



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
*CAMPUS 4*

**EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD  
ANTIPARASITARIA DE LA ASOCIACIÓN DE  
FENBENDAZOL, PAMOATO DE PIRANTEL,  
PRACICUANTEL E IVERMECTINA CONTRA LAS  
FASES INMADURAS DE *Toxocara canis* (LARVAS  
DORMANTES) ENQUISTADAS EN RATONES DE LA  
CEPA CD-1**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
**MEDICA VETERINARIA ZOOTECNISTA**  
P R E S E N T A:  
**FERNÁNDEZ ADAME ROSAURA**

ASESOR DE TESIS  
**M. en C. JUAN PABLO MARTÍNEZ LABAT**

CUAUTITLAN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO, 2010



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## INDICE

<b>RESUMEN</b> .....	1
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	3
Clasificación taxonómica.....	3
Epidemiología.....	4
Morfología.....	7
Ciclo biológico.....	9
Patogenia.....	14
Inmunidad.....	15
Signos clínicos.....	18
Lesiones.....	19
Diagnóstico.....	20
Prevención y control.....	21
Tratamiento.....	24
Bencimidazoles.....	24
Fenbendazol.....	26
Albendazol.....	27
Mebendazol.....	28
Oxibendazol.....	28
Probencimidazoles.....	29
Tetrahidropirimidinas.....	29
Pirantel.....	29
Morantel.....	31
Oxantel.....	31
Imidazotiazoles.....	31
Tetramisol.....	31
Levamisol.....	31
Butamisol.....	33
Piperazina.....	33
Nitroscanate.....	35
Lactonas macrocíclicas.....	36
Ivermectina.....	37
Milbemicina.....	40
Doramectina.....	40
Praciquantel.....	40
Zoonosis.....	41
Control en humanos.....	45
<b>OBJETIVOS</b>	
Objetivo General y particular.....	46
<b>MATERIALES</b>	
Material Biológico.....	47
Reactivos y Soluciones.....	47
<b>METODOLOGIA</b>	
Cultivo de huevos.....	49
Inoculación de animales.....	49
Grupos experimentales.....	50

Tratamiento.....	51
Sacrificio.....	51
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>52</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>70</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>76</b>
<b>REFERENCIAS.....</b>	<b>77</b>

## INDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Morfología de la parte anterior de <i>Toxocara canis</i> en microscopía electrónica de barrido donde se observan en el extremo anterior las aletas cervicales y a detalle los tres labios característicos y el orificio bucal.....	8
<b>Figura 2.</b> Hembra y macho de <i>Toxocara canis</i> .....	8
<b>Figura 3.</b> Fase infestante (larva 2) de <i>Toxocara canis</i> .....	9
<b>Figura 4.</b> Ciclo biológico de <i>Toxocara canis</i> .....	13
<b>Figura 5.</b> Huevo de <i>Toxocara canis</i> recién expulsado y huevo larvado.....	20
<b>Figura 6.</b> Molécula alpha-D-ribofuranacil, parte integral de la vitamina B12, que da origen al anillo básico de los bencimidazoles.....	24
<b>Figura 7.</b> Fórmula estructural del Tiabendazol.....	25
<b>Figura 8.</b> Fórmula estructural del Fenbendazol.....	26
<b>Figura 9.</b> Fórmula estructural del Albendazol.....	27
<b>Figura 10.</b> Fórmula estructural del Mebendazol.....	28
<b>Figura 11.</b> Fórmula estructural del Oxibendazol.....	29
<b>Figura 12.</b> Fórmula estructural del Pamoato de pirantel.....	30
<b>Figura 13.</b> Fórmula estructural del Levamisol.....	32
<b>Figura 14.</b> Fórmula estructural de la Piperazina.....	34
<b>Figura 15.</b> Fórmula estructural de la Ivermectina.....	38
<b>Figura 16.</b> Fórmula estructural del Praciquantel.....	41
<b>Figura 17.</b> Sitios anatómicos que pueden ser afectados en el síndrome de larva migrans.....	44
<b>Figura 18.</b> Nematodos adultos de <i>Toxocara canis</i> en intestino de cachorros infestados naturalmente.....	48
<b>Figura 19.</b> En la imagen de la izquierda se presenta la punción que se hace en el primer tercio al nematodo hembra de <i>Toxocara canis</i> , útero expuesto del nematodo para la extracción de huevos.....	48
<b>Figura 20.</b> En la imagen de la derecha se muestra el útero ya expuesto del nematodo <i>Toxocara canis</i> , y en la imagen de la izquierda los huevos recolectados.....	49
<b>Figura 21.</b> Huevos con L <sub>2</sub> de <i>Toxocara canis</i> vistos al microscopio óptico.....	49

<b>Figura 22.</b> Inoculación de L2 de <i>Toxocara canis</i> viables en los animales (ratones) de experimentación.....	50
<b>Figura 23.</b> L2 de <i>Toxocara canis</i> obtenida de la digestión artificial de músculo esquelético.....	52
<b>Figura 24.</b> L2 de <i>Toxocara canis</i> obtenida de la digestión artificial del corazón.....	53
<b>Figura 25.</b> L2 de <i>Toxocara canis</i> obtenida de la digestión artificial del cerebro.....	54
<b>Figura 26.</b> L2 de <i>Toxocara canis</i> obtenida de la digestión artificial de pulmón.....	55
<b>Figura 27.</b> L2 de <i>Toxocara canis</i> obtenida de la digestión artificial de riñón.....	56
<b>Figura 28.</b> L2 de <i>Toxocara canis</i> obtenida de la digestión artificial del hígado.....	57

## INDICE DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1</b> .....	59
<b>Gráfico 2</b> .....	60
<b>Gráfico 3</b> .....	60

## INDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Conteo de L2 de <i>Toxocara canis</i> encontradas por animal y por órgano del primer lote tratado con la suspensión formulada a base de fenbendazol: 15 mg, pamoato de pirantel: 14.5 mg, praziquantel: 5mg, ivermectina: 0.2 mg, vehículo c.b.p. 1 ml, a los 30 días posteriores al primer tratamiento.....	52
<b>Tabla 2.</b> Conteo de L2 de <i>Toxocara canis</i> encontradas por animal y por órgano del segundo lote tratado con la suspensión formulada a base de fenbendazol: 15 mg, pamoato de pirantel: 14.5 mg, praziquantel: 5mg, ivermectina: 0.2 mg, vehículo c.b.p. 1 ml, a los 60 días posteriores al primer tratamiento.....	53
<b>Tabla 3.</b> Conteo de L2 de <i>Toxocara canis</i> encontradas por animal y por órgano del tercer lote tratado con la suspensión formulada a base de fenbendazol: 15 mg, pamoato de pirantel: 14.5 mg, praziquantel: 5mg, ivermectina: 0.2 mg, vehículo c.b.p. 1 ml, a los 90 días posteriores al primer tratamiento.....	54
<b>Tabla 4.</b> Conteo de L2 de <i>Toxocara canis</i> encontradas por animal y por órgano del cuarto lote tratado con la suspensión formulada a base de fenbendazol: 15 mg, pamoato de pirantel: 14.5 mg, praziquantel: 5mg, ivermectina: 0.2 mg, vehículo c.b.p. 1 ml, a los 120 días posteriores al primer tratamiento.....	55
<b>Tabla 5.</b> Conteo de L2 de <i>Toxocara canis</i> encontradas por animal y por órgano del quinto lote tratado con la suspensión formulada a base de fenbendazol: 15 mg, pamoato de pirantel: 14.5 mg, praziquantel: 5mg, ivermectina: 0.2 mg, vehículo c.b.p. 1 ml, a los 150 días posteriores al primer tratamiento.....	56
<b>Tabla 6.</b> Conteo de L2 de <i>Toxocara canis</i> encontradas por animal y por órgano en el lote control positivo, inoculado y no tratado.....	57

<b>Tabla 7.</b> Conteo de L2 de <i>Toxocara canis</i> encontradas por animal y por órgano en el lote control negativo, no inoculado y no tratado.....	58
<b>Tabla 8.</b> Valores promedio y porcentajes de eliminación de L2 de <i>Toxocara canis</i> en los 5 tratamientos comparados con el lote control positivo.....	58
<b>Tabla 9.</b> Valores totales de L2 de <i>Toxocara canis</i> encontradas en los 6 órganos de los ratones blancos en el primer lote tratado con la suspensión formulada a base de fenbendazol: 15 mg, pamoato de pirantel: 14.5 mg, praziquantel: 5mg, ivermectina: 0.2 mg, vehículo c.b.p. 1 ml, a los 30 días post inoculación.....	61
<b>Tabla 10.</b> Tabla de ANOVA con los resultados obtenidos del primer lote tratado.....	61
<b>Tabla 11.</b> Valores totales de L2 de <i>Toxocara canis</i> encontradas en los 6 órganos de los ratones blancos en el segundo lote tratado con la suspensión formulada a base de fenbendazol: 15 mg, pamoato de pirantel: 14.5 mg, praziquantel: 5mg, ivermectina: 0.2 mg, vehículo c.b.p. 1 ml, a los 60 días post inoculación.....	62
<b>Tabla 12.</b> Tabla de ANOVA con los resultados obtenidos del segundo lote tratado.....	62
<b>Tabla 13.</b> Valores totales de L2 de <i>Toxocara canis</i> encontradas en los 6 órganos de los ratones blancos en el tercer lote tratado con la suspensión formulada a base de fenbendazol: 15 mg, pamoato de pirantel: 14.5 mg, praziquantel: 5mg, ivermectina: 0.2 mg, vehículo c.b.p. 1 ml, a los 90 días post inoculación.....	63
<b>Tabla 14.</b> Tabla de ANOVA con los resultados obtenidos del tercer lote tratado.....	63
<b>Tabla 15.</b> Valores totales de L2 de <i>Toxocara canis</i> encontradas en los 6 órganos de los ratones blancos en el cuarto lote tratado con la suspensión formulada a base de fenbendazol: 15 mg, pamoato de pirantel: 14.5 mg, praziquantel: 5mg, ivermectina: 0.2 mg, vehículo c.b.p. 1 ml, a los 120 días post inoculación.....	64
<b>Tabla 16.</b> Tabla de ANOVA con los resultados obtenidos del cuarto lote tratado.....	64
<b>Tabla 17.</b> Valores totales de L2 de <i>Toxocara canis</i> encontradas en los 6 órganos de los ratones blancos en el quinto lote tratado con la suspensión formulada a base de fenbendazol: 15 mg, pamoato de pirantel: 14.5 mg, praziquantel: 5mg, ivermectina: 0.2 mg, vehículo c.b.p. 1 ml, a los 150 días post inoculación.....	65
<b>Tabla 18.</b> Tabla de ANOVA con los resultados obtenidos del quinto lote tratado.....	65
<b>Tabla 19.</b> Valores totales de L2 de <i>Toxocara canis</i> encontradas en los 6 órganos de los ratones blancos en el lote control positivo, inoculado y no tratado.....	66
<b>Tabla 20.</b> Tabla de ANOVA con los resultados obtenidos del lote control positivo, inoculado y no tratado.....	66
<b>Tabla 21.</b> Valores totales de L2 de <i>Toxocara canis</i> encontradas en los cinco lotes tratados de los ratones blancos.....	67
<b>Tabla 22.</b> Tabla de ANOVA de los resultados obtenidos de los promedios de los cinco lotes tratados, resultando que las variantes si son significativas.....	67
<b>Tabla 23.</b> Valores totales de larvas de <i>Toxocara canis</i> encontradas en los cinco lotes tratados y el lote control de los ratones blancos.....	68
<b>Tabla 24.</b> Tabla de ANOVA de los resultados obtenidos de los promedios de los cinco lotes tratados y el lote control, resultando que las variantes si son significativas.....	68
<b>Tabla 25.</b> Prueba de Tukey de los cinco lotes tratados con Iverkan más el lote control inoculado y no tratado, mostrando que si existe diferencia significativa entre éstos.....	69

## RESUMEN

El presente trabajo tuvo como objetivo contribuir al estudio de la actividad antiparasitaria de fármacos para la eliminación de larvas enquistadas del nematodo *Toxocara canis*, y de esta manera establecer estrategias que permitan prevenir la infección trasplacentaria y lactogénica causada por este parásito, evaluando la actividad antiparasitaria de una suspensión formulada a base de: fenbendazol: 15 mg, pamoato de pirantel: 14.5 mg, praziquantel: 5mg, ivermectina: 0.2 mg, vehículo c.b.p. 1 ml, y de esta manera determinar su eficacia en la reducción de larvas presentes en el cuerpo de los animales usados como modelo biológico, infectados experimentalmente.

Para lograr esto se utilizaron 70 ratones blancos machos adultos de la cepa CD-1, la cual se eligió en base a la susceptibilidad mostrada al parásito citada en trabajos anteriores. Se formaron 7 lotes de 10 ratones cada uno, a 6 de estos lotes se les inocularon 500 huevos larvados viables de *Toxocara canis* por medio de una sonda para alimentación de prematuros tipo Foley. El lote restante se utilizó como grupo control no inoculado, el segundo lote fue inoculado y no tratado y los otros cinco lotes inoculados fueron tratados a los 30, 60, 90, 120 y 150 días post-inoculación con el producto comercial. El primer lote de animales inoculado y tratado fue sacrificado por desnucamiento 30 días posteriores al primer tratamiento, y se disecó para extraer el cerebro, hígado, pulmones, riñón, corazón y 1 gramo de músculo esquelético del muslo izquierdo, para someterlos a digestión artificial y posteriormente revisar el sedimento obtenido al microscopio óptico y cuantificar las larvas presentes en los tejidos; el siguiente lote se sacrificó 60 días después del primer tratamiento, otros a los 90, 120 y 150 días. Los lotes control tanto no inoculado como inoculado y no tratado fueron sacrificados el día 60 para usarse como referente contra el grupo inoculado y sometido a un tratamiento.

Los datos obtenidos en cuanto al conteo total de larvas encontradas se agruparon y se sometieron a un análisis de varianza (ANOVA) para determinar si existía diferencia estadística entre el lote control inoculado y no tratado y los lotes de ratones blancos tratados para determinar el nivel de eficacia de la suspensión, encontrando diferencia significativa entre los tratamientos y el grupo control, en tanto que en el primer tratamiento hecho a los 30 días se redujo un 29.77%, en el segundo tratamiento realizado a los 60 días se redujo un 48.36% de larvas, en el tercer tratamiento realizado a los 90 días se redujo un 58.86% de larvas, en el cuarto tratamiento realizado a los 120 días se redujo un 74.52% de larvas y en el quinto tratamiento realizado a los 150 días se redujo hasta un 83.64% de larvas. Lo cual indica que la aplicación de esta formulación

si produce una reducción de la cantidad de larvas en el cuerpo de los animales infectados.



## INTRODUCCIÓN

Los animales domésticos, particularmente los perros y gatos, juegan un papel importante en la sociedad. Son importantes compañeros en muchas familias, contribuyendo en el desarrollo físico, social y emocional de los niños y el bienestar de los dueños (en particular personas ancianas). Sin embargo pueden ser afectados por diversos tipos de nematodos gastrointestinales, con formas de desarrollo y mecanismos patogénicos, que varían considerablemente. Los más frecuentes son *Toxocara canis*, *Toxocara cati*, y *Toxascaris leonina*; seguidos de *Ancylostoma caninum*, *Trichuris vulpis*, *Uncinaria stenocephala* y con menor frecuencia *Strongyloides stercoralis*, *Spirocerca lupi* y *Ollulanus tricuspis* <sup>(7.)</sup>

*Toxocara canis*, es un parásito que se encuentra distribuido por todo el mundo, tiene alta incidencia, patogenicidad e importancia como problema de salud pública, ya que es la más importante zoonosis parasitaria de transmisión indirecta, aunque la prevalencia de la infección humana está poco estudiada en México, los signos clínicos son inespecíficos y el diagnóstico es de difícil confirmación en el laboratorio; además de afectar al perro se ha encontrado en otros cánidos salvajes como zorros, lobos, coyotes, chacales, además de otros animales considerados hospederos paraténicos como: bovinos, ovinos, cerdos, pollos, ratas, ratones, cuyos y humanos, en los que están presentes larvas enquistadas en vísceras y tejido muscular <sup>(7,15,21.)</sup>

## CLASIFICACIÓN TAXONÓMICA DE *Toxocara canis*

Dominio: *Eukaryota*

Reino: *Animalia*

Subreino: *Bilateria*

Rama: *Protostomia*

Infrareino: *Ecdysozoa*

Superphylum: *Aschelminthes*

Phylum: *Nemathelminthes*

Clase: *Secernentea*

Subclase: *Rhabditia*

Orden: *Ascaridida*

Suborden: *Ascaridina*

Superfamilia: *Ascaridoidea*

Familia: *Toxocaridae*

Género: *Toxocara*

Especie: *canis* <sup>(29.)</sup>

Las larvas de *Toxocara canis* afectan diversos órganos tanto en perros como en humanos, gran parte de las infestaciones por *Toxocara canis* son asintomáticas, pero las larvas pueden migrar y producir granulomas en hígado, pulmones, cerebro, ojos y ganglios, cuyo número estará en proporción directa al número de huevos larvados infestantes ingeridos. Existen varias formas clínicas en la toxocariosis humana: el síndrome de *larva migrans visceral* (SLMV), el síndrome de *larva migrans ocular* y la toxocariosis encubierta, el primero puede incluir fiebre, tos y manifestaciones asmáticas, dolor abdominal, hepatomegalia, esplenomegalia, pérdida de peso, de apetito, anorexia y malestar en general en los pacientes que la padecen, siendo los niños de entre 1 y 5 años los más afectados debido a que están más expuestos a ingerir huevos de *Toxocara* por sus hábitos de juego o comer tierra <sup>(14)</sup>

## **EPIDEMIOLOGÍA**

La toxocariosis es una zoonosis ampliamente propagada por el perro y otros cánidos, por su alta incidencia, patogenicidad e importancia como problema de salud pública ya que produce una alta morbilidad. Numerosos análisis dan tasas de positividad que van desde el 5% al 80%; estos resultados dependen de la edad, procedencia de los animales, condiciones higiénico-sanitarias e incluso de las diferencias en los procedimientos de diagnóstico <sup>(7, 14, 21.)</sup>

El perro es un animal doméstico con estrecho contacto con humanos y otros animales, la carencia de diagnóstico o tratamiento favorece la transmisión al hombre resultando en un problema de salud pública. En nuestro país se han realizado análisis que prueban que *Toxocara canis* es el parásito más común en perros menores de 6 meses. Sin embargo, su incidencia no se conoce con exactitud, puesto que los reportes varían entre 15% y 100%, tan sólo en el D.F. De cualquier manera, la contaminación del suelo con heces de perro, especialmente en áreas recreativas como parques, campos de juego, jardines e incluso las casas, constituye un enorme riesgo de infección parasitaria en el humano, ya que los principales factores de riesgo son la geofagia, los malos hábitos alimenticios y el estrecho contacto con cachorros; esta zoonosis se produce en el hombre por la ingesta accidental de huevos larvados de *Toxocara canis* diseminados en el suelo. En la Ciudad de México algunos autores han determinado la presencia y frecuencia de *Toxocara canis*, Ríos (1964) tras examinar muestras de heces depositadas en los parques públicos y zonas de juego el porcentaje de contaminación del suelo con este parásito fue del 9.8%. De la Mora (1973) determina que el porcentaje es del 16.2%, Hinojosa (1973)

notificó que era del 30%, Vargas (1974) tras analizar muestras de heces depositadas en el suelo determinó que la contaminación era del 15% (7,18, 22, 33, 52 )

Por otro lado el síndrome de *larva migrans ocular* (SLMO) es la forma más grave de la enfermedad, comienza con alteraciones visuales generalmente unilaterales e indoloras aunque en ocasiones puede presentarse en forma bilateral causando disminución progresiva de la visión y/o pérdida repentina de la misma, presentándose como estrabismo, endoftalmitis crónica, granuloma retiniano, uveítis, desprendimiento de la retina y retinitis periférica, por lo que puede haber pérdida de la agudeza visual. Este tipo de afección puede ser confundido con un retinoblastoma. Generalmente no genera síntomas sistémicos, pero pueden encontrarse lesiones granulomatosas. En los exámenes de laboratorio no se verifica la eosinofilia ni el aumento de gammaglobulinas en suero (24,45,51.)

