpgh) encontrados en los grupos antes y después del tratamiento.



LITERATURA CITADA

1. - Abaza H, Doumbo O, El-Zayadi A-Hathoo M, Rizk H, Romero R, Rossingol JF. Phase II, III. Multicenter open clinical studies of nitazoxanide in the treatment of parasitic infections caused by intestinal protozoans, nematodes, cestodes, and liver trematodes. *Am J Trop Hyg* 1995; 240-285.
2. - Acha NP, Szyfres B. Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales, 2a ed. OPS: Washington D.C. 1989. p 120-145.
3. - Aguirre RM. Combinación de mebendazol, niclosamida, inidazol con papaina a diferentes cantidades como tratamiento de amplio espectro contra parasitosis gastrointestinales en caninos (Tesis). México (D.F.): UNAM, 1978.
4. - Anaya GM. Presencia de *Ancylostoma caninum* en perros callejeros procedentes del CENCOCAN Tlalpan D.F. (Tesis). México (D.F.): UNAM, 1992.
5. - Borchert A. Parasitología Veterinaria, 7a ed. Acribia: Zaragoza. 1987. p 144, 656.
6. - Laboratorios Columbia, Div. LANAC. Monografía nitazoxanida. Protocolo SP650, SDXNT. 1995.
7. - Doumbo O, Rossignol JF, Prichard E, Traore H, Dembele M, Diakite M, Traore F, Diallo AD. Nitazoxanide in the treatment in chronic diarrhea in Mali. *Am J Trop Med Hyg (SFP)*. 1995.
8. - Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Zoonosis parasitarias. UNAM: México D.F. 1982. p 78-124.
9. - Flores MC. Estudio de la presencia de helmintos gastrointestinales en caninos y su relación como zoonosis en la Cd. Nezahualcoyotl, Edo. de México (Tesis). México (D.F.): UNAM, 1977.
10. - Jay R, Georgi M, Georgi E. Canine clinical parasitology. Lea & Fabiger: Philadelphia. 1992.
11. - Mercado CJ. Prevalencia de verminosis gastrointestinales en cánidos en el municipio Boca del Río, Veracruz (Tesis). México (D.F.): UNAM, 1983.
12. - Murphy JR, Friedman JC. Preclinical toxicology of nitazoxanide. A new antiparasitic compound. *J Appl Toxicol* 1985; 5.

13. - Powers KG, Wood IB, Eckert J, Gibson T, Smith HJ. World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology guidelines for evaluating the efficacy of anthelmintics. *Vet Parasitol.* 1982; 10: 265-284.
14. - Quiroz RH. Parasitología y enfermedades parasitarias de animales domésticos. Limusa: México D.F.: 1984.
15. - Rossignol JF, Cawir R. New derivatives of 2-benzamido-5-nitrothiazoles. United States Patent.- No 3, 950, 351. April 13, 1976.
16. - Voigt A, Dieter F. Zoonosis. Descripción sinóptica orientativa. Acribia: Zaragoza. 1979. p 96-104.
17. - Zamora GD. Determinación de helmintos gastrointestinales en perros de la unidad habitacional Lomas de Plateros mediante exámenes coproparasitoscópicos (Tesis). México (D.F.): UNAM, 1989.
- 18.- Euzeby J, Promtep S & Rossignol JF. Experimentation des propriétés anthelminthiques de la nitazoxanide chez, le chien, chat et les ovins. *Revue. Méd. Vet.* 1980; 10: 687-697.
- 19.- Sumano LH y Ocampo CL. Farmacología Veterinaria. 2da edición. McGraw-Hill Interamericana; México D.F.: 1997: 284-290
- 20.-Siegel S. Estadística no paramétrica. 9na. edición. Trillas, México D.F.: 1985: 215-224
- 21.-<http://www.cvm.okstate.edu/users/jcfox/htdocs/clinpara/Index.htm>
- 22.- <http://www.cvm.okstate.edu/users/jcfox/htdocs/DISK1/TA1A/PLSring0099.doc>
- 23.- <http://www.primechoice.com/ruclear/rogue.htm>