Las larvas somáticas liberadas por las perras son la principal fuente de infestación para los cachorros, además las hembras de *Toxocara canis* son enormemente prolíficas, pues pueden liberar hasta 200,000 huevos por día, de modo que en los estudios coproparasitoscópicos de cachorros son habituales las eliminaciones de varios miles de huevos por gramo de heces, los cuales resisten bien en las condiciones del medio y muchos desinfectantes de uso común. Solo los cachorros menores de seis meses alojan al parásito adulto, en tanto que los perros adultos almacenan larvas enquistadas en su cuerpo (vísceras y musculatura). Los animales que pasan el periodo crítico de la infección se recuperan por completo y expulsan los parásitos de su intestino en los primeros seis meses de vida (2,7,19,53.)

Los huevos larvados contaminan el alimento de los propios cánidos y los de una serie de hospederos paraténicos incluyendo al hombre el cual sufre la infestación y el desarrollo larvario (21.)

La prevalencia de *Toxocara canis* en los perros es muy alta debido, sobre todo, a la eficacia de la transmisión prenatal, por lo que la mayoría de los cachorros recién nacidos lo presentan. Se desconoce el factor que en relación con la edad detiene la migración larvaria. Es necesario que se inicie la gestación para que las larvas tisulares pasen la barrera placentaria y se instalen en hígado y pulmón del feto para llegar al estado adulto en el cachorro. Lo mismo ocurre durante la lactación que favorece la migración larvaria, por lo que se considera que hay influencia hormonal, situación que se logra experimentalmente aplicando prolactina, hidrocortisona y oxitocina (21.)

Los perros mayores de 6 meses suelen tener menos gusanos adultos en el intestino que los cachorros, en los que son muy frecuentes, particularmente en criaderos en los que las condiciones favorecen la contaminación ambiental con huevos del parásito. A pesar de que se ha apuntado cierta resistencia relacionada con la edad de los perros previa infestación por *Toxocara canis*, se tiene constancia de que estos no desarrollan inmunidad protectora y que pueden contribuir de modo significativo a la contaminación del medio con los huevos del parásito <sup>(7.)</sup>

La infección del perro con *T. canis* puede adquirirse también por la ingestión de huevos infectivos presentes en el suelo, y / o por la ingestión de larvas presentes en los tejidos de hospederos paraténicos (canibalismo o depredación) <sup>(5, 18, 19, 27, 48, 56, 57.)</sup>

La fuente de infección de *T. canis* para el hombre son los perros infectados, además de otros cánidos silvestres. Las fases infectantes (larvas 2 pasivas) están en el suelo contaminado. El mecanismo de transmisión es la ingestión de estos huevos mediante los alimentos, el agua o las manos contaminadas; se ha identificado en la Ciudad de México su presencia en vegetales destinados a consumo humano: 1.9% en las zanahorias y 6.5% en los rábanos analizados. También se debe considerar el contacto directo con perros, ya que se ha documentado que en sus pelos pueden permanecer adheridos los huevos viables <sup>(2, 4, 5, 18, 19, 39, 52, 54.)</sup>

La infección del hombre es generalmente individual, no se difunde de humano a humano, sino siempre por medio del suelo contaminado con heces de perro. En México, están documentados tanto la LMV como la LMO, no obstante, está subestimada y subdiagnosticada <sup>(2, 5, 39.)</sup>

Por lo tanto el principal riesgo referido para la infección de los humanos lo constituye como ya se dijo anteriormente la presencia de huevos larvados en el suelo debido a la contaminación con heces de perro. Además, debido a la acción de las lluvias, los vientos y otros factores mecánicos (roedores, aves e insectos como la mosca doméstica), es posible que los huevos se transporten a lugares distantes y alcancen grandes concentraciones en algunos puntos. Unos miligramos de tierra recogida de la superficie de estos sitios puede contener centenares de huevos infectantes <sup>(2, 5, 18, 27, 21, 27, 38, 46, 47, 51, 54.)</sup>

La geofagia o pica es un antecedente común en casos de toxocariasis, por lo que se considera un factor de riesgo importante para la infección. Los niños son los más expuestos a ser infectados porque tienen un contacto más estrecho con los perros, frecuentan parques públicos, campos de juego o aceras fuertemente contaminadas con

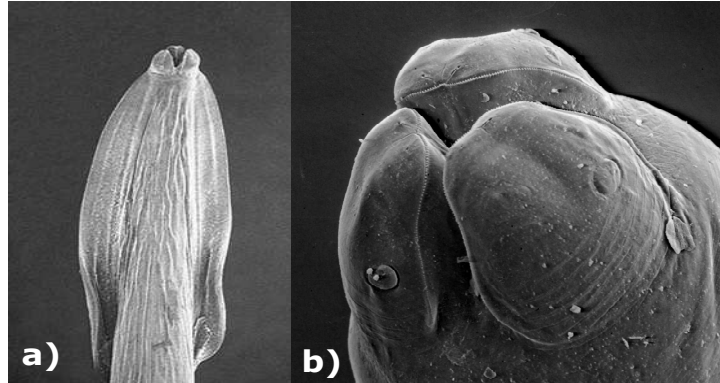
heces de perro y se llevan tierra, manos y diferentes objetos contaminados a la boca, facilitando la ingestión de los huevos del parásito, la gran resistencia de éstos a los factores físicos y químicos tiene gran importancia en la contaminación del suelo y en su papel como fuente de infección, dicha resistencia radica en la estructura de la cáscara del huevo que consta de varias capas que condiciona una fuerte resistencia frente a las agresiones del medio exterior, toleran perfectamente el frío y en condiciones óptimas de humedad (75 – 85%), temperatura (15 – 35 °C) y oxígeno, pueden mantenerse viables durante meses e incluso años, por otro lado la luz solar intensa, la desecación y las temperaturas superiores destruyen los huevos en pocos minutos. Otros grupos de alto riesgo son los criadores de perros, los veterinarios y las personas inmunocomprometidas, debido a la gran difusión y alta prevalencia de *Toxocara canis*, el gran número de huevos que éstos eliminan y la resistencia de los mismos. En todos los casos, la mayoría de las infecciones presentan antecedentes de deficiente saneamiento ambiental en las viviendas y mala higiene personal (2, 4, 5, 11, 18, 19, 27, 37, 39, 48, 50, 54.)

Aunque sólo algunos pacientes llegan a morir, no es una causa frecuente de muerte en humanos, sin embargo, causa pérdidas económicas debido a la morbilidad, además de reducción de productividad, sobre todo cuando la presentación es de forma ocular, ya que la presencia de la larva en el ojo puede causar disminución progresiva de la visión y su pérdida repentina. El estrabismo es frecuente, la afección es unilateral y en general no provoca síntomas sistémicos ni eosinofilia. La lesión granulomatosa es única y esta ubicada cerca del disco óptico y de la mácula. Las endoftalmias por larvas de *Toxocara canis* se han confundido muchas veces con retinoblastomas y han determinado la extirpación del globo ocular afectado. En vista de la dificultad de basar el diagnóstico en los signos clínicos o en la evidencia de las larvas, cobran especial importancia las pruebas inmunobiológicas, las cuales representan gastos asociados con el diagnóstico y tratamiento. (2, 4, 11, 22, 18, 42, 45, 51.)

## **MORFOLOGÍA**

Son nematodos relativamente grandes, blanquecinos que presentan un sistema reticular superficial de crestas y nervaduras cuya cutícula posee finas estriaciones transversales, en su extremo anterior poseen tres labios bien desarrollados en cuyo centro se abre el orificio oral que suelen presentar rebordes dentígeros finos y alas cervicales estrechas y lanceoladas que le dan aspecto de punta de flecha, el extremo posterior es romo en las

hembras y digitiforme en los machos con dos espículas desarrolladas, un esófago cilíndrico de aproximadamente 5 mm y músculos corporales celomarios; los labios tienen carnosidades que forman dos claros lóbulos laterales separados por un profundo seno y un lóbulo intermedio simple. (7, 14,18, 22,21, 24, 26.)



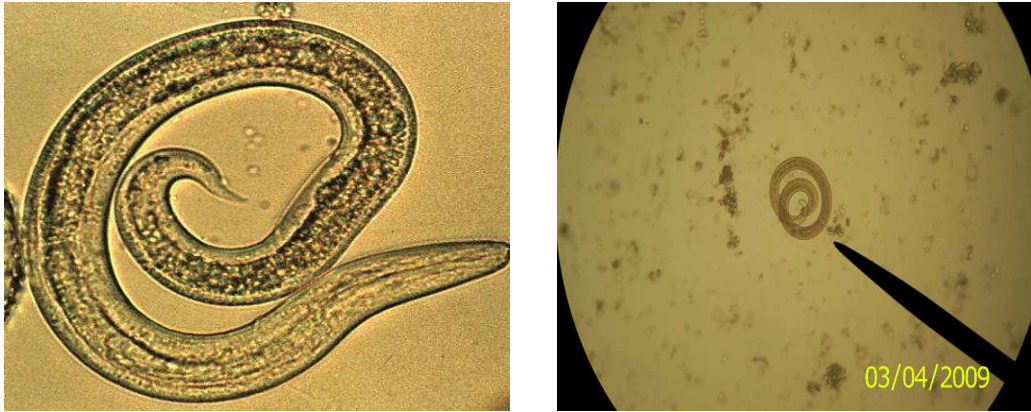
**Figura 1. a)** Morfología de la parte anterior de *Toxocara canis*. **b)** Detalle de labios y orificio oral (55.)

El cuerpo está curvado ventralmente en la región anterior. Como en la mayoría de los nematodos los ejemplares adultos presentan sexos separados, el macho maduro mide entre 4 - 10 cm de largo, su cola tiene un fino apéndice terminal y alas caudales; en el extremo posterior se observan de 20-30 papilas preanales, cinco postanales y un estrechamiento terminal en forma de apéndice, las espículas tienen 0.75-0.95 mm de longitud, son ligeramente desiguales y no tienen gubernáculo. Las hembras miden de 6 – 18 cm siendo más grandes que los machos, su vulva se encuentra situada entre la quinta y sexta partes anteriores del cuerpo del verme. (7, 14,18, 22,21, 24, 26)

Las larvas de *T. canis* miden aproximadamente 0,4  $\mu$ m de longitud por 0,015-0,021 de diámetro y son fácilmente distinguibles de las de otras especies. En el medio externo siempre se encuentran en el interior de los huevos (34,35,36.)



**Figura 2.** Macho y hembra de *T. canis* adultos (59.)



**Figura 3.** Larva dos de *T. canis* (31, Fernández)

### **CICLO BIOLÓGICO**

El ciclo de vida de *Toxocara canis* es más complejo que el de otros nematodos ya que presenta diferentes mecanismos de infección a sus distintos hospederos. La forma básica es típicamente ascaridoidea. La manera en que el parásito continúa o completa su ciclo biológico dependerá de la edad, el sexo, estado fisiológico y la historia previa de la infección del hospedador (4,7, 11, 18,19,24,37,43 51.)

El ciclo biológico de *Toxocara canis* tiene cuatro posibilidades de infección: directa, mediante la ingestión de huevos embrionados; placentaria o prenatal; galactógena, y a través de la ingestión de hospedadores paraténicos (roedores, aves, algunos invertebrados, etc.). La fase infectante es la larva dos (L<sub>2</sub>), que permanece dentro del huevo, después de la primera muda, tras su ingestión por el hospedador paraténico las L<sub>2</sub> se encapsulan y permanecen infectantes en los tejidos. Los cachorros son los principales diseminadores de huevos por las heces. Desde las 3 semanas de nacidos hasta los 3 meses de edad estos eliminan huevos en elevada cantidad existiendo información de casos donde se han encontrado eliminaciones de hasta 15 000 huevos por gramo de heces (7, 24,43.)

En presencia de oxígeno y condiciones favorables de humedad (75-85%) y temperatura (15-35 °C), los huevos sin embrionar depositados en el suelo se desarrollan hasta llegar al estadio infectivo de L-2 después de 2-4 semanas de su eliminación por las heces. Las larvas que se encuentran en el interior se mantienen infectivas durante varios meses debido a que están protegidas por la cubierta proteica del huevo. Tras ser ingeridos por el perro, los huevos eclosionan en el intestino delgado y liberan las L-2, que penetran en

la mucosa del duodeno; la conducta migratoria esta determinada por edad, sexo, estado reproductivo e infestaciones previas. (4, 7,11, 18, 51, 57.)

En los cachorros menores de tres meses, las larvas pasan por vía linfática o sanguínea, a ganglios linfáticos o al hígado en donde algunas quedan retenidas a causa de lesiones inflamatorias tisulares, otras continúan hacia pulmones a través de la circulación, pasando por las venas hepáticas y cava posterior, el corazón derecho y la arteria pulmonar (7, 18, 20, 21, 24, 26, 45.)

La L<sub>2</sub> representa el estadio infectante que tras su llegada a los pulmones, puede seguir dos vías; la migración traqueodigestiva, que sucede generalmente en cachorros menores de 6 semanas, en la cual la larva muda a Larva 3 y comienza a ascender por el árbol bronquial para ser deglutida con las secreciones traqueobronquiales y pasar al aparato digestivo donde se convierte en Larva 4, el desarrollo continúa en el estómago y finaliza en el intestino delgado, muda a Larva 5, y alcanza el estado adulto a las 3-5 semanas, el macho y la hembra copulan y por consiguiente se da la eliminación de huevos en las heces (1, 7, 21, 24.)

En los perros de más de 6 semanas de edad, la mayor parte de las L<sub>2</sub> que llegan a los pulmones, ya no pasan a la luz alveolar, sino que continúan en la circulación a través de las venas pulmonares y son distribuidas por el organismo (migración somática); Las larvas invaden los pulmones, hígado, riñones, útero, glándulas mamarias, músculo esquelético, etc, permaneciendo en ellos en un estado de dormancia durante meses o años, sin proseguir su desarrollo, con este comportamiento la larva es rodeada por un granuloma eosinofílico en músculo esquelético o en los otros órganos. Esta migración cobra más importancia con la edad del perro, también tiene lugar cuando el hombre y otros hospedadores no habituales se infectan con *Toxocara canis*. (1, 7, 21.)

Normalmente en perros mayores de un año no se desarrolla el parásito adulto, debido, probablemente, a algún tipo de resistencia ligada a la edad; sin embargo, pueden hallarse en casos de deficiencia inmunitaria o ingestión de hospederos paraténicos (46.)

En las perras a partir del día 40-42 de gestación, factores hormonales inducen la activación y migración de las larvas somáticas que hasta entonces permanecían en reposo, las cuales van hacia la placenta y glándulas mamarias, la migración de las L<sub>2</sub> puede ser estimulada por la hormona prolactina; el pico máximo de esta hormona ocurre en el último trimestre de la gestación (induciendo la infestación fetal); lo que justificaría la alta frecuencia de la infección transplacentaria de los cachorros. No todas



las larvas se movilizan en cada gestación, sino que algunas permanecen para experimentar el proceso en gestaciones posteriores (7, 21, 24, 45.)

Cuando las L<sub>2</sub> alcanzan el hígado del feto, sufren una muda, transformándose en larvas del tercer estado, las cuales, al producirse el nacimiento del cachorro aparecen en los pulmones. La muda al cuarto estado se produce durante esta primera semana, cuando las larvas están en los pulmones o posteriormente, en el estómago, hacia el fin de la segunda semana, presentan un rápido crecimiento, y las formas adultas pueden encontrarse al final de la tercera semana, si bien su número se incrementa durante las infestaciones prenatales varía entre los 23 y los 40 días después del nacimiento (24.)

También se producen infestaciones neonatales de los cachorros desde la madre a través de la ruta transmamaria, ya que la eliminación de las larvas por la leche se inicia inmediatamente después del parto, alcanza el máximo en la segunda semana y luego decrece paulatinamente, así que en el momento en que los cachorros se alimentan, las larvas pasan a través de la leche materna (calostro) a los animales jóvenes directamente al intestino originando gusanos adultos (20.)

De esta forma se tiene que el mecanismo principal de infección de los perros por *Toxocara canis* es el transplacentario y en segundo término, el transmamario. Entre el 95.5% y el 98.5% de los ascáridos intestinales los adquieren los cachorros por vía placentaria (20.)

El periodo de prepatencia es variable dependiendo de la vía de transmisión. En las infecciones prenatales o mediante la ingestión de hospedadores paraténicos y huevos con larvas; La eliminación de huevos a través de las heces puede cesar o disminuir notablemente debido a la eliminación espontánea de la población de nematodos adultos, entre los 6 y 8 meses de edad; En las perras que están criando, pueden reactivarse infestaciones latentes para ocurrir una migración traqueal y un posterior desarrollo en el intestino de una porción de las larvas reactivadas, o por sus hábitos coprófagos, ya que ingieren heces de los cachorros que pueden contener larvas o preadultos (15, 20.)

Por otra parte, es posible la intervención de hospederos paraténicos que faciliten la consecución del ciclo biológico, por ejemplo: ratas, ratones, cuyos, conejos, ovinos, caprinos, bovinos, pollos, palomas, cerdos, y otros mamíferos, entre ellos el hombre, en donde dan lugar a *larva migrans visceralis*. Todos esos hospederos actúan como transportadores. La supervivencia de las larvas somáticas se prolonga largo tiempo (3 a 6 meses o más). Cuando perros y zorras ingieren tejidos que contienen la L<sub>2</sub> ésta se

libera en el intestino y atraviesa la luz intestinal migrando vía sanguínea al hígado y de ahí al corazón y a los pulmones de donde retorna a torrente sanguíneo redistribuyéndose a varios tejidos como ya se ha mencionado, asentándose principalmente en tejido muscular y nervioso. Aunque no tienen crecimiento, diferenciación morfológica ni pueden completar su ciclo biológico, mantienen un metabolismo activo y se pueden mantener viables e infectivas durante un periodo indefinido que pueden alcanzar hasta 9 años sin ser destruidos por la respuesta inmune, hasta la intervención (depredación) por el hospedero definitivo. En este último caso no existe la migración somática en el cánido, sino que siguen la ruta traqueal y alcanzan el estado adulto en el intestino del nuevo hospedero. En esta fase de arresto larvario -también llamada “dormancia”- el hombre presenta un cuadro clínico donde los órganos más afectados son: hígado, pulmones, cerebro y ojos<sup>(4, 12, 18, 28, 29, 33, 36, 46, 53.)</sup>

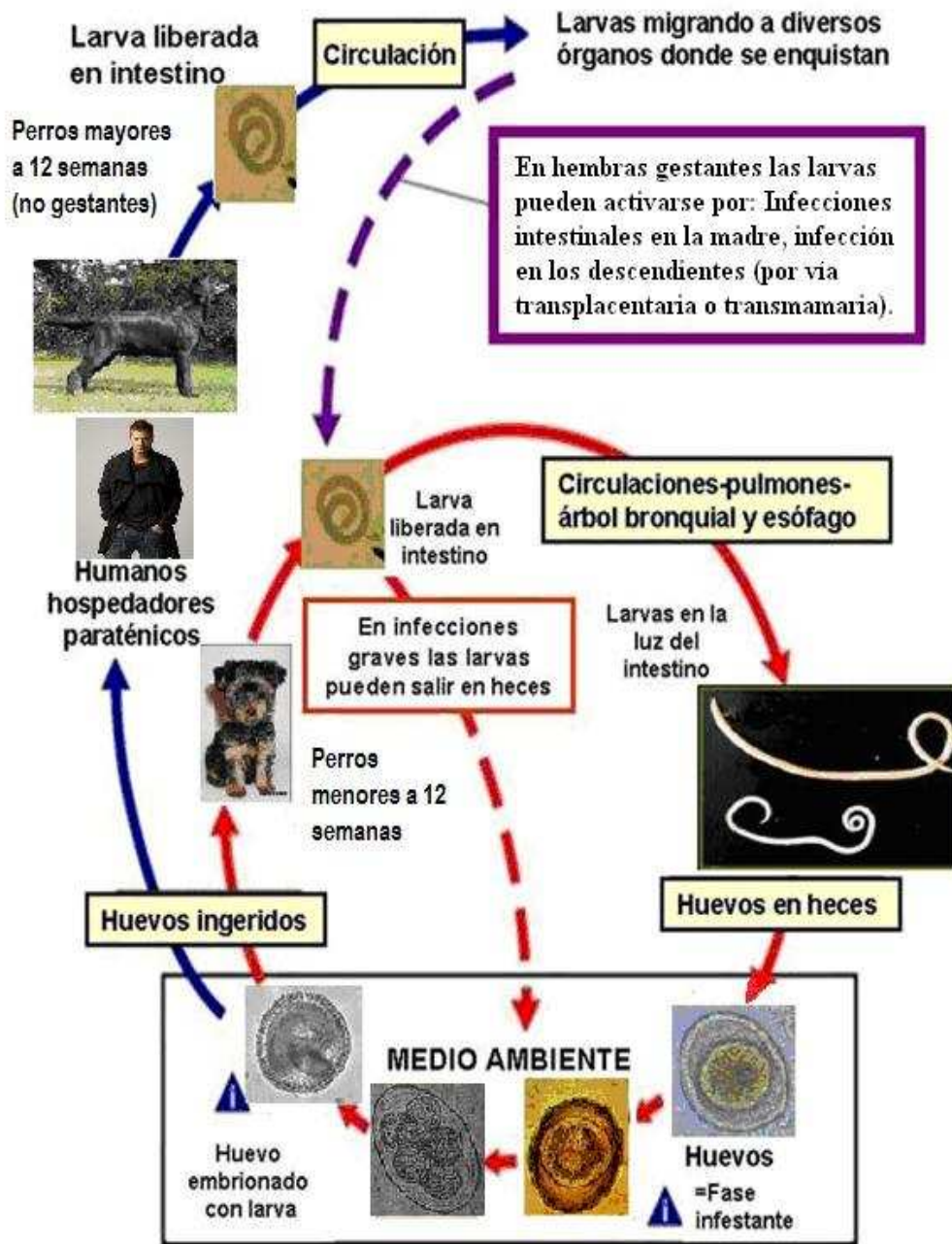


Figura 4. CICLO BIOLÓGICO DE *Toxocara canis* <sup>(55.)</sup>

## **PATOGENIA**

Las alteraciones son causadas principalmente por la migración larvaria y a su localización en diferentes órganos y tejidos, ejerciendo acción traumática acompañada de la mecánica obstructiva a su paso por la pared intestinal, hígado, pulmones, con ruptura de capilares y alvéolos provocando en éstas lesiones con hemorragias e inflamación (7,18, 20,21,24,26.)

Las migraciones realizadas por las larvas corresponden a la gastro-entero-hepato-cardio-neumo-gastro-entérica o entero-neumo-somática, esto en reinfestaciones y animales adultos (7, 20.)

Las larvas ejercen acción traumática en su recorrido al pasar por diferentes tejidos como son, pared intestinal, parénquima hepático y pulmonar provocando ruptura de capilares y alvéolos. En forma paralela ejercen acción expoliatriz que en este caso es hematófaga, histófaga y de líquidos tisulares, concomitante a esta ocurre la acción mecánica obstructiva, que dependiendo de la cantidad a nivel pulmonar y hepático puede ser manifiesto o no. La eliminación de mudas, líquido de mudas, secreciones y excreciones, ejercen acción antigénica que puede, por una parte, generar una respuesta inmune positiva y, por otra, ocasionar efectos anafilácticos y alérgicos (7, 18, 20, 21, 24,26.)

Las larvas de *Toxocara canis* en la placenta y en el feto a nivel de hígado, pulmón y cerebro ejercen acciones mecánicas, expoliatriz, traumática, tóxica y antigénica (20, 21.)

El daño ocasionado en el intestino delgado por las formas juveniles y los adultos de *Toxocara canis* es por la acción mecánica obstructiva, que dependiendo de la cantidad, interfieren notablemente con el paso de los alimentos, alterando la digestión y absorción (20, 21.)

Otras veces invaden el conducto colédoco y canales biliares y producen éstasis biliar, provocando por una parte mala digestión debido a la deficiente cantidad de bilis que pasa al intestino, y, por otra, congestión biliar a nivel hepático. Estos nematodos son quimòfagos por su localización intestinal y se alimentan principalmente de su contenido, sin embargo esta acción expoliatriz es selectiva ya que utiliza grandes cantidades de vitamina C y otros nutrientes como carbohidratos, proteínas y lípidos. Esta acción es una competencia por los elementos nutritivos del hospedero, que producen desnutrición (7, 20, 26.)

Por otro lado la acción irritativa que provocan sobre la pared intestinal interfiere con una adecuada digestión, además algunos productos de secreción y excreción alteran el

contenido intestinal provocando mala digestión y problemas de intoxicación al ser absorbidos (7, 20.)

En cachorros con infección prenatal intensa, la acción de las larvas de *Toxocara canis* a su paso por el hígado y pulmones provocan neumonía que en ocasiones trae consigo edema pulmonar y puede provocar muertes que suelen presentarse entre las 1 – 3 semanas de vida. Las infecciones intestinales masivas producen enteritis catarral y ocasionalmente oclusión y perforación intestinal, así como invasión de los conductos biliar y pancreático (46.)

En el hombre las L<sub>2</sub> se enquistan produciendo antígenos de secreción-excreción los cuales dan origen a graves eventos inmunológicos dentro del hospedero que se asocian a la producción de IgE y citocinas que se traducen en procesos de hipersensibilidad que afectan las vísceras desencadenando una inflamación de inicio y crónica después (46.)

## **INMUNIDAD**

La capacidad de estos parásitos para sobrevivir en los tejidos del hospedero, pese a las reacciones generadas por el mismo, es un factor importante en el proceso de adaptación de éstos a sus hospederos. Las larvas producen macromoléculas de naturaleza glucoproteica de diferentes pesos moleculares, a las cuales se les conoce como antígenos de secreción y excreción (TES [Secretory excretory of *Toxocara*]), son producidas en las glándulas esofágicas del parásito que se abren en la luz del esófago y vierten su contenido por la boca, creando una barrera protectora sobre el cuerpo del nematodo que lo aísla del hospedero. Los TES son depositados temporalmente en la superficie cuticular (la epicutícula) del gusano pero su unión con la misma es fácil de romper al reaccionar con los anticuerpos y granulocitos del hospedero, durante la interacción éstos se desprenden, constituyendo un excelente mecanismo de evasión de la respuesta inmune del parásito (39.)

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

modo los efectos de la respuesta inmune del hospedero se desvían, haciéndolos ineficientes. La presencia de estos compuestos en la superficie del cuerpo de los nemátodos puede considerarse una condición mimética en primer término, que se complementa con su renovación constante derivada de su desprendimiento<sup>(39.)</sup>

El TES 32 esta ubicado en el eje externo de la epicutícula de las larvas, se ha sugerido que puede servir como un elemento que permite extender las mucinas en la superficie del nematodo, participando de esta manera en el proceso de morfogénesis de la cubierta de los parásitos. Mimetiza con las proteínas que forman parte del sistema inmune de los hospederos o compite con las selectinas de superficie de las células del hospedero, son factores solubles que pueden resultar más efectivos por esa propiedad, lo cual puede dar como resultado el bloqueo de la adhesión de los leucocitos a las paredes vasculares, para prevenir las primeras etapas del proceso de infiltración tisular, característico de la respuesta inflamatoria la exposición continua del hospedero a grandes y constantes cantidades de antígenos secretores y excretos induce un fenómeno de autoinmunidad a nivel muscular que origina una miositis crónica, proceso asociado al desarrollo de autoanticuerpos contra las fibras musculares<sup>(39.)</sup>

Los TES activan inespecíficamente a los linfocitos B, induciendo la producción policlonal de inmunoglobulina G (IgG) e inmunoglobulina E (IgE). Se ha planteado que los TES funcionan como potentes mitógenos de los linfocitos B, esta activación no específica produce grandes cantidades de anticuerpos inespecíficos<sup>(39.)</sup>

También se ha encontrado que estos productos son capaces de neutralizar algunos de los componentes del complemento y a los anticuerpos IgG que podrían ser importantes en la destrucción de las larvas<sup>(39.)</sup>

**La participación de los eosinofilos en la toxocariosis:** En las zonas de migración de las larvas, principalmente en hígado, la respuesta inflamatoria, es mediada por los linfocitos T2 CD4+ tipo 2 (Th2) al producir citocinas (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-3), estos productos son importantes para la producción de anticuerpos y tienen actividad represora, aunque las respuestas mediadas por linfocitos T1 CD4+ Th1, pueden ser reguladas de forma cruzada por las citocinas producidas por las células Th2 que actualmente se ha observado, son también producidas por otras células<sup>(39.)</sup>

La IL-4, induce una respuesta policlonal por IgE e IgG asociada a los linfocitos B (estímulo mitogénico) que contribuye a una mastocitosis, estos responden a la unión de

antígeno por anticuerpos IgE de superficie, reclutando y activando basófilos y eosinófilos, que se asocian a una respuesta inflamatoria al producirse su degranulación, además induce a los macrófagos a producir la IL-1, que estimula a los linfocitos B y a los eosinófilos pero colateralmente deprime a las células Th1, produciendo grandes cantidades de anticuerpos no específicos, que pueden cubrir los determinantes antigénicos en los parásitos distrayendo la respuesta inmune. La IL-6 se asocia con la respuesta de fase aguda, contribuye al incremento policlonal en gammaglobulinas por inducción de diferenciación de células B a células plasmáticas. La IL-5 estimula la producción de eosinófilos, siendo un factor quimiotáctico, promueve su diferenciación, degranulación, producción elevada de superóxidos y citotoxicidad dependiente de anticuerpos, además prolonga su supervivencia requiriéndose muy pequeñas cantidades de esta citosina para inducir la eosinofilia<sup>(39.)</sup>

Los eosinófilos, son células con diferenciación terminal, son la mayor fuente de las cuatro distintas proteínas catiónicas: la neurtoxina derivada del eosinófilo, la proteína catiónica eosinofílica, la peroxidasa eosinofílica y la proteína básica mayor, éstas, juegan un papel importante en la defensa del hospedero contra helmintos, en condiciones normales, tienen un receptor de baja afinidad para IgE y ya activados expresan uno de alta afinidad para IgE asociado a la defensa contra parásitos<sup>(39.)</sup>

Por medio de sus receptores de IgE, los eosinófilos se unen a parásitos opsonizados por IgE, activándose y liberando los mediadores tóxicos, la peroxidasa eosinofílica y la proteína básica mayor de los eosinófilos también producen un incremento de oxígeno tóxico y leucotrienos, son capaces de producir citocinas como factor de crecimiento tumoral beta (TGFβ) (que promueve la producción de colágena y el desarrollo de fibrosis), inducir la producción de IL-5, IL-3 y GM-CSF que favorece la supervivencia de estas células, C-C quimiosina RANTES y eotaxina que son quimioatrayentes y potentes activadores de los eosinófilos<sup>(39.)</sup>

Esta infestación, induce un incremento policlonal inespecífico en la IgE (10 a 15 veces la normal), las IgE específicas para los helmintos, aparecen al final del incremento definitivo de estas<sup>(39.)</sup>

La respuesta de IgE en enfermedades alérgicas, esta restringida a unos pocos alérgenos, la respuesta de IgE en helmintiasis, es hacia un amplio rango de antígenos parasitarios por lo que se puede diferenciar con claridad una condición alérgica, de la respuesta inmune contra algunos helmintos<sup>(39.)</sup>

## SIGNOS CLÍNICOS

Las infecciones moderadas normalmente no cursan con manifestaciones apreciables en la fase de migración intraorgánica. Los signos clínicos se presentan principalmente en cachorros y animales jóvenes. Los primeros signos en cachorros por la migración de las larvas en pulmones son de tipo respiratorio y se manifiestan con tos, descargas nasales y aumento en la frecuencia respiratoria, paralelamente se observan alteraciones digestivas que se manifiestan con emisión de heces blandas a veces diarreicas y con frecuencia se acompañan de abundante mucosidad y sangre, el abdomen se encuentra muy distendido con reacción dolorosa a la palpación, en ocasiones hay eliminación de nematodos con los vómitos o de forma espontánea con las heces<sup>(7,21,26.)</sup>

El cuadro crónico en cachorros corresponde a una condición progresiva de desnutrición a pesar de tener buena alimentación, adelgazan y a veces están raquíuticos por la carencia de vitamina D, presentando además pelo hirsuto; algunas veces presentan diarrea intermitente. Pueden presentar signos de neumonía enseguida del nacimiento debido a la invasión pulmonar de un gran número de larvas. En algunos casos se pueden presentar manifestaciones nerviosas o signos de tipo neurológico debido a las larvas erráticas en el sistema nervioso central, consistentes en convulsiones de duración limitada. Excepcionalmente puede producirse obstrucción intestinal y perforación por exceso de parásitos y el paso de estos y el contenido intestinal hacia la cavidad abdominal ocasionando peritonitis, generalmente mortal<sup>(2,7,15,19 21,51.)</sup>

En casos de infestación prenatal masiva hay gran cantidad de gusanos en intestino y estómago alterando la digestión y provocando problemas con vómito acompañado de gusanos; otras veces hay diarrea, con la consecuente deshidratación y el pelo de ciertas partes del cuerpo contiene rastros de las heces diarreicas. Algunas veces los cachorros sufren de neumonía por aspiración del vómito, siendo generalmente mortal<sup>(46.)</sup>

La mayoría de las muertes de perros infestados por *T. canis* tiene lugar durante la fase pulmonar. Aunque mantienen un gran número de larvas en sus tejidos, no parecen sufrir de LMV; muestran estos síntomas sólo en casos de una infección primaria anterior débil y, por tanto, insuficiente inmunidad; también es posible la aparición de la enfermedad en situaciones de estrés y a consecuencia de otras infecciones. Si existe inmunización, las larvas mueren en la pared intestinal<sup>(2, 4, 7, 18, 19,21,26.)</sup>

El examen hematológico de animales infestados revela un conteo reducido de eritrocitos, marcada eosinofilia, incremento en la concentración de globulinas, bajos niveles de albúmina y niveles elevados de transaminasas séricas<sup>(15, 51.)</sup>



En tanto que las infecciones en humanos son asintomáticas. La forma clínica de la enfermedad, denominada *larva migrans visceral* (LMV), puede incluir mal estar en general, fiebre, problemas respiratorios como tos, dificultad para respirar y problemas de obstrucción de flujo de aire que puede semejar un cuadro clínico de asma, eosinofilia, hepatomegalia, esplenomegalia, dolor abdominal, pérdida de peso, anorexia en los pacientes que la padecen <sup>(5, 13, 27, 33, 35, 39, 42, 45.)</sup>

Pueden presentarse algunas manifestaciones dermatológicas como erupciones pruriginosas, urticaria, edema y elevada sensibilidad en nódulos linfoides del tronco y de extremidades inferiores, lo anterior se debe a la hipersensibilidad y son signos característicos de alguna infección.

## **LESIONES**

Las lesiones se pueden estudiar al analizar primero las producidas por las larvas y posteriormente las que ocasionan los adultos <sup>(46.)</sup>

Por lo que la migración de las larvas da lugar a lesiones hemorrágicas en hígado, pulmón, riñón, tejido muscular y cerebro causando inflamación focal, inicialmente hemorrágica y posteriormente de carácter granulomatoso-eosinofílico. Los cachorros con infestación prenatal o antes de los tres meses, pueden mostrar sobre todo neumonía, con marcados focos inflamatorios a través de los pulmones con exudado <sup>(7,21, 20.)</sup>

Las formas juveniles y los adultos en el intestino dan lugar a una enteritis catarral con zonas de engrosamiento en la capa muscular y exudado, algunas veces hay perforación intestinal y peritonitis, sobre todo en cachorros. Es evidente el estado de desnutrición presentando el abdomen abultado, mucosas pálidas y gran cantidad de vermes en el intestino delgado, pueden presentar neumonía con marcados focos inflamatorios y exudado en los pulmones <sup>(21, 20.)</sup>

Su presencia en hígado ocasiona hemorragias severas tanto en el parénquima como en la cápsula de la víscera, seguida de una respuesta inflamatoria que rodea las zonas lesionadas y se caracteriza por mantenerse durante largo tiempo después de que los organismos han desaparecido. Las partes lesionadas pierden por un lapso muy prolongado su capacidad para participar en los procesos metabólicos propios de la víscera, además de presentar un cierto grado de colangitis con estasis biliar por obstrucción, que se refleja en una mala digestión. Esta obstrucción también produce inflamación por la liberación activa de antígenos de excreción y secreción que pueden provocar anafilaxia como resultado de la respuesta inmunológica <sup>(18, 19,20,21, 39, 51.)</sup>

La presentación ocular incluye estrabismo, endoftalmitis granulomatosa que puede tornarse crónica, granuloma retiniano, fibrosis de las bandas de tracción, retinitis periférica, uveítis, deformación o desprendimiento de la retina infiltración de células inflamatorias en el humor vítreo, panuveítis, lesiones hemorrágicas y neuroretinitis como secuela de la migración de la larva en retina, por lo que puede haber pérdida de la agudeza visual <sup>(38,45.)</sup>

## DIAGNÓSTICO

Se puede hacer a través de una buena anamnesis e historia clínica, así como un detallado reconocimiento físico lo cual nos permite realizar un diagnóstico presuntivo adecuado el cual se puede confirmar mediante estudios coprológicos <sup>(2,4,18.)</sup>

Mediante la demostración e identificación microscópica de los huevos en las heces se puede establecer el diagnóstico específico, facilitándose por medio de concentración con soluciones hipertónicas <sup>(2,4,18.)</sup>

Los huevos son subsféricos miden de 85 a 95 por 75-90  $\mu\text{m}$  de diámetro, formados por varias capas concéntricas de una cubierta proteica muy gruesa y rugosa. Su coloración es marrón oscuro, contienen un cigoto no segmentado que ocupa la totalidad de la cavidad interna en el momento de la puesta. Presentan depresiones en la cáscara y no están embrionados cuando se depositan. Si se obtienen directamente de las hembras grávidas por histerectomía presentarán coloración blanquecina. <sup>(2,4,18,51)</sup>



**Figura 5.** Huevo de *Toxocara canis* y Huevo larvado de *Toxocara canis* <sup>(40.)</sup>  
Visto a 10X Visto a 40X

Los síntomas pulmonares son las manifestaciones clínicas que nos ayudan al diagnóstico, por lo tanto cuando se presentan signos pulmonares en la segunda semana después del nacimiento que afectan a la camada completa, con frecuencia los cachorros eliminan nematodos de forma espontánea con el vómito o con las heces. A la necropsia y mediante la observación de las lesiones hepáticas, pulmonares o renales, junto con la demostración directa de los nematodos en el intestino delgado, confirman el diagnóstico (7, 20, 26, 34.)

El hallazgo de laboratorio más significativo es la eosinofilia intensa, que coincide con la fase de migración larvaria y que fácilmente supera el 50% en la primera semana de vida (7.)

Tanto en humanos como en perros, la técnica serológica más utilizada actualmente es un ensayo inmunoenzimático (ELISA) que utiliza como antígeno los productos de excreción–secreción de larvas L<sub>2</sub> que se obtienen manteniéndolas en un medio de cultivo libre de proteínas. En cuanto a la sensibilidad, hay que tener en cuenta la respuesta inmune del hospedero <sup>(14.)</sup>

El método de diagnóstico confirmatorio es la técnica Western blot, donde se observan siete bandas polipeptídicas que se dividen en bandas de elevado peso molecular (200, 147, 132 kDa) y de bajo peso molecular (24, 28, 30, 35 kDa). Los autores consideran a las bandas polipeptídicas de bajo peso molecular específicas para el diagnóstico de la toxocariasis y las de elevado peso molecular como responsables de la reactividad cruzada con otro parásito como *Ascaris*, *Strongyloides*, *Trichinella*, *Fasciola*, ascaridiosis, etc <sup>(14.)</sup>

A pesar de todas las técnicas empleadas, el diagnóstico de esta enfermedad es problemático, pero el mismo se puede mejorar empleando antígenos purificados que aumenten la sensibilidad y especificidad de las reacciones serológicas <sup>(14.)</sup>

## **PREVENCIÓN Y CONTROL**

El control de estos nematodos en principio son las medidas de higiene, pero hay que considerar la infestación prenatal, de tal manera que el tratamiento antihelmíntico se recomienda en la hembra gestante a fin de evitar la contaminación del suelo y la de los cachorros antes de los 15 días de nacidos. Las medidas de prevención se dificultan ya que los perros tienen acceso a lugares donde es factible el desarrollo de huevos como son parques y otros lugares públicos de esparcimiento, así como prados y pisos de tierra con cierto grado de humedad y contaminación fecal. El ambiente físico juega un papel

crucial en el mantenimiento y distribución de los huevos de *Toxocara*, sin embargo este aspecto generalmente no se toma mucho en cuenta<sup>(45.)</sup>

Por otro lado, el desarrollo de un programa de control efectivo requiere que este tema sea conocido detalladamente. Los huevos infectivos de todas las especies de ascáridos pueden permanecer viables en el medio exterior desde meses hasta años bajo condiciones óptimas debido a la gran resistencia de su cubierta externa. Esta capa celular permite a los huevos resistir altas variaciones de temperatura y varios grados de humedad. Las estrategias futuras para reducir el número de huevos infectantes en el suelo deben enfocarse a encontrar una vía novedosa para abrir brecha en su capa externa que protege a la larva del ambiente externo. Los huevos incluidos en el aglomerado fecal son distribuidos por la lluvia y el viento. Las lombrices de tierra y los mamíferos pequeños tienen un importante papel dispersando los huevos a partir de la fuente. Las lombrices de tierra descargan una gran cantidad de suelo procesado (parcialmente digerido) hacia la superficie de la tierra, desde profundidades tan grandes como 75 cm. Los mamíferos pequeños (perros, gatos, ardillas), juegan un papel similar al de las lombrices de tierra en la dispersión de huevos embrionados a pesar de ser menos eficientes<sup>(45.)</sup>

Las aves que se alimentan primariamente en la tierra (palomas, gorriones) pueden servir como hospedadores de transporte llevando los huevos de *Toxocara* de lugar a lugar en sus patas o en el pico, así pueden ser responsables de depositar los huevos en lugares distantes de la fuente. En pollos infectados con huevos larvados de *T. canis* se recuperaron L<sub>2</sub> de los tejidos hepático y pulmonar lo que alerta sobre otra vía para la propagación de la toxocariosis<sup>(45.)</sup>

Las especies de dípteros *Chrysomia megacephala* y *Musca domestica* entre otras, son capaces de transportar huevos de parásitos, incluyendo los de *Toxocara*, en su intestino o en su superficie<sup>(45.)</sup>

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

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

La medida principal de control de la toxocariosis consiste en el tratamiento de los

perros infectados, las perras gestantes, así como detectar las infecciones prenatales o transmamarias y darles seguimiento, poniendo especial interés al tratamiento de cachorros y madres que deberá ser al mismo tiempo, para que de esta forma se reduzca la contaminación medioambiental con huevos del parásito. Evitar en lo posible que los perros salgan a parques, jardines públicos o áreas verdes de esparcimiento, además, es necesario eliminar las deyecciones caninas, con limpieza frecuente y a fondo para eliminar los huevos. Se puede hacer uso de desinfectantes para una mejor limpieza en patios o pisos, por otro lado la acción directa de los rayos solares y en condiciones de desecación se inactivan los huevos fácilmente, así como también si se flamea el suelo directamente <sup>(7, 18, 20, 21, 24, 26, 45.)</sup>

La desparasitación periódica de animales con propietario dependerá del colectivo que se contemple. El veterinario habrá de vigilar el cumplimiento de medidas sanitarias en los centros de control canino, criaderos, tiendas de perros y gatos y en animales que viven individualmente o en grupos en domicilios particulares <sup>(34.)</sup>

Todas las medidas preventivas referentes a los alojamientos, utensilios, higiene y alimentación deberán ir pensadas para evitar el contagio <sup>(45.)</sup>

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

- Que los cachorros se desparasiten entre los 7 y 14 días después del nacimiento, con repetición mensual hasta la edad de 3 meses, y cada 2-3 meses hasta cumplir el año.
- Los adultos se desparasiten 2 a 4 veces al año (cada 3 o 6 meses) dependiendo del nivel de riesgo.
- Las hembras gestantes se desparasitarán 10-15 días antes de la fecha prevista del parto e inmediatamente después <sup>(45.)</sup>

Es imprescindible que cada programa específico de desparasitación sea dirigido en cuanto a producto, dosis, y pauta de administración por un veterinario clínico, que es el único profesional que puede garantizar que este acto se haga sin riesgo para las personas ni para el propio animal <sup>(34.)</sup>

La educación sanitaria de la población, que incluye a dueños de perros, gatos y personas que aparentemente no tienen ninguna relación con estos animales, es fundamental. Es

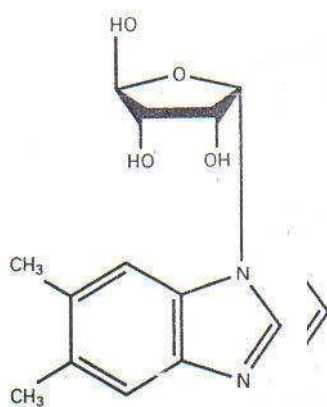
importante insistir en aspectos epidemiológicos que repercuten en la prevención de la enfermedad. La educación debe ir dirigida de forma muy especial a padres, profesores y niños y, de especial manera a los dueños de los perros, que son los que, junto a las autoridades, pueden reducir al máximo la incidencia de LMV <sup>(34.)</sup>

## **TRATAMIENTO.**

Actualmente para el tratamiento de esta parasitosis existen una serie de familias químicas que vienen empleándose desde hace varias décadas y que administradas a dosis e intervalos correctos aseguran la total eliminación de éstos nematodos y se integran de la siguiente forma:

### **BENCIMIDAZOLES**

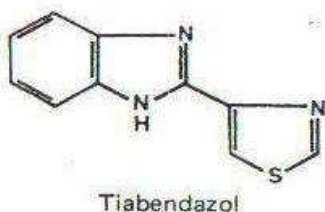
Son antiparasitarios de amplio espectro con alto margen de seguridad, su síntesis se inicia con la formación de un anillo de benceno. El uso potencial de estos compuestos, como quimioterapéuticos en enfermedades parasitarias, se estableció en el año de 1950 a partir del descubrimiento de la molécula alpha-D-ribofuranacil que es parte integral de la vitamina B12. Los bencimidazoles son compuestos que muestran intensa y variada actividad farmacológica ya que pueden actuar como antifúngicos, antihelmínticos, antineoplásicos, cardiotónicos, analgésicos etc. Los principales bencimidazoles que presentan efecto antiparasitario son: tiabendazol, cambendazol, bencimidazoles carbamatos: mebendazol, flubendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, oxibendazol, parbendazol. <sup>(25.)</sup>



**Figura 6.** Molécula alpha-D-ribofuranacil, parte integral de la vitamina B 12, que da origen al anillo básico de los bencimidazoles <sup>(25.)</sup>

En 1961 el descubrimiento del tiabendazol marcó el inicio del desarrollo comercial de otros bencimidazoles y propició la síntesis de nuevos compuestos. Los bencimidazoles con mayor actividad antihelmíntica se denominan bencimidazol – carbamatos. Su

actividad esta íntimamente relacionada con la presencia del grupo nitro en el anillo bencimidazol; de acuerdo con el radical incluido se generará el bencimidazol normal o el bencimidazol carbamato, siendo de este último del cual se obtienen los bencimidazoles más modernos.



**Figura 7.** Fórmula estructural del tiabendazol <sup>(25)</sup>.

Los bencimidazoles son antiparasitarios de gran espectro con un buen margen de seguridad, que se caracterizan por su efecto específico contra los nematodos (sobre todo gastrointestinales), aunque algunos de ellos pueden abarcar en su espectro efectos cestodícos, trematodícos, larvícos y ovícos <sup>(4, 12, 16, 19, 25)</sup>

El mecanismo de acción es más o menos común para todos los bencimidazoles, y varía por la afinidad que éstos manifiesten a su sitio de acción, por lo general el efecto se da a nivel de los componentes del citoesqueleto de los parásitos, y en particular con la proteína tubulina, que a su vez se integra en las subunidades de los microtúbulos. Se unen a la  $\beta$ -tubulina y alteran su función, produciendo una inhibición constante de la tubulina parasitaria y su acción es 25 a 400 veces más elevada que frente a la tubulina de los mamíferos. La tubulina es una subunidad proteica de los microtúbulos que cumple un papel fundamental y universal en el huso acromático. La unión al bencimidazol inhibe la polimerización de la tubulina necesaria para la formación de microtúbulos, y en las células de división rápida tiene una acción letal. Sin embargo, en las células que no se dividen produce una variedad de efectos sobre los mecanismos homeostáticos, que a menudo conducen a la expulsión no letal de los parásitos desde sus sitios predilectos. Los bencimidazoles también producen efectos inhibitorios sobre las enzimas, principalmente de la fumarato reductasa que causa un efecto sumatorio a la acción en la tubulina, lo que ocasiona mayor poder antiparasitario del fármaco; por otra parte la acción larvíca y ovíca de estos compuestos se basa en el mismo efecto de la unión a la tubulina, siendo su capacidad de penetración al huevo lo que marca la diferencia entre los bencimidazoles. Al efecto se le puede sumar el bloqueo del paso de

glucosa desde su intestino, acentuando el déficit energético del parásito<sup>(4, 12,16, 19, 25.)</sup>

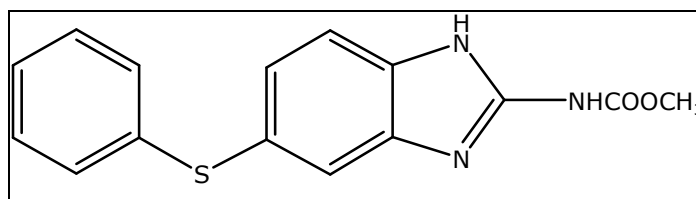
**Absorción y excreción:** Es variable, dependiendo del medicamento, de la presentación, la vía de administración, la especie, e incluso se relaciona con la infestación parasitaria. Los bencimidazoles tienen baja solubilidad en agua por lo que se limita su absorción por vía gástrica y por ende su distribución; dicha absorción puede mejorar en gran medida si la administración se hace junto con un alimento graso.

Existen varias vías para la eliminación de los bencimidazoles, lo cual va a depender del tipo de radicales que contenga el núcleo en particular, aunque por lo general muestran el ciclo enterohepático, por lo cual se eliminan en las heces (de forma primaria), orina y leche (forma secundaria)<sup>(4, 12,16, 19, 25.)</sup>

**Toxicidad:** los efectos tóxicos son muy escasos, aunque hay algunos bencimidazoles que presentan efectos teratógenos en animales gestantes (principalmente ratas y borregos) y se ha concluido que el grupo carbamato está ligado directamente con dicha teratogenicidad. Los efectos embriotóxicos y teratógenos de los bencimidazoles son muy evidentes en el parbendazol, fenbendazol, cambendazol y el mebendazol lo cual va depender de la dosis y de la especie. Si bien la modalidad de acción de los bencimidazoles es muy selectiva, en especial debido a la baja disponibilidad sistémica, las células en división rápida tienen riesgo de toxicidad ante una exposición suficiente. Por lo tanto, las dosis extremadamente elevadas de bencimidazoles afectan de diversas maneras a las células madre hematopoyéticas, al epitelio intestinal y al crecimiento piloso<sup>(12, 16, 19, 25.)</sup>

## FENBENDAZOL

El fenbendazol fue descrito por Hoechst en 1973, su fórmula es metil-5-(feniltio)-2-bencimidazol carbamato de metilo. Es un polvo casi incoloro, insaboro e inodoro, soluble en sulfóxido de dimetilo y en dimetilformamida, e insoluble en agua.



**Figura 8.** Fórmula estructural del fenbendazol.<sup>(25)</sup>

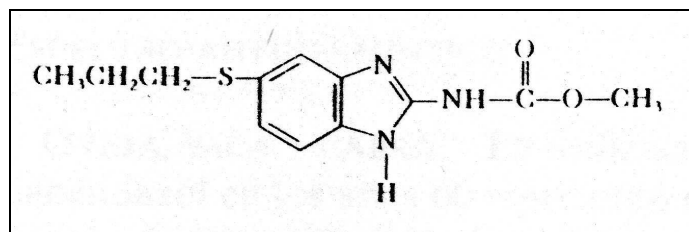


Además del efecto sobre la tubulina como ya se menciono anteriormente, el fármaco interfiere con la asimilación de la glucosa, evitando su integración en forma de glucógeno, y se inhibe también la degradación del glucógeno en el parásito, de tal forma que se altera la producción de energía, por otro lado el efecto ovicida de este compuesto se basa en la alteración de la morfología de los huevos, ya que bloquea la eclosión de la larva <sup>(19,25.)</sup>

**Toxicidad:** Es poco tóxico en todas las especies. No se han detectado efectos de teratogenicidad ni embriotoxicidad en alguna especie. Este fármaco se usa en ganado, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, primates y hombre. La dosis en perros es de 10 a 50 g/kg por vía oral <sup>(10, 16.)</sup>

### **AIBENDAZOL**

Fue desarrollado en 1973 por Smith Kline & french, es un antihelmíntico de amplio espectro, cuya vía de administración es oral. La fórmula de este fármaco es metil-5(propiltio-1-H-bencimidazol)-2 y 1 carbamato.

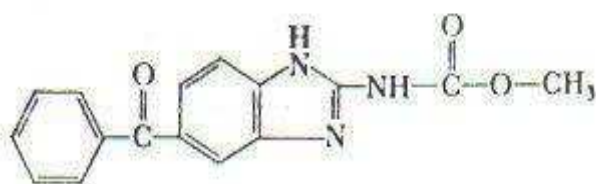


**Figura 9.** Fórmula estructural del albendazol. <sup>(25).</sup>

**Toxicidad:** Existen reportes de efecto teratogéno - embriotóxico. Hay un excesivo afán por demostrar tanto su toxicidad como su inocuidad. Los metabolitos de los carbamatos han sido caracterizados como embriotóxicos y no deben utilizarse en hembras gestantes, sobre todo en el primer tercio de la gestación. Se le considera altamente eficaz contra nematodos, en formas adultas y larvianas, es eficaz como trematodocida y cestodocida, a pesar de que se tiene que triplicar la dosis terapéutica. Se utiliza en todas las especies, incluyendo al hombre, en caninos la dosis es de 15 a 50 mg/kg. <sup>(16, 24, 25, 26,28.)</sup>

## MEBENDAZOL.

El mebendazol es un bencimidazol sintético, fue registrado por Janssen Pharmaceutica de Bélgica en 1971, posee un gran espectro de actividad contra helmintos y una baja incidencia de efectos adversos y se ha utilizado de manera difundida para el control de nematodos (régimen de 3 días) y especies de *Taenia* en perros y gatos. Pertenece al grupo de los metil carbamatos. Es un polvo amorfo de coloración amarillenta de sabor agradable muy poco soluble en agua, pero soluble en ácido fórmico. La fórmula de este fármaco es metil-5-benzoil-2-bencimidazol carbamato <sup>(6,19,25.)</sup>



**Figura 10.** Fórmula estructural del mebendazol. <sup>(25.)</sup>

**Toxicidad:** Se le considera poco tóxico, pero puede producir efectos teratogénicos variables, también se presentan efectos depresores sobre el sistema nervioso central a dosis particularmente altas, generando mareos y somnolencia, o bien hay reacciones de hipersensibilidad (erupción cutánea, urticaria), agranulocitosis, alopecia y elevación de las concentraciones de enzimas hepáticas. Se utiliza a dosis de 20-50 mg/kg por 10-20 días o 200 mg/kg por 5 días <sup>(10, 16,24.)</sup>

## OXIBENDAZOL

Fue desarrollado por Smith Kline & French en 1968. Se utiliza en especial combinado con dietilcarbamina (DEC) en administración diaria para el control de *Toxocara canis*, *Ancylostoma caninum*, y *Trichuris vulpis* y combinado con prazicuantel, para cestodos, ascáridos en perros. Su fórmula es metil-5-n-propoxi-2-bencimidazol - carbamato. Pertenece al grupo más moderno de los metilcarbamatos, es un polvo blanco cristalino muy poco soluble en agua, más soluble en ácido fórmico y en dimetilsulfóxido, en tiofanato y en ciclohexanona.

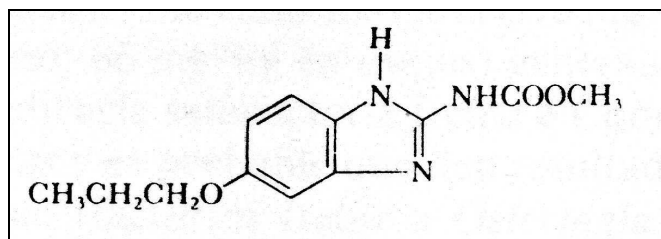


Figura 11. Fórmula estructural del oxibendazol <sup>(25)</sup>.

**Toxicidad:** Su combinación con dietilcarbamicina se ha asociado con hepatotoxicidad, que fue atribuida a exposición al componente oxibendazol. Se utiliza a una dosis de 15-20 mg/kg por vía oral.

### **PROBENCIMIDAZOLES**

Estos medicamentos surgen por la extrema dificultad para disolver en el agua a los bencimidazoles. La problemática a la que se enfrentan estos compuestos radica en su activación, en el sitio donde se lleva a cabo ésta, ya sea en intestino, rúmen, retículo, etc. Las reacciones para la bioactivación de éstos fármacos son relativamente simples pues solo se requiere una reacción de hidrólisis y varias de nitroreducciones cíclicas para desarrollar el bencimidazol activo. Ciertos metabolitos pueden estar relacionados con la teratogenicidad de estos productos. A esta familia pertenecen el Febantel, Tiofanato y Netobimin.

### **TETRAHIDROPIRIMIDINAS.**

Esta familia incluye al morantel, pirantel, y oxantel los cuales actúan bloqueando la transmisión neuroganglionar del parásito, con un efecto de tipo colinérgico despolarizante; dicho efecto ha sido valorado *in vitro* y se calcula que tiene una potencia 100 veces mayor que el efecto colinérgico mediado por acetilcolina, con la diferencia de que éste se considera irreversible. La aprobación del fármaco por la Food and Drug Administration (FDA) en los E.E.U.U., se limita a cerdos, caballos y perros <sup>(10, 16, 24.)</sup>

### **PIRANTEL.**

El pirantel fue descrito en 1965 por investigadores del laboratorio Pfizer mientras buscaban amidinas clínicas con propiedades farmacocinéticas adecuadas (en especial la

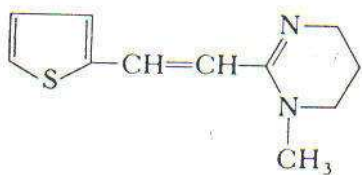
duración de la acción) para ser utilizadas como antihelmínticos. El pirantel se expende en formulaciones para perros y gatos como embonato, que contiene 34.7% de pirantel base <sup>(19.)</sup>

El pirantel es un derivado imidazotiazólico, su fórmula química es E-1,4,5,6-tetrahidro-1-metil-2-[2-(2-tienil)vinil]-pirimidina; se prepara para su uso comercial como tartrato o pamoato; en tartrato, el pirantel es de las tetrahidropirimidinas más utilizadas, es un polvo blanco soluble en agua que se utiliza como pasta, suspensión y pellets, en tanto que en forma de pamoato, es un polvo amarillo insoluble en agua, es estable en polvo, pero en solución o en suspensión es muy sensible a la luz solar que la inactiva rápidamente <sup>(10, 15,16, 24.)</sup>

El pirantel es eficaz contra las formas maduras e inmaduras de helmintos susceptibles dentro del aparato digestivo, pero no contra los estados migratorios en los tejidos o contra los huevos. Tiene un mecanismo de acción selectiva sobre los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR) parasitarios, produciendo despolarización y parálisis espástica sin afectar a los receptores del hospedero. Se ha observado que cuando se emplean dosis elevadas, algunos parásitos se recuperan, al parecer a causa de la desensibilización del receptor. Esta observación implica que a dosis más bajas (tal vez administradas de manera repetida o sostenida) podría tener mayor efecto terapéutico <sup>(19.)</sup>

**Absorción:** El fármaco se absorbe bien por vía oral alcanzando su nivel máximo en plasma después de dos a tres horas de haberse administrado. Se conoce que se metaboliza en hígado, a pesar de no haber sido identificados sus metabolitos por completo; se eliminan por orina. <sup>(25)</sup>

El pirantel es altamente eficaz (90%) frente a los ancilostómidos comunes, ascáridos (*Toxocara canis*, *Toxascaris leonina*) y vermes gástricos de perros. Se utilizan a dosis de 5- 10 mg/kg. Los cachorros pueden ser tratados durante la lactación o destete. En general, las sales de pirantel están libres de efectos tóxicos en todos los hospedadores a dosis hasta 7 veces las terapéuticas. <sup>(6, 25)</sup>



**Figura 12.** Fórmula estructural del pamoato de pirantel <sup>(25).</sup>

## **MORANTEL**

Su fórmula es 1-4-5-6-tetrahidro-1-metil-2[trans-2-(3-metil-2-tienil)vinil]pirimidina, es un éster metílico que tiene un análogo, el pirantel, pero es más potente que este último. El morantel se formula en forma de tartrato, pero se puede encontrar en el mercado también en forma de sales de fumarato o citrato.

## **OXANTEL**

Su fórmula es (E)-3-[2-(1,4,5,6-tetrahidro-1-metil-2-pirimidinil)etenil]fenol. Es un análogo del pirantel con actividad contra nematodos y características muy similares a su análogo.

## **IMIDAZOTIAZOLES.**

Los primeros informes datan del decenio de 1960, cuando se descubrió un compuesto iminotiazólico que presentaba acción contra nematodos de las aves, al que se le denominó R6438. De este compuesto, se aislaron sus metabolitos que posteriormente fueron sintetizados. Estos fármacos se evaluaron en cuanto a su efecto antinematódico y se obtuvo un derivado imidazotiazólico, al cual se le llamo R8141. Tras una serie de eventos químicos, se obtuvo el clorhidrato de tetramisol/levamisol <sup>(19.)</sup>

## **TETRAMISOL**

Fue introducido en el año de 1966, siendo una mezcla racémica de dos isómeros ópticos (tetramisol y L-tetramisol), su fórmula es 2,3,5,6-tetrahidro-6-fenilimidazol (2,1-b) tiazol. Es un polvo cristalino, inodoro, soluble en agua. Existen dos sales, el clorhidrato, de sabor amargo, y el clorhidrato el más palatable. Es estable en condiciones habituales de almacenamiento, es el primer imidazotiazol que tuvo aplicación como antiparasitario y antinematódico, demostrando que su actividad antinematódica radica en el isómero L, al cual se le conoce como levamisol.

## **LEVAMISOL.**

El levamisol, que es el isómero levógiro del tetramisol, fue descubierto por Janssen Pharmaceutica en 1966. Es un fármaco activo frente a nematodos altamente aceptado como antihelmíntico de amplio espectro destinado a una gran variedad de especies (ovejas, vacas, cerdos, caballos, aves, perros y gatos). Tiene dos grandes ventajas frente a otros fármacos, tales como su eficacia frente a nematodos tanto pulmonares como del tracto digestivo y que puede ser administrado vía subcutánea y/o también en el alimento

o en suspensión vía oral. No tiene efecto frente a trematodos, cestodos, protozoarios, bacterias ni hongos. El levamisol se consigue en preparaciones para administración oral y parenteral, en general como las sales de fosfato y clorhidrato respectivamente, aunque se emplea casi con exclusividad por vía oral debido al riesgo de toxicidad de la administración parenteral <sup>(6.)</sup>

Es el isómero del tetramisol. Desde el punto de vista fisicoquímico, se presenta como polvo microcristalino inoloro, muy soluble en agua y en metanol, y prácticamente insoluble en éter y acetona. La luz solar puede cambiar su coloración a un amarillo claro sin alterar su efecto. La temperatura superior a 40°C suele acidificarlo, y enturbiarlo si se encuentra en solución y puede formar precipitados. Su fórmula estructural L - 2,3,5,6,- tetrahidro-6-fenilimidazo[2,1-b] tiazol:

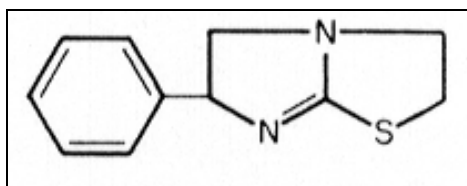


Figura 13. Fórmula estructural del levamisol <sup>(25.)</sup>

La sal más utilizada es el clorhidrato. Esta forma levógira es muy soluble en agua y más eficaz que el tetramisol, y presenta menos toxicidad, en la forma de fosfato de levamisol. Es útil en la aplicación parenteral, y es menos irritante que el clorhidrato. Posee un espectro amplio contra nematodos en todas las especies y es muy estable en condiciones de almacenamiento <sup>(6, 10, 16,19, 25.)</sup>

El clorhidrato tiene una acción paralizante sobre los nematodos. La parálisis se debe a la contracción muscular permanente. El levamisol actúa como un estimulante de los ganglios nerviosos (colinomimético). Posteriormente se puede bloquear la función de la enzima fumarato reductasa, lo cual indica que este efecto se detecta sólo cuando se acumulan grandes dosis del medicamento en el parásito; así, el efecto sobre este último será definitivo e irreversible <sup>(6, 19, 25.)</sup>

**Absorción:** El levamisol se puede aplicar casi por cualquier vía desde donde se absorbe de manera rápida y eficaz, tanto por vía entérica como por vía parenteral. Cuando se aplica por vía intramuscular o subcutánea, la biodisponibilidad del compuesto es tres veces mayor que cuando se administra por vía enteral, sobre todo a nivel de vías

respiratorias, en donde muestra magníficos resultados contra gusanos pulmonares. Su distribución es muy buena y se elimina por vía urinaria y en heces. Su biotransformación se realiza a nivel hepático <sup>(6, 19, 25.)</sup>

**Toxicidad:** la toxicidad del levamisol se presenta en un reducido porcentaje de los animales tratados, aún a dosis terapéuticas. Los signos de intoxicación son semejantes a los de las intoxicaciones por organofosforados, presentando salivación, defecación y desordenes respiratorios debido a la contracción de los músculos lisos, la toxicidad del producto está relacionada con la inhibición de la colinesterasa produciendo manifestaciones de acciones muscarínicas de la acetilcolina ACh, tales como contracción de las pupilas y de los bronquiolos, aceleración de la motilidad del tracto digestivo, bradicardia y otras funciones autónomas. Se sugiere que el levamisol produce efectos en consonancia con la acción nicotínica de la ACh; es decir, estimulación inicial y subsiguiente bloqueo de la transmisión ganglionar y transmisión neuromuscular esquelética. Los signos clínicos de la acción nicotínica pronunciada de la ACh son una elevación inicial hemática seguida de una caída de la presión arterial y una parálisis respiratoria simultánea. Estas manifestaciones nicotínicas están sólo ligeramente representadas en las toxicosis por levamisol; las manifestaciones muscarínicas del fármaco son las que predominan marcadamente. El levamisol se distingue por su eficacia contra gusanos pulmonares y contra la mayoría de helmintos gastrointestinales en particular las formas adultas, no actúa contra cestodos ni trematodos. Una dosis oral de 5-10 mg/kg de clorhidrato de levamisol es eficaz en el control de nematodos (*Toxocara sp*, *Toxascaris leonina*) y ancilostómidos <sup>(6, 19, 25.)</sup>

## **BUTAMISOL**

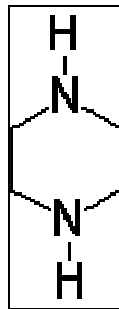
Se conoce químicamente como propanimida, 2 metil-N-[3-(2,3,5,6-tetrahidroimidazol (2,1-6)tiazol-6-il) fenil]-monohidrato. Tiene un espectro similar al levamisol, pero más específico aunque con menos potencia y es aproximadamente dos veces más tóxico, no es un fármaco seguro debido a su toxicidad por lo que su dosificación debe ser muy precisa.

## **PIPERAZINA**

La primera vez que se utilizó este producto fue en el año de 1945 por Boimare, pero a pesar de esto es a Fayard 1949 a quien se le reconoce su descubrimiento. El fármaco a

pesar de ser muy antiguo, aún se sigue utilizando como ascarífugo (que promueve la expulsión de *Ascaris* vivos) con muy buenos resultados en todas las especies incluyendo la humana, ya que es una buena alternativa para el tratamiento de la ascariasis, con índices de curación superiores a 90%. La piperazina esta disponible como sal hexahidratada, entre otras <sup>(25.)</sup>

Su fórmula es dietilendiamina. Es una sal con pH alcalino, soluble en agua y sensible a la luz solar, cuya fórmula estructural es:



**Figura 14.** Fórmula estructural de la piperazina <sup>(25.)</sup>

Es una estructura de anillo sencillo. Es fácilmente soluble en agua y en glicerina, poco soluble en alcohol e insoluble en el éter. La estabilidad de la piperazina puede lograrse utilizando sus sales simples. (adipato de piperazina, citrato, fosfato, sulfato, tartrato y clorhidrato). Son polvos blancos cristalinos con un sabor salado, fácilmente solubles en agua excepto el fosfato que es insoluble y el adipato incoloro que se disuelve lentamente hasta un máximo del 5% en el agua. La piperazina reacciona con el disulfuro de carbono, y se forma también un compuesto estable produciéndose un polímero denominado bateina de 1-piperazina ácido carboditiótico. Este producto es gris, estable, sin sabor, hidratable pero insoluble en el agua <sup>(10, 16, 19, 25.)</sup>

La actividad antihelmíntica de la piperazina y sus derivados se manifiesta por la producción de una parálisis flácida debido al bloqueo de la acetilcolina a nivel de placa neuromuscular del parásito; esto se debe aparentemente a la alteración de la permeabilidad de la membrana celular a los iones causales de potencial de reposo, ocasionando una hiperpolarización de la membrana, lo cual produce parálisis flácida en el parásito, imposibilitándolo para mantener su posición dentro del hospedero. Finalmente el parásito es expulsado por los movimientos propios del intestino. Este efecto es temporal y reversible y por ello el parásito tiene posibilidades de reactivarse antes de ser expulsado y si se elimina estará paralizado pero vivo. Por otro lado si el



fármaco es rápidamente eliminado por el hospedador acompañado de un purgante, los vermes no pueden volver a adquirir su motilidad y restablecer su posición en el intestino. Los estados larvarios que se encuentran en los tejidos del hospedador, especialmente las larvas que están mudando son muy poco afectadas por el fármaco, en tanto que los vermes adultos son más sensibles; por lo tanto los tratamientos repetidos se indican a las dos semanas para los perros y gatos y cuatro semanas para los animales de granja <sup>(10, 16, 19, 25.)</sup>

**Absorción:** Se absorbe en la región proximal del tracto gastrointestinal. Alguna parte de la piperazina base se metaboliza en los tejidos y el resto, aproximadamente 30-40% se elimina completamente a través de la orina en unas 24 h. <sup>(10, 16, 24.)</sup>

**Toxicidad:** La toxicidad es normalmente muy baja, por lo que se puede decir que es casi atóxico en condiciones normales. Cuando se usan grandes dosis orales producen efectos adversos que son ocasionales y que incluyen náuseas, vómito, diarrea, dolor abdominal, inapetencia, mareo, cefalea y depresión. Los parásitos eliminados solo son los que se localizan en el tubo digestivo y el fármaco no actúa contra larvas o parásitos adultos migrantes a los que quizás afecte de la misma manera que a los adultos, pero al no ser eliminados se reactivan nuevamente. La dosis en caninos es de 100-250 mg/kg. <sup>(1, 10, 16, 24,26.)</sup>

## **NITROSCANATE**

El ingrediente activo es un difenil éter, su fórmula química es 4 nitro-4'-isotiosiano-difenil éter, es un polvo cristalino con tinte ligeramente amarillo. Es un antihelmíntico de amplio espectro efectivo contra larvas y adultos de nemátodos, cestodos y trematodos <sup>(44, 60, 61.)</sup>

Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la síntesis del adenosin-trifosfato, incrementando los valores de monofosfato, esto repercutiendo directamente en el proceso de fosforilación oxidativa de los gusanos por lo que los mecanismos de producción de energía se suprimen y causan la muerte y expulsión de los parásitos, tanto larvas como fases adultas <sup>(44, 60, 61.)</sup>

Aún a dosis terapéuticas los efectos colaterales son más o menos comunes pero inocuos, como la intolerancia gástrica y vómito, los cuales desaparecen a las 6-8 horas, y la actividad antiparasitaria con o sin efectos colaterales es la misma por lo que no necesita

tratarse nuevamente a los animales que los presentaron, no se debe administrar en perros débiles <sup>(44, 60, 61)</sup>

El espectro antinematódico del nitroscanate contra fases adultas, larvas y huevo en perros es la siguiente: Contra parásitos de la superfamilia Trichuridea, presenta una efectividad que varía del 50 al 85%, contra parásitos de la superfamilia Strongylidea, la efectividad puede ser de entre 75 a >90%, contra ascaridos la efectividad puede ser del 75 a 89%, y contra parásitos de la superfamilia Filarioidea, el nitroscanate ha presentado una efectividad del 50 al 75%. <sup>(44, 60, 61.)</sup>

Se ha observado que con dos dosis de Nitroscanate de 50 mg/kg de peso vía oral, después de un cuarto de ración alimentaria, durante un periodo de 28 días, el principio tiene una efectividad del 100%, en perros infestados naturalmente con *Ancylostoma spp*, y *Toxocara canis* con parásitos adultos. Así como una reducción de la presencia de *Dipylidium caninum* del 100%, a la necropsia <sup>(60.)</sup>

La mayor parte de la excreción del nitroscanate se realiza por las heces , cuando no se absorbe por la vía gastrointestinal, aproximadamente 60% de la dosis administrada, y la porción del medicamento absorbida se elimina en forma de metabolitos por la orina.

## **LACTONAS MACROCICLICAS**

Las lactonas macrocíclicas fueron aisladas en 1975 a partir del actinomiceto *Streptomyces avermitilis*, cultivado de una muestra de suelo obtenida cerca de un campo de golf en Japón, es decir, son producto de la fermentación de los hongos del género *Streptomyces* (*S. avermitilis*, *S. cyanogriseum*), y fueron aisladas por el investigador veterinario William Campbell, en el instituto Kitasato de Japón. Las lactonas macrocíclicas se han convertido en una clase importante de parasiticidas en la agricultura, salud animal y salud humana, ya que presentan un gran poder insecticida y vermífida y han sido utilizadas en animales desde 1977. Dentro de este grupo se encuentran: ivermectina, abamectina, doramectina, moxidectina, eprinomectina, selamectina y milbemicina. Actualmente existen diferentes lactonas macrocíclicas, desde las naturales como la ivermectina, las semisintéticas como la milbemicina y las biosintéticas como la doramectina. De todas ellas la única usada en humanos desde 1981 es la ivermectina cuando se descubrió su uso en oncocercosis y es indicada como droga de elección desde 1988 en el programa de control de la oncocercosis <sup>(25,59.)</sup>

También se denominan avermectinas, las cuales estimulan la liberación del ácido gamma-amino-butírico (GABA) del parásito, que es un neurotransmisor que inhibe los

estímulos nerviosos en la placa neuromuscular, éste causa una parálisis flácida y la muerte del parásito, afectando también la producción de huevos, es interesante notar que también actúa contra artrópodos, en los que también estimula la liberación de GABA e impide el paso de los impulsos nerviosos en la placa neuromuscular, por otro lado los cestodos y trematodos no producen GABA para sus funciones metabólicas por lo que no los afecta en lo más mínimo <sup>(10, 12, 16, 19,25.)</sup>

Las dosis recomendadas para estas lactonas son:

Doramectina 25-50 µg / kg, perros, S.C ó I.M.

Abamectina 200 µg / kg / 3-7 días, para ovinos y caprinos, por vía S.C y oral.

Moxidectina 200 a 300 µg /kg.

La ivermectina, a dosis de 50-400 µg/kg, está indicada contra *Toxocara* (adultos), *Ancylostoma* (adultos) y *Stongyloides stercoralis*. En perros se recomienda una dosis de 5-25 µg /kg S.C; por vía oral se debe aplicar cuando menos el doble de la dosis. La efectividad de la ivermectina, moxidectina y la milbemicina contra adultos y larvas de *Toxocara* superior al 90 % <sup>(10, 41,60.)</sup>

## **IVERMECTINA**

Como ya se dijo anteriormente es el resultado de la fermentación del *Streptomyces avermitilis* (del cual se obtiene un anillo lactona macrocíclico que muestra efectos como antibiótico, antinematódico y además una marcada toxicidad contra los insectos), fue obtenido por primera vez por Burg y colaboradores en 1979. Más adelante se descubrió su potente actividad antihelmíntica por Chavala y colaboradores en 1980. Es un polvo blanco muy poco soluble en agua, y en ciclohexano y altamente soluble en metil-etil-cetona, propilenglicol y polietilenglicol <sup>(16.)</sup>

El complejo de ocho componentes, avermectina, ha sido identificado como un grupo de derivados de las lactonas macrocíclicas, los cuatro componentes principales recuperados del proceso de fermentación se identifican por el subíndice “a” (A<sub>1a</sub>, A<sub>2a</sub>, B<sub>1a</sub> y B<sub>2a</sub>). Los cuatro componentes menores recuperados sólo en cantidades muy pequeñas se identifican por el subíndice “b”. (A<sub>1b</sub>, A<sub>2b</sub>, B<sub>1b</sub>, y B<sub>2b</sub>) <sup>(10, 16, 24, 25, 27.)</sup>

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

dos componentes ha recibido el nombre genérico de ivermectina de B<sub>1b</sub>.

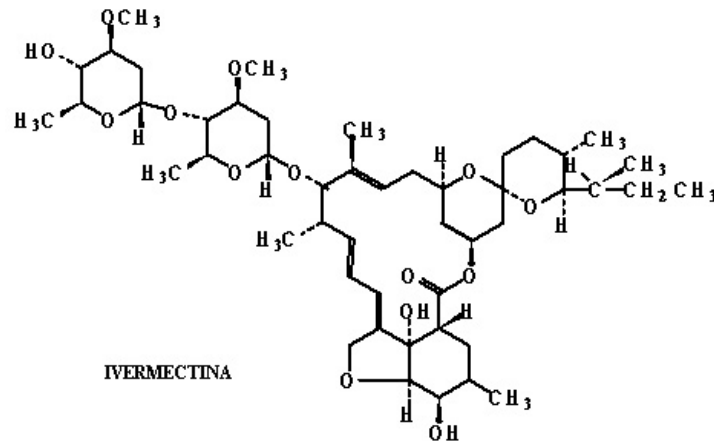


Figura 15. Fórmula estructural de la ivermectina <sup>(25.)</sup>

**Mecanismo de acción:** Es muy similar para todo el grupo y se manifiesta al estimular la liberación del GABA del parásito. Es un neurotransmisor inhibitorio de los estímulos nerviosos en la placa neuromuscular, dicha inhibición ocasiona parálisis e incluso la muerte del parásito, y puede afectar su producción de huevos. La función normal del GABA en los mamíferos e invertebrados es la inhibición de la transmisión nerviosa. El aumento de la liberación del GABA incrementa (hiperpolarización) el potencial normal de reposo de las células postsinápticas, haciendo más difícil la neurotransmisión de los estímulos a los músculos; por ello, las fibras musculares no se contraen bajo la influencia de la avermectina, los vermes se paralizan y son eliminados de una manera semejante a lo que sucede con la administración de piperazina. Las limitaciones de estos medicamentos contra otros parásitos, como cestodos y trematodos, están ligadas a la ausencia de requerimientos del GABA para las funciones metabólicas <sup>(6, 10, 12,16.)</sup>

Las lactonas macrocíclicas son compuestos lipofílicos de peso molecular moderado que son absorbidas en el torrente sanguíneo y distribuidas ampliamente a través de los tejidos del cuerpo de los animales oralmente, subcutáneamente o tópicamente. En general, siguen un equilibrio, el tejido graso es el reservorio principal de estos fármacos, pero niveles considerables son encontrados en el hígado, en donde son metabolizadas, conjugadas y excretadas en la bilis. La excreción en la orina es baja, generalmente menos del 3% y el resto se elimina por heces <sup>(10, 12,16.)</sup>

**Absorción:** Es muy liposoluble y poco hidrosoluble, por lo que se puede aplicar por todas las vías, siendo las más recomendadas, la subcutánea, intramuscular y por derrame dorsal. Los procesos de absorción, manifiestan diferencias según las vías de aplicación y las especies tratadas; por ejemplo, en el perro después de recibir el fármaco por vía oral, se alcanza un valor máximo en el plasma en un lapso de cuatro a seis horas, y una vida media de 36 horas en promedio. Si se administra por vía intravenosa, la vida media es de 30 horas en promedio. En relación con el volumen de distribución, éste es muy alto pasando de 5.3 L/kg con ligeras variantes en las diferentes especies. Se ha detectado que el contenido gástrico posee la menor concentración del fármaco y por otro lado, se concentra en grandes cantidades en el moco y el contenido intestinal. Por ello es factible recuperar gran cantidad por las heces, sin importar su vía de administración. Por otro lado el volumen de distribución es muy amplio lo cual indica que una gran cantidad se localizará en los diferentes tejidos, incluyendo piel, este dato es de suma importancia en medicina veterinaria por dos efectos básicos: 1. puede constituir un problema en salud pública si la carne o los subproductos comerciales de animales tratados con este medicamento llega a ser consumida por el ser humano y 2. por el efecto benéfico residual del fármaco que puede ser de 10 a 12 semanas, considerado ideal para el control de ectoparásitos tales como pulgas, garrapatas, moscas, etc. <sup>(49.)</sup>

La ivermectina tiene absorción rápida tras la administración oral de comprimidos o formas masticables y alcanza concentraciones plasmáticas pico al cabo de 4-10 hrs. Las concentraciones máximas incrementan en proporción directa con la dosis, lo cual indica una relación lineal entre dosis y biodisponibilidad <sup>(6, 10, 16, 24, 25, 27, 49.)</sup>

Independientemente de la vía de administración, el medicamento se elimina por bilis, por lo que se detectan grandes cantidades en heces, aunque también se excreta por orina y leche <sup>(49.)</sup>

**Metabolismo:** Parece ser que este se realiza por procesos de hidroxilación a partir incluso de rúmen, estómago o intestino <sup>(25.)</sup>

**Toxicidad:** El fármaco se pueda considerar para la mayoría de las especies altamente seguro; sin embargo, algunos informes indican que a dosis de 6µg/kg en el perro; en especial en la raza Collie y en el gato, se puede presentar luego de la administración ligera somnolencia, midriasis, comportamiento anormal, temblores, salivación, letargia,

coma, convulsiones, vómito, hipertermia e incluso la muerte, que ocurre por hipoxia y bradicardia. Las manifestaciones anteriores presentan en más de 5% de los animales tratados. La muerte ocurre en menos del 2% de los animales con datos de toxicidad. A pesar de que la dosis letal media en el perro es muy alta (80,000 µg/kg), en el de raza Collie, ésta es de 100 a 2500 microgramos <sup>(6, 10, 16, 24, 25, 27.)</sup>

Por otro lado el efecto colateral al uso de las ivermectinas puede ser la de inmunoestimulación específica en los linfocitos T, lo cual puede incrementar el beneficio del producto <sup>(25.)</sup>

### **MILBEMICINA**

Fue descubierta en 1970, muestra efecto antihelmíntico y acaricida, su fórmula es (6R,25R)-5-0-demetil-28-oxi-6-28-epoxi-25-(1-metiletil). La milbemicina B es el producto de la fermentación de *Streptomyces hygroscopicus* en su subespecie *aureolacrimosus* y constituye un antibiótico macrólido, con una estructura relacionada a las ivermectinas.

Comparte el mismo mecanismo de acción de las ivermectinas y su absorción es muy similar, pero se administra a dosis de 1 a 5 mg/kg en el perro por vía oral, siendo eficaz contra adultos así como estados larvarios. Esta indicada en lugar de la ivermectina en el perro de raza Collie ya que este es sensible a dicho fármaco <sup>(25.)</sup>

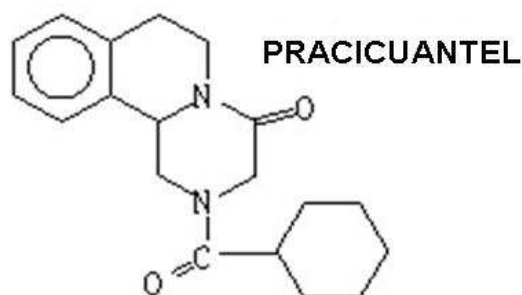
### **DORAMECTINA**

Su fórmula estructural es 25-ciclohexil-5-0 dimetil-25-de (1-metil-propil) avermectina A<sub>1</sub>. tiene efecto muy similar al de las otras avermectinas, tanto en espectro como en farmacocinética y absorción, salvo que este fármaco se concentra en mayor cantidad en la luz intestinal que los otros productos similares, y su efecto residual es de hasta 30 días en relación con las dosis recomendadas <sup>(25.)</sup>

### **PRACICUANTEL.**

El prazicuantel es efectivo en el tratamiento de infecciones por esquistosoma y tiene un amplio espectro contra tremátodos y céstodos y a concentraciones terapéuticas ligeramente mayores, el prazicuantel causa daño en los tegumentos <sup>(25.)</sup>

Es un polvo blanco, sin olor soluble en agua cuya fórmula es (2 ciclocarbonil)-1,3,4,6,7, H6, hexahidro-2-pirazino (2,1,)-isoquinolinona).



**Figura 16.** Fórmula estructural del prazicuantel. (Sumano 1997)

El Prazicuantel aumenta la permeabilidad de la membrana celular de los vermes susceptibles, resultando en una pérdida de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular lo que produce contracciones masivas y parálisis de la musculatura. Bloquea la síntesis de trifosfato de adenosina, modifica el tegumento del parásito y ocasiona con ello vacuolización localizada e irreversible. Se afecta el flujo de elementos por los canales iónicos, ocasionando un aumento de la fagocitosis y la consecuente lisis del parásito <sup>(25.)</sup>

**Absorción:** El fármaco se absorbe por intestino, se distribuye por todo el organismo, se metaboliza en hígado y se excreta por bilis en forma de metabolitos activos <sup>(25.)</sup>

**Toxicidad:** Se puede inducir anorexia, vómito, letargia y diarreas profusas. Esto sólo se presenta en 5% de los animales tratados; cuando el medicamento se aplica por vía intramuscular, aumenta el porcentaje de animales con efectos adversos. En tratamientos prolongados se reporta sensibilidad cutánea y posible teratogenicidad.

En caninos la dosis es de 5-10 mg/kg contra tenias y trematodos <sup>(16.)</sup>

## **ZOONOSIS**

La toxocariosis es la zoonosis parasitaria causada por nematodos más propagada a nivel mundial, causa en el hombre una serie de alteraciones severas que se agrupan con el nombre de síndrome de *larva migrans visceral*, el cual puede afectar vísceras, ojos y/o sistema nervioso, causando pérdidas económicas debido a su morbilidad, reducción de productividad y gastos asociados a su diagnóstico y tratamiento, por lo que ha sido referido como la segunda causa de infección helmíntica en los países subdesarrollados a

pesar de que otras helmintiasis son altamente prevalentes, la toxocariosis humana puede ser muy frecuente. En la lista oficial de zoonosis publicada por la OMS (1986) figura en undécimo lugar, entre las originadas por helmintos, la denominada “larva emigrante” señalando como agente etiológico a *Toxocara canis* y otras especies de ascáridos. Produciendo los procesos más significativos denominados “*larva migrans visceral* o granuloma eosinófilico y *larva migrans ocular*” (23, 45.)

El agente causal más importante, prácticamente exclusivo de LMV es la L<sub>2</sub> que parasita en su fase adulta a perros (*T. canis*) y a gatos (*T. cati*); Este proceso tomó carta de naturaleza de las zoonosis desde los trabajos de Smith y Beaver (1953), que consiguieron demostrar experimentalmente su patogenia mediante contagios artificiales a niños y ratones (8.)

Este síndrome ocurre con mayor frecuencia en niños de uno a cinco años de edad por sus hábitos de geofagia, porque han tenido contacto directo con animales de compañía parasitados o que han frecuentado áreas como los parques públicos donde el suelo está contaminado con heces de perro y en general los niños de las comunidades de escasos recursos; estos se pueden infestar como ya se dijo anteriormente por la ingestión accidental de huevos de dichos nematodos por masticar tierra contaminada (pica o geofagia), comer vegetales contaminados, llevarse a la boca objetos contaminados, jugar o acariciar a perros y/o gatos parasitados, ya que la costumbre de proporcionar a los niños cachorros como mascotas representa un gran riesgo, ya que son precisamente los perros jóvenes quienes presentan formas adultas de *T. canis* (5, 7, 15, 23, 32, 24, 26.)

La prevalencia de la infección humana es poco conocida, ya que su notificación no es obligatoria, los signos clínicos son inespecíficos y el diagnóstico es de difícil confirmación en el laboratorio.

Las manifestaciones clínicas en el hombre dependen del número de larvas y de su ubicación anatómica. La mayor parte de las veces, las infecciones son leves y asintomáticas, con excepción de una eosinofilia persistente. Los órganos más afectados en orden de frecuencia son: hígado, pulmones, cerebro, ojos, y ganglios; en las primeras etapas de la enfermedad son frecuentes la hepatomegalia y la neumonitis, con hipergammaglobulinemia, con la hepatomegalia se presentan lesiones granulomatosas, en donde en el centro de estos granulomas se suele ver la larva rodeada de leucocitos eosinófilicos en desintegración y tejido conjuntivo con alteración fibrinoide intensa. Predominan en una zona más externa las células epitelioides gigantes y los macrófagos.



Como ya se mencionó antes el hígado se encuentra aumentado de tamaño y presenta los granulomas, algunas veces palpables o visibles como granulaciones diminutas de aproximadamente medio milímetro. En los pulmones existe exudado inflamatorio con pequeñas consolidaciones. En el cerebro las larvas actúan como focos irritativos, pues producen lesiones similares a pequeños tumores. También se detecta hipereosinofilia persistente, hipergamaglobulinemia y adenopatías. La hiperglobulinemia parece ser una condición característica del padecimiento, desaparece cuando termina la fase de hepatomegalia aguda, y por lo regular hay recuperación clínica completa cuando el hospedero se ha acostumbrado a la presencia de larvas en su hígado <sup>(5, 9.)</sup>

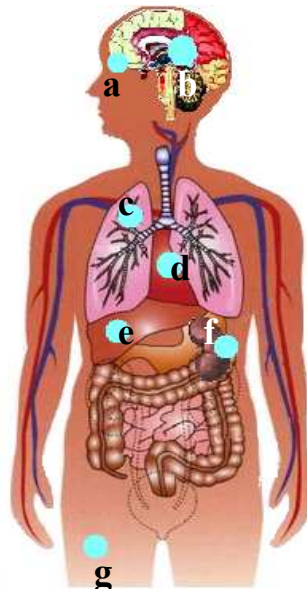
La larva migrans se presenta también con la forma ocular (*larva migrans ocular*), que ocurre en niños de mayor edad y a veces en adultos. La presencia de la larva en el ojo puede causar disminución progresiva de la visión y su pérdida repentina, el estrabismo es frecuente, la afección es unilateral y, en general, no hay síntomas sistémicos ni eosinofilia. La lesión granulomatosa es única y está ubicada cerca del disco óptico. Las endoftalmias por larvas de *Toxocara* se han confundido muchas veces con retinoblastomas y han determinado la extirpación del globo ocular afectado. Estas lesiones oculares se han descrito principalmente en niños de 5 a 15 años y la mayoría se basa en estudios anatomopatológicos de ojos enucleados, en los cuales existían lesiones cicatrizales, correspondientes a las etapas tardías de las reacciones a los antígenos de los parásitos en destrucción <sup>(5, 11, 21.)</sup>

En resumen, se pueden distinguir varias formas clínicas de la toxocariosis larvaria humana., en donde se encuentran:

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

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

- *Larva migrans ocular*: LMO, hay endoftalmitis granulomatosa, retinitis, uveítis, desprendimiento de la retina, (alteraciones similares al retinoblastoma) pérdida de agudeza visual, ceguera, cuando existe compromiso neurológico se encuentra un cuadro variado de meningitis o encefalitis o sintomatología de tumoración intracraneana.
- Toxocariosis encubierta: Generalmente las infecciones leves son asintomáticas y producen únicamente alteraciones muy generales como son: inactividad, pérdida de apetito, fiebre, cansancio; estos pacientes pueden ser positivos en las pruebas serológicas.
- La toxocariosis cerebroespinal: presenta sintomatología neurológica como encefalitis, meningitis, epilepsia, parestias, parestesias, etc. y cursa con una marcada eosinofilia. <sup>(5, 15, 46).</sup>



**Figura 17.** Sitios anatómicos que pueden ser afectados en el Síndrome de Larva Migrans. a) Ojo, b)Cerebro, c) bronquiolos, d) corazón, e) hígado, f) intestino, g) músculo esquelético (Olivares, M. y Vargas, G.; 2008).

## **CONTROL EN HUMANOS.**

El control y la prevención de la toxocariosis requiere de la adopción de medidas de higiene encaminadas a bloquear la transmisión de parásitos entre los animales, y de éstos al hombre, donde juega un papel fundamental el control de la contaminación ambiental con huevos de este parásito. Las dos principales razones para controlar *Toxocara canis* son: prevenir las infecciones humanas, y reducir el riesgo de infección a las mascotas. Debido a que los huevos son muy resistentes a las condiciones ambientales adversas, hasta el momento no se han encontrado métodos prácticos para reducir la infectividad de los huevos presentes en el ambiente. Por tanto, la prevención de la contaminación inicial del suelo es la principal herramienta disponible para el control de este parásito <sup>(45, 54.)</sup>

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Contribuir al estudio de la actividad antiparasitaria de fármacos contra larvas enquistadas del nematodo *Toxocara canis* para establecer estrategias que permitan prevenir la infección transplacentaria y lactogénica causada por este parásito.

### **OBJETIVO PARTICULAR**

Evaluar la actividad antiparasitaria de una suspensión formulada a base de Fenbendazol: 15 mg, Pamoato de pirantel: 14.5 mg, Praciquantel: 5 mg, e Ivermectina: 0.2 mg, por kilogramo de peso vivo, para determinar su eficacia en la reducción de larvas presentes en el cuerpo de animales infectados experimentalmente.

## **MATERIALES.**

### **Material biológico**

- 1) 70 ratones machos adultos de la cepa CD-1 que fueron mantenidos en cajas de policarbonato y tapas de alambre galvanizado, con cama de viruta de madera que les fue cambiada dos veces por semana. Se mantuvieron con alimento específico para roedores y agua *ad libitum* en las instalaciones del laboratorio de parasitología de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.
- 2) Cadáveres de perros jóvenes proporcionados por el Centro de Control Canino del Municipio de Cuautitlán Izcalli, Estado de México.
- 3) Huevos larvados de *Toxocara canis* obtenidos a partir de hembras colectadas del intestino de cadáveres de perros jóvenes.

### **Reactivos y soluciones**

Solución salina formulada al 2.5 %, agua destilada, y jugo gástrico

### **Antiparasitario a emplear: Iverkan del laboratorio Petpharma**

Suspensión formulada a base de Fenbendazol – 15 mg., Pamoato de pirantel – 14.5 mg., Praticuante – 5 mg., Ivermectina – 0.2 mg., vehículo c.b.p. 1 ml., utilizando 1 ml. Del producto por kilogramo de peso vivo, diluyéndolo para su uso en los animales en experimentación.

## METODOLOGÍA

**1. Cultivo de huevos:** Se colectaron, y diferenciaron morfológicamente a la necropsia nematodos hembra adultos del intestino de cachorros infestados naturalmente, fueron lavadas con agua corriente y depositadas en cajas Petri para su disección, posteriormente se incidieron longitudinalmente a partir del primer tercio de su cuerpo, se extrajeron los huevos de los úteros por punción con ayuda de agujas de disección, observándolos con microscopio estereoscópico. Ya colectados los huevos, se depositaron en solución salina formulada al 2.5% en cajas Petri, se mantuvieron en una estufa bacteriológica a 37° Celsius hasta lograr el desarrollo del segundo estado larvario y una alta viabilidad.



**Figura 18.** Nematodos adultos de *Toxocara canis* en intestino de cachorros infestados naturalmente (Fernández 2009.)

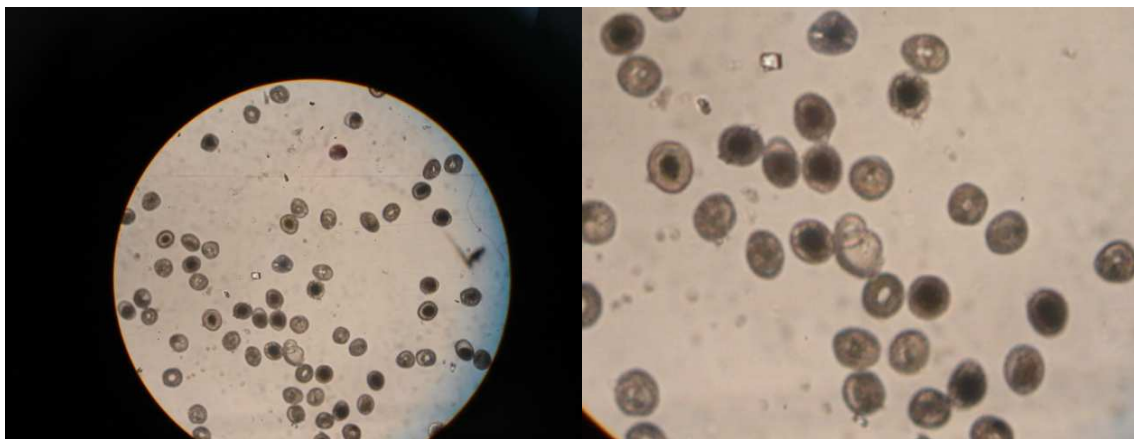


**Figura 19.** En la imagen de la izquierda se muestra la punción que se hace en el primer tercio para posteriormente extraer los huevos del útero, como se muestra en la imagen de la derecha (Fernández 2009.)



**Figura 20.** En la imagen de la derecha se muestra el útero ya expuesto de *Toxocara canis*, en la imagen de la izquierda la concentración de huevos recolectados que se mantendrán en la estufa bacteriológica (Fernández 2009.)

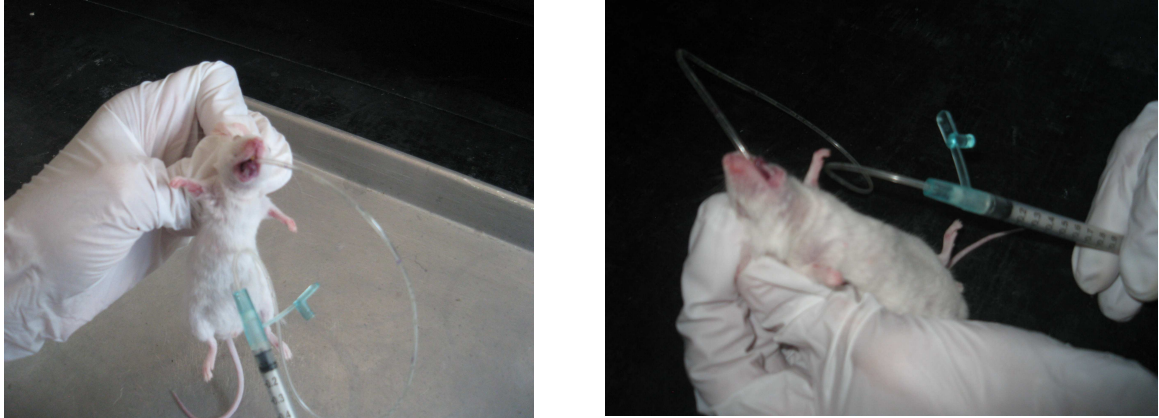
El cultivo se revisó permanentemente para darle seguimiento al nivel de desarrollo de las larvas y determinar el porcentaje de viabilidad de éstas. Este porcentaje se estableció colocando entre porta y cubreobjetos volúmenes conocidos de huevos larvados, contando el número total de huevos que presentaban larvas formadas en su interior, repitiendo este procedimiento en 10 ocasiones con la finalidad de obtener un promedio de huevos larvados para utilizarlos como inóculo.



**Figura 21.** Huevos con L<sub>2</sub>, vistos al microscopio óptico (Fernández 2009.)

**2. Inoculación de animales:** La inoculación se llevó a cabo por vía oral mediante una sonda gástrica para alimentación de prematuros (tipo Foley) con un concentrado en promedio de 500 huevos larvados (viables) de *Toxocara canis* en el estómago de cada uno de los animales de los grupos a inocular; los animales se mantuvieron en óptimas condiciones de alimentación e higiene, permitiendo que los huevos larvados siguieran su

desarrollo y se diseminaran en el cuerpo de los ratones por un periodo de 30 días antes de aplicar el primer tratamiento.



**Figura 22.** Inoculación de huevos larvados en los ratones blancos (Fernández 2009.)

### **GRUPOS EXPERIMENTALES Y APLICACIÓN DE TRATAMIENTO**

Se formaron siete lotes de ratones machos adultos, cada lote formado por 10 animales, los cuales se distribuyeron de la siguiente forma:

- Un lote de animales inoculado y no tratado - (control positivo).
- Un lote de animales no inoculado y no tratado - (control negativo).
- Lote 1 - inoculado y tratado a los 30 días con la suspensión descrita previamente a razón de 1 ml / kg de peso vivo.
- Lote 2 - inoculado y tratado a los 30 y 60 días con la suspensión descrita previamente a razón de 1 ml / kg de peso vivo.
- Lote 3 - inoculado y tratado a los 30, 60 y 90 días con la suspensión descrita previamente a razón de 1 ml / kg de peso vivo.
- Lote 4 - inoculado y tratado a los 30, 60, 90 y 120 días con la suspensión descrita previamente a razón de 1 ml / kg de peso vivo.
- Lote 5 - inoculado y tratado a los 30, 60, 90, 120 y 150 días con la suspensión descrita previamente a razón de 1 ml / kg de peso vivo.



## TRATAMIENTO

Para administrar el tratamiento con la suspensión descrita previamente el producto fue diluido para su uso en los animales en experimentación, la dilución se hizo a partir de 4 ml de la suspensión adicionada con 36 ml de agua, para hacer la dosificación adecuada se pesaron los animales, para sacar el peso promedio el cual fue de 42.2 g por lo que la dosis fue de 0.4 ml por animal, a los 30, 60, 90, 120 y 150 días después de la inoculación.

	Dosis por kg	Dosis por ratón (42.2 gr de peso)	DL50
<b>FENBENDAZOL</b>	15 mg	6 mg	25 mg/kg
<b>PAMOATO DE PIRANTEL</b>	14.5 mg	5.8 mg	> 5000 mg/kg
<b>PRACICUANTEL</b>	5 mg	2 mg	2000 – 3000 mg/kg
<b>IVERMECTINA</b>	0.2 mg	0.08 mg	25 mg/kg

## SACRIFICIO

Los animales inoculados del lote 1 se sacrificaron a los 30 días posteriores al primer tratamiento, el segundo lote a los 60, el tercero a los 90, el cuarto a los 120 y el quinto a los 150 días, por desnucamiento, los cadáveres se disecaron extrayendo los pulmones, el hígado, los riñones, el cerebro y un gramo de músculo esquelético del muslo izquierdo, se peso la carcasa (cuerpo sin piel ni vísceras). Las porciones del cuerpo obtenidas fueron envueltas en una gasa y sometidas a digestión artificial, sumergiéndolas después de fragmentarlas finamente en tubos previamente identificados, que contenían jugo gástrico artificial, el cual se elaboró utilizando 6 ml de ácido clorhídrico (HCl) más 6 g de pepsina aforados en 1 litro de agua destilada, permaneciendo en estufa bacteriológica a 37° Celsius por 24 horas, pasado este lapso se agitó la gasa con su contenido en el jugo gástrico y se incubó otras 24 horas a la misma temperatura. Pasadas las 48 horas de incubación se extrajo la gasa, centrifugando la solución restante con el fin de concentrar el sedimento con las larvas de *T. canis*, presentes en dicha solución, después se decantó el jugo gástrico de los tubos sustituyéndolo por formaldehído al 10%, posteriormente se agitaron y mantuvieron en refrigeración a 4° Celsius hasta su revisión.

La pastilla de material digerido que se depositó en el fondo se colocó en un portaobjetos y se revisó íntegramente al microscopio, para registrar el número de larvas recuperadas en cada tejido para así determinar el nivel de supervivencia de éstas en cada uno de los grupos experimentales.

Los datos obtenidos de cada grupo se organizaron en cuadros y gráficos para su mejor comprensión y después se sometieron al procedimiento estadístico de análisis de varianza

(ANOVA), con un  $\alpha= 5\%$  para determinar la existencia de diferencias significativas entre el lote control positivo y los lotes tratados, para determinar el nivel de eficacia del producto y en caso de existir diferencia significativa aplicar la prueba de Tukey.

## RESULTADOS

Del primer lote tratado con una suspensión formulada a base de fenbendazol: 15 mg, pamoato de pirantel: 14.5 mg, praziquantel: 5mg, ivermectina: 0.2 mg, vehículo c.b.p. 1 ml, IVERKAN (dosis de 0.4 ml por ratón), se obtuvo una recuperación total de 408 larvas, con un promedio de 51, distribuidas de la siguiente manera: en músculo esquelético se encontraron 267, en cerebro 106, en hígado 4, en riñón 12, en pulmón 12 y en corazón 7 larvas. Presentando variantes entre los distintos individuos, siendo el ratón número 5 el que tuvo más larvas depositadas (82) y el ratón número 7 el que presentó menor cantidad (35), como se observa en la tabla 1.

ÓRGANO	CEREBRO	HÍGADO	RIÑÓN	PULMÓN	CORAZÓN	MÚSCULO ESQ.	TOTAL
No. De ratón							
1	16	1	2	2	0	32	53
2	12	0	0	3	0	21	36
3	15	2	3	0	2	31	53
4	13	0	0	4	1	22	40
5	22	0	0	0	0	60	82
6	15	0	4	0	0	26	45
7	5	0	3	3	4	20	35
8	8	1	0	0	0	55	64
TOTAL	106	4	12	12	7	267	408

**Tabla 1.** Conteo de L2 de *Toxocara canis* encontradas por animal y por órgano del primer lote tratado con el producto 30 días posteriores al primer tratamiento.



**Figura 23.** L2 de *Toxocara canis* obtenida de la digestión artificial de músculo esquelético en el primer lote tratado, vista al microscopio óptico a 40X (Fernández 2009.)

Del segundo lote tratado con una suspensión formulada a base de fenbendazol: 15 mg, pamoato de pirantel: 14.5 mg, praziquantel: 5mg, ivermectina: 0.2 mg, vehículo c.b.p. 1 ml, IVERKAN ( ismi de 0.4 ml por ratón) se obtuvo una recuperación total de 300 larvas, con un promedio de 37.5, distribuidas de la siguiente manera: en músculo esquelético se encontraron 203, en cerebro 83, en hígado 0, en riñón 5, en pulmón 7 y en corazón 2 larvas. Presentando variantes entre los distintos individuos, siendo los ratones número 7 y 8 los que presentaron más larvas depositadas (44) y el ratón número 2 el que presentó menor cantidad (29), como se observa en la tabla 2. Por lo que hubo una disminución del 26.47 % de larvas con referencia al primer lote.

ÓRGANO	CEREBRO	HÍGADO	RIÑÓN	PULMÓN	CORAZÓN	MÚSCULO ESQ.	TOTAL
No. De ratón							
1	11	0	0	0	0	22	33
2	8	0	1	2	0	18	29
3	10	0	0	0	0	23	33
4	12	0	0	2	1	21	36
5	9	0	2	2	0	26	39
6	13	0	0	1	0	28	42
7	9	0	2	0	0	33	44
8	11	0	0	0	1	32	44
<b>TOTAL</b>	83	0	5	7	2	203	300

**Tabla 2.** Conteo de L2 de *Toxocara canis* encontradas por animal y por órgano del segundo lote tratado con el producto a los 30 y 60 días posteriores al primer tratamiento.



**Figura 24.** L2 de *Toxocara canis* obtenida de la digestión artificial de corazón en el segundo lote tratado, vista al microscopio óptico a 40X (Fernández 2009.)

Del tercer lote tratado con una suspensión formulada a base de fenbendazol: 15 mg, pamoato de pirantel: 14.5 mg, pranicuante: 5mg, ivermectina: 0.2 mg, vehículo c.b.p. 1 ml, IVERKAN (dosis de 0.4 ml por ratón) se obtuvo una recuperación total de 239 larvas, con un promedio de 29.87, distribuidas de la siguiente manera: en músculo esquelético se encontraron 163, en cerebro 69, en hígado 0, en riñón 2, en pulmón 5 y en corazón 0 larvas. Presentando variantes entre los distintos individuos, siendo los ratones número 2 y 3 los que tuvieron más larvas depositadas (33) y el ratón número 8 el que presentó menor cantidad (21), como se observa en la tabla 3. Por lo que hubo una disminución del 41.42 % de larvas con referencia al primer lote.

ÓRGANO	CEREBRO	HÍGADO	RIÑÓN	PULMÓN	CORAZÓN	MÚSCULO ESQ.	TOTAL
No. De ratón							
1	8	0	0	0	0	22	30
2	6	0	1	0	0	26	33
3	9	0	0	0	0	24	33
4	11	0	0	2	0	19	32
5	9	0	0	0	0	21	30
6	7	0	1	0	0	22	30
7	9	0	0	3	0	18	30
8	10	0	0	0	0	11	21
<b>TOTAL</b>	69	0	2	5	0	163	239

**Tabla 3.** Conteo de L2 de *Toxocara canis* encontradas por animal y por órgano del tercer lote tratado con el producto a los 30, 60 y 90 días posteriores al primer tratamiento.



**Figura 25.** L2 de *Toxocara canis* obtenida de la digestión artificial de cerebro en el tercer lote tratado, vista al microscopio óptico a 40X (Fernández 2009.)

Del cuarto lote tratado con una suspensión formulada a base de fenbendazol: 15 mg, pamoato de pirantel: 14.5 mg, pranicuante: 5mg, ivermectina: 0.2 mg, vehículo c.b.p. 1 ml, IVERKAN (dosis de 0.4 ml por ratón) se obtuvo una recuperación total de 148 larvas, con un promedio de 18.5, distribuidas de la siguiente manera: en músculo esquelético se encontraron 94, en cerebro 48, en hígado 0, en riñón 2, en pulmón 4 y en corazón 0 larvas. Presentando variantes entre los distintos individuos, siendo el ratón número 1 el que tuvo más larvas depositadas (25) y el ratón número 4 el que presentó menor cantidad (14), como se observa en la tabla 4. Por lo que hubo una disminución del 63.72 % de larvas con referencia al primer lote.

ÓRGANO No. De ratón	CEREBRO	HÍGADO	RIÑÓN	PULMÓN	CORAZÓN	MÚSCULO ESQ.	TOTAL
1	6	0	0	0	0	19	25
2	4	0	1	0	0	12	17
3	7	0	0	2	0	8	17
4	6	0	0	0	0	8	14
5	5	0	1	0	0	9	15
6	7	0	0	0	0	16	23
7	8	0	0	2	0	12	22
8	5	0	0	0	0	10	15
<b>TOTAL</b>	48	0	2	4	0	94	148

**Tabla 4.** Conteo de L2 de *Toxocara canis* encontradas por animal y por órgano del cuarto lote tratado con el producto a los 30,60,90 y 120 días posteriores al primer tratamiento.



**Figura 26.** L2 de *Toxocara canis* obtenida de la digestión artificial de pulmón en el cuarto lote tratado, vista al microscopio óptico a 40X (Fernández 2009.)

Del quinto lote tratado con una suspensión formulada a base de fenbendazol: 15 mg, pamoato de pirantel: 14.5 mg, pranicuante: 5mg, ivermectina: 0.2 mg, vehículo c.b.p. 1 ml, IVERKAN (dosis de 0.4 ml por ratón) se obtuvo una recuperación total de 95 larvas, con un promedio de 11.87, distribuidas de la siguiente manera: en músculo esquelético se encontraron 72, en cerebro 22, en hígado 0, en riñón 1, en pulmón 0 y en corazón 0 larvas. Presentando variantes entre los distintos individuos, siendo los ratones número 4,5 y 7 los que tuvieron más larvas depositadas (14) y el ratón número 8 el que presentó menor cantidad (8), como se observa en la tabla 5. Por lo que hubo una disminución del 76.71 % de larvas con referencia al primer lote.

ÓRGANO No. De ratón	CEREBRO	HÍGADO	RIÑÓN	PULMÓN	CORAZÓN	MÚSCULO ESQ.	TOTAL
1	4	0	0	0	0	8	12
2	3	0	0	0	0	9	12
3	5	0	0	0	0	6	11
4	4	0	1	0	0	9	14
5	2	0	0	0	0	12	14
6	2	0	0	0	0	8	10
7	1	0	0	0	0	13	14
8	1	0	0	0	0	7	8
<b>TOTAL</b>	22	0	1	0	0	72	95

**Tabla 5.** Conteo de L2 de *Toxocara canis* encontradas por animal y por órgano del quinto lote tratado con el producto a los 30,60,90,120 y 150 días posteriores al primer tratamiento.



**Figura 27.** L2 de *Toxocara canis* obtenida de la digestión artificial de riñón en el quinto lote tratado, vista al microscopio óptico a 40X (Fernández 2009.)

En el lote control inoculado y no tratado la recuperación total fue de 581 larvas, con un promedio de 72.62 distribuidas de la siguiente manera: En músculo esquelético se obtuvo un total de 348, en cerebro 175, hígado 8, riñón 18, pulmón 20, y corazón 12. Presentando variantes entre los distintos individuos, siendo el número 2 el que tuvo más larvas depositadas (84) y el número 3 el que presentó menor cantidad (49), como se muestra en la tabla de abajo.

ÓRGANO	CEREBRO	HÍGADO	RIÑÓN	PULMÓN	CORAZÓN	MÚSCULO ESQ.	TOTAL
No. De ratón							
1	9	3	3	5	2	54	76
2	5	1	0	3	0	75	84
3	11	0	4	1	1	32	49
4	6	0	2	4	3	68	83
5	62	0	5	2	2	12	83
6	10	0	0	3	1	61	75
7	8	4	2	0	3	36	53
8	64	0	2	2	0	10	78
<b>TOTAL</b>	175	8	18	20	12	348	581

**Tabla 6.** Conteo de L2 de *Toxocara canis* por animal y órgano en el lote control inoculado y no tratado, sacrificado a los 60 días post – inoculación. Este lote fue considerado como referencia para la cuantificación de la presencia de larvas en los lotes tratados con una suspensión formulada a base de fenbendazol: 15 mg, pamoato de pirantel: 14.5 mg, prazicuantel: 5mg, ivermectina: 0.2 mg, vehículo c.b.p. 1 ml.



**Figura 28.** L2 de *Toxocara canis* obtenida de la digestión artificial de hígado en el lote control inoculado y no tratado, vista al microscopio óptico a 40X (Fernández 2009.)

Los resultados que se muestran en la siguiente tabla nos indican que en las condiciones experimentales establecidas, no presentaron la infección los animales que no fueron inoculados.

ÓRGANO No. De ratón	CEREBRO	HÍGADO	RIÑÓN	PULMÓN	CORAZÓN	MÚSCULO ESQ.	TOTAL
1	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0	0
7	0	0	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	0	0

**Tabla 7.** Conteo de L2 de *Toxocara canis* por animal y órgano en el grupo control no inoculado y no tratado.

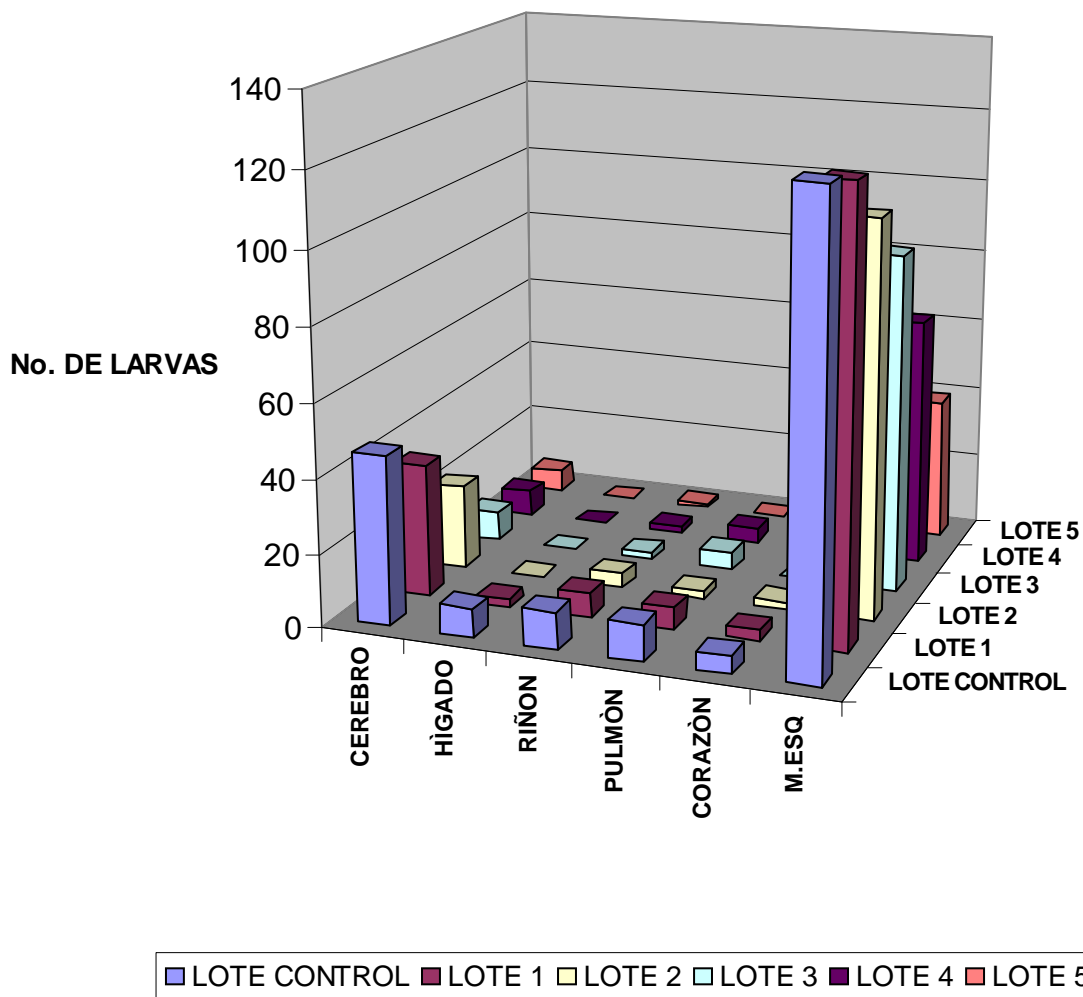
En la tabla 8 se presenta el porcentaje de reducción de L2 obtenidas de *T. canis* entre el lote control el cual se toma como referencia para comparar contra los diferentes lotes tratados de uno a cinco veces, el 100 % de larvas y los lotes tratados a los 30, 60, 90, 120 y 150 días.

TRATAMIENTO	PROMEDIO	%
LOTE CONTROL	581	100 %
A LOS 30 DÍAS	408	29.77 %
A LOS 60 DÍAS	300	48.36 %
A LOS 90 DÍAS	239	58.86 %
A LOS 120 DÍAS	148	74.52 %
A LOS 150 DÍAS	95	83.64 %

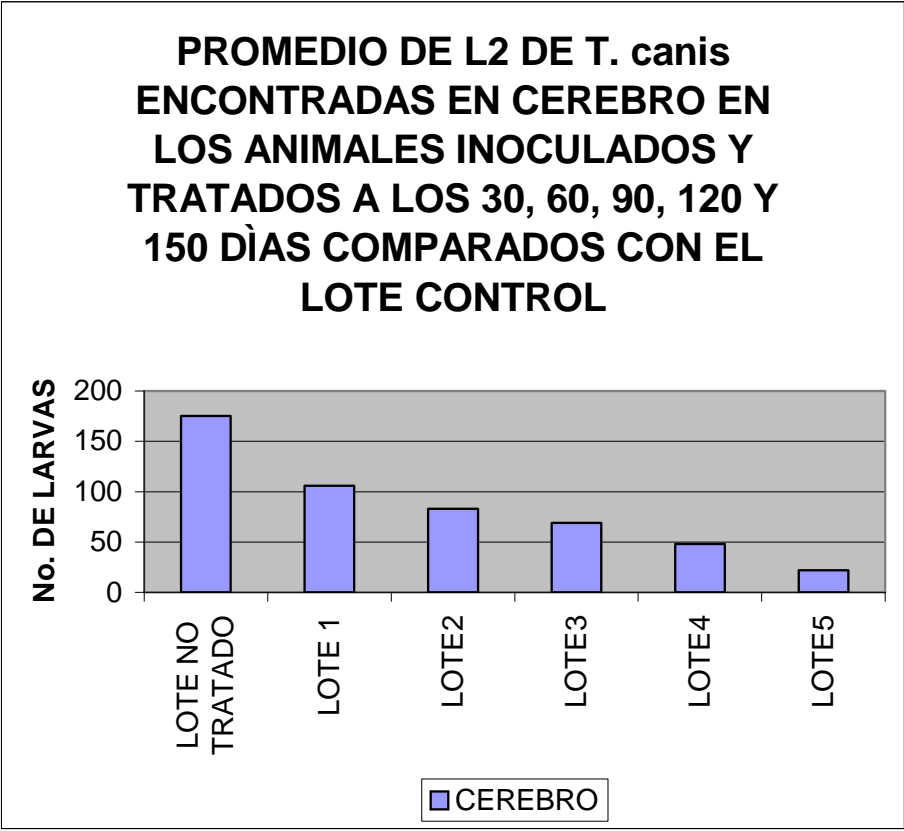
**Tabla 8.** Valores promedio y porcentajes de eliminación de L2 de *Toxocara canis* encontradas en los animales inoculados y tratados a los 30,60,90,120 y 150 días comparados con el lote control inoculado y no tratado.



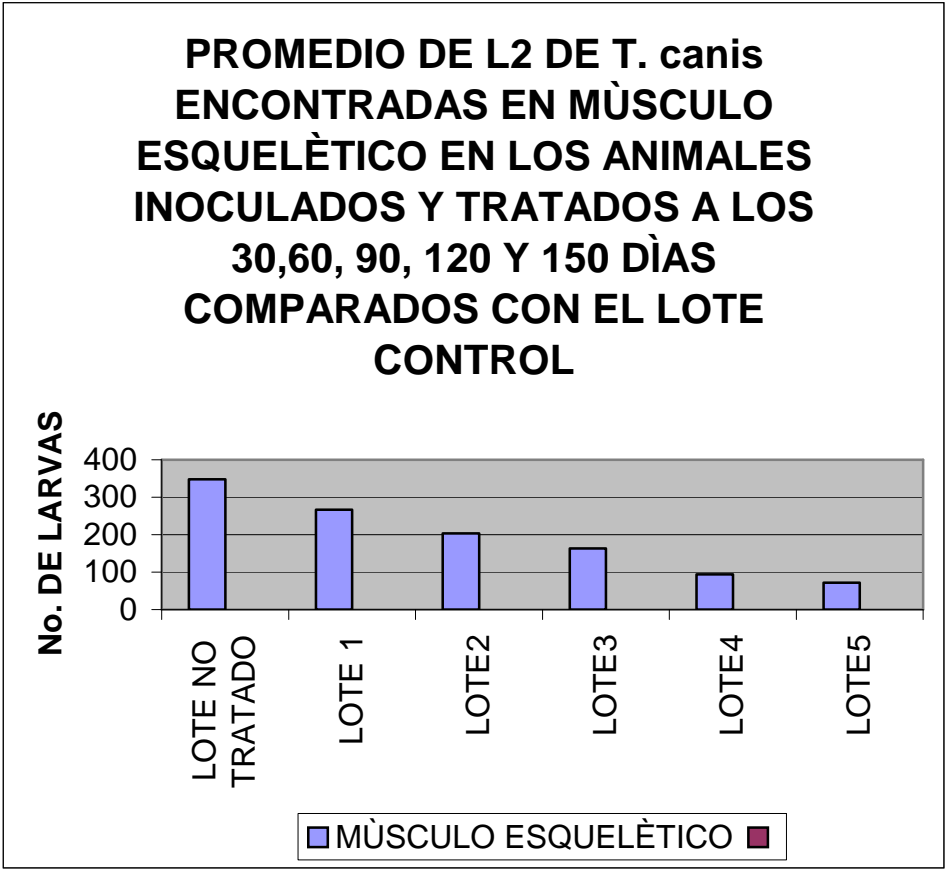
**PROMEDIO DE L2 DE T.canis ENCONTRADAS EN  
LOS DISTINTOS ÓRGANOS EN LOS ANIMALES  
INOCULADOS Y TRATADOS A LOS 30, 60, 90, 120 Y  
150 DÍAS COMPARADOS CON EL LOTE CONTROL**



GRAFICA No. 1



GRAFICA No. 2



GRAFICA No. 3

A continuación se presentan los resultados del análisis de varianza (ANOVA) de los 5 grupos en los que se administró una suspensión formulada a base de fenbendazol: 15 mg, pamoato de pirantel: 14.5 mg, praziquantel: 5mg, ivermectina: 0.2 mg, vehículo c.b.p. 1 ml, del antiparasitario utilizado para eliminar las larvas de *Toxocara canis*, el ANOVA del grupo control.

**Lote inoculado con L2 de *T. canis* y tratado con una suspensión formulada a base de fenbendazol: 15 mg, pamoato de pirantel: 14.5 mg, praziquantel: 5mg, ivermectina: 0.2 mg, vehículo c.b.p. 1 ml, (primer tratamiento a los 30 días post inoculación)**

ÓRGANO	CEREBRO	HÍGADO	RIÑÓN	PULMÓN	CORAZÓN	MÚSCULO ESQ.	TOTAL
No. De ratón							
1	16	1	2	2	0	32	53
2	12	0	0	3	0	21	36
3	15	2	3	0	2	31	53
4	13	0	0	4	1	22	40
5	22	0	0	0	0	60	82
6	15	0	4	0	0	26	45
7	5	0	3	3	4	20	35
8	8	1	0	0	0	55	64
$\Sigma$	106	4	12	12	7	267	408
$\Sigma^2*2$	1592	6	38	38	21	10878	

**Tabla 9.** Valores totales de L2 de *Toxocara canis* encontradas en los seis órganos de los ratones blancos de la cepa CD-1 en el primer lote tratado con IVERKAN a los 30 días post inoculación.

FV	SC	GL	SCM	F
TX	6891	5	1378.2	26.14
ERROR	2214	42	52.71	
TOTAL	9105	47		Ft = 2.45

**Tabla 10.** Tabla de ANOVA de los resultados obtenidos del primer lote tratado, resultando que las variantes si son significativas.

Se rechaza Ho

El ANOVA aplicado a los resultados totales obtenidos, si presentó diferencia significativa teniendo una  $F_c = 26.14$  mayor que la  $F_t = 2.45$  con una significancia  $\alpha = 0.05$ .

**Lote inoculado con L2 de *T. canis* y tratado con una suspensión formulada a base de fenbendazol: 15 mg, pamoato de pirantel: 14.5 mg, praziquantel: 5mg, ivermectina: 0.2 mg, vehículo c.b.p. 1 ml, (segundo tratamiento a los 60 días post inoculación)**

ÓRGANO	CEREBRO	HÍGADO	RIÑÓN	PULMÓN	CORAZÓN	MÚSCULO ESQ.	TOTAL
No. De ratón							
1	11	0	0	0	0	22	33
2	8	0	1	2	0	18	29
3	10	0	0	0	0	23	33
4	12	0	0	2	1	21	36
5	9	0	2	2	0	26	39
6	13	0	0	1	0	28	42
7	9	0	2	0	0	33	44
8	11	0	0	0	1	32	44
$\Sigma$	83	0	5	7	2	203	300
$\Sigma^2*2$	881	0	9	13	2	5351	

**Tabla 11.** Valores totales de L2 de *Toxocara canis* encontradas en los seis órganos de los ratones blancos de la cepa CD-1 en el segundo lote tratado con IVERKAN a los 60 días post inoculación.

FV	SC	GL	SCM	F
TX	4147	5	829.4	148.90
ERROR	234	42	5.57	
TOTAL	4381			Ft = 2.45

**Tabla 12.** Tabla de ANOVA de los resultados obtenidos del segundo lote tratado, resultando que las variantes si son significativas.

Se rechaza Ho

El ANOVA aplicado a los resultados totales obtenidos, si presentó diferencia significativa teniendo una  $F_c = 148.90$  mayor que la  $F_t = 2.45$  con una significancia  $\alpha = 0.05$ .

**Lote inoculado con L2 de *T. canis* y tratado con una suspensión formulada a base de fenbendazol: 15 mg, pamoato de pirantel: 14.5 mg, praziquantel: 5mg, ivermectina: 0.2 mg, vehículo c.b.p. 1 ml, (tercer tratamiento a los 90 días post inoculación)**

ÓRGANO	CEREBRO	HÍGADO	RIÑÓN	PULMÓN	CORAZÓN	MÚSCULO ESQ.	TOTAL
No. De ratón							
1	8	0	0	0	0	22	30
2	6	0	1	0	0	26	33
3	9	0	0	0	0	24	33
4	11	0	0	2	0	19	32
5	9	0	0	0	0	21	30
6	7	0	1	0	0	22	30
7	9	0	0	3	0	18	30
8	10	0	0	0	0	11	21
$\Sigma$	69	0	2	5	0	163	239
$\Sigma^2*2$	613	0	2	13	0	3467	

**Tabla 13.** Valores totales de L2 de *Toxocara canis* encontradas en los seis órganos de los ratones blancos de la cepa CD-1 en el tercer lote tratado con IVERKAN a los 90 días post inoculación.

FV	SC	GL	SCM	F
TX	2729	5	545.8	131.20
ERROR	175	42	4.16	
TOTAL	2904			Ft = 2.45

**Tabla 14.** Tabla de ANOVA de los resultados obtenidos del tercer lote tratado, resultando que las variantes si son significativas.

Se rechaza Ho

El ANOVA aplicado a los resultados totales obtenidos, si presentó diferencia significativa teniendo una Fc= 131.20 mayor que la Ft = 2.45 con una significancia  $\alpha=0.05$ .

**Lote inoculado con L2 de *T. canis* y tratado con una suspensión formulada a base de fenbendazol: 15 mg, pamoato de pirantel: 14.5 mg, praziquantel: 5mg, ivermectina: 0.2 mg, vehículo c.b.p. 1 ml, (cuarto tratamiento a los 120 días post inoculación)**

ÓRGANO	CEREBRO	HÍGADO	RIÑÓN	PULMÓN	CORAZÓN	MÚSCULO ESQ.	TOTAL
No. De ratón							
1	6	0	0	0	0	19	25
2	4	0	1	0	0	12	17
3	7	0	0	2	0	8	17
4	6	0	0	0	0	8	14
5	5	0	1	0	0	9	15
6	7	0	0	0	0	16	23
7	8	0	0	2	0	12	22
8	5	0	0	0	0	10	15
$\Sigma$	48	0	2	4	0	94	148
$\Sigma^2*2$	300	0	2	8	0	1214	

**Tabla 15.** Valores totales de L2 de *Toxocara canis* encontradas en los seis órganos de los ratones blancos de la cepa CD-1 en el cuarto lote tratado con IVERKAN a los 120 días post inoculación.

FV	SC	GL	SCM	F
TX	938	5	187.6	61.10
ERROR	129	42	3.07	
TOTAL	1067			Ft = 2.45

**Tabla 16.** Tabla de ANOVA de los resultados obtenidos del cuarto lote tratado, resultando que las variantes si son significativas.

Se rechaza Ho

El ANOVA aplicado a los resultados totales obtenidos, si presentó diferencia significativa teniendo una  $F_c = 61.10$  mayor que la  $F_t = 2.45$  con una significancia  $\alpha = 0.05$ .

**Lote inoculado con L2 de *T. canis* y tratado con una suspensión formulada a base de fenbendazol: 15 mg, pamoato de pirantel: 14.5 mg, praziquantel: 5mg, ivermectina: 0.2 mg, vehículo c.b.p. 1 ml, (quinto tratamiento a los 150 días post inoculación)**

ÓRGANO	CEREBRO	HÍGADO	RIÑÓN	PULMÓN	CORAZÓN	MÚSCULO ESQ.	TOTAL
No. De ratón							
1	4	0	0	0	0	8	12
2	3	0	0	0	0	9	12
3	5	0	0	0	0	6	11
4	4	0	1	0	0	9	14
5	2	0	0	0	0	12	14
6	2	0	0	0	0	8	10
7	1	0	0	0	0	13	14
8	1	0	0	0	0	7	8
$\Sigma$	22	0	1	0	0	72	95
$\Sigma^2*2$	76	0	1	0	0	688	

**Tabla 17.** Valores totales de L2 de *Toxocara canis* encontradas en los seis órganos de los ratones blancos de la cepa CD-1 en el quinto grupo tratado con IVERKAN a los 150 días post inoculación.

FV	SC	GL	SCM	F
TX	520	5	104	78.19
ERROR	56	42	1.33	
TOTAL	576			Ft = 2.45

**Tabla 18.** Tabla de ANOVA de los resultados obtenidos del quinto lote tratado, resultando que las variantes si son significativas.

Se rechaza Ho

El ANOVA aplicado a los resultados totales obtenidos, si presentó diferencia significativa teniendo una  $F_c = 78.19$  mayor que la  $F_t = 2.45$  con una significancia  $\alpha = 0.05$ .

## LOTE CONTROL INOCULADO Y NO TRATADO

ÓRGANO	CEREBRO	HÍGADO	RIÑÓN	PULMÓN	CORAZÓN	MÚSCULO ESQ.	TOTAL
No. De ratón							
1	9	3	3	5	2	54	76
2	5	1	0	3	0	75	84
3	11	0	4	1	1	32	49
4	6	0	2	4	3	68	83
5	62	0	5	2	2	12	83
6	10	0	0	3	1	61	75
7	8	4	2	0	3	36	53
8	64	0	2	2	0	10	78
$\Sigma$	175	8	18	20	12	348	581
$\Sigma^2*2$	8367	26	62	68	28	19450	

**Tabla 19.** Valores totales de L2 de *Toxocara canis* encontradas en los seis órganos de los ratones blancos de la cepa CD-1 en el lote control inoculado y no tratado

FV	SC	GL	SCM	F
TX	12050	5	2410	11.35
ERROR	8916	42	212.28	
TOTAL	20966			Ft = 2.45

**Tabla 20.** Tabla de ANOVA de los resultados obtenidos del lote control , resultando que las variantes si son significativas.

Se rechaza Ho

El ANOVA aplicado a los resultados totales obtenidos, si presentó diferencia significativa teniendo una  $F_c = 11.35$  mayor que la  $F_t = 2.45$  con una significancia  $\alpha = 0.05$ .



A continuación se presentan los resultados del análisis de varianza (ANOVA) de los promedios de los cinco grupos en los que se administró una suspensión formulada a base de fenbendazol: 15 mg, pamoato de pirantel: 14.5 mg, praciquantel: 5mg, ivermectina: 0.2 mg, vehículo c.b.p. 1 ml, comparado con el ANOVA de los promedios de los cinco lotes más el lote control.

	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3	LOTE 4	LOTE 5
<b>No. De ratón</b>					
<b>1</b>	53	33	30	25	12
<b>2</b>	36	29	33	17	12
<b>3</b>	53	33	33	17	11
<b>4</b>	40	36	32	14	14
<b>5</b>	82	39	30	15	14
<b>6</b>	45	42	30	23	10
<b>7</b>	35	44	30	22	14
<b>8</b>	64	44	21	15	8
$\Sigma$	408	300	239	148	95
$\Sigma^2*2$	21359	11472	7243	2862	1161

**Tabla 21.** Valores totales de L2 de *Toxocara canis* encontradas en los cinco lotes tratados de los ratones blancos de la cepa CD-1

<b>FV</b>	<b>SC</b>	<b>GL</b>	<b>SCM</b>	<b>F</b>
<b>TX</b>	13562	4	3390.5	115.01
<b>ERROR</b>	1032	35	29.48	
<b>TOTAL</b>	14594			Ft = 2.45

**Tabla 22.** Tabla de ANOVA de los resultados obtenidos de los promedios de los cinco lotes tratados, resultando que las variantes si son significativas.

El ANOVA aplicado a los resultados totales obtenidos, si presentó diferencia significativa teniendo una  $F_c = 115.01$  mayor que la  $F_t = 2.45$  con una significancia  $\alpha = 0.05$ .

Tabla de resultados totales de los cinco lotes tratados más el lote control

No. De ratón	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3	LOTE 4	LOTE 5	LOTE CONTROL
1	53	33	30	25	12	76
2	36	29	33	17	12	84
3	53	33	33	17	11	49
4	40	36	32	14	14	83
5	82	39	30	15	14	83
6	45	42	30	23	10	75
7	35	44	30	22	14	53
8	64	44	21	15	8	78
$\Sigma$	408	300	239	148	95	581
$\Sigma^2*2$	21359	11472	7243	2862	1161	43529

**Tabla 23.** Valores totales de L2 de *Toxocara canis* encontradas en los cinco lotes tratados y el lote control de los ratones blancos de la cepa CD-1

FV	SC	GL	SCM	F
TX	19916	5	3983.2	70.68
ERROR	2367	42	56.35	
TOTAL	22283			Ft = 2.45

**Tabla 24.** Tabla de ANOVA de los resultados obtenidos de los promedios de los cinco lotes tratados y el lote control, resultando que las variantes si son significativas.

El ANOVA aplicado a los resultados totales obtenidos, si presentó diferencia significativa teniendo una  $F_c = 70.68$  mayor que la  $F_t = 2.45$  con una significancia  $\alpha = 0.05$ .

Al aplicar la prueba de Tukey a los datos para determinar la diferencia entre las medias se obtuvo que todos los valores son significativos, ya que cualquier diferencia entre dos medias se declara estadísticamente significativa si excede el valor de la Diferencia Mínima Significativa Honesta (DMSH).

A partir de los datos citados en las tablas 23 y 24 se conocerá cuales medias son estadísticamente diferentes y cuales no, con un nivel de significancia  $\alpha = 0.05$ .

La diferencia entre dos medias muestrales que exceda a este valor se considerará estadísticamente significativa:

$$DMSH = (2.015) (3.75) = 7.55$$

Grupo Control (GC)

Lote 1,2,3....5 (L1, etc)

Comparación	Diferencia	Significancia
LC – L1	$72.62 - 51 = 21.62$	GC > L1
LC – L2	$72.62 - 37.5 = 35.12$	GC > L2
LC – L3	$72.62 - 29.87 = 42.75$	GC > L3
LC – L4	$72.62 - 18.5 = 54.12$	GC > L4
LC – L5	$72.62 - 11.87 = 60.75$	GC > L5
L1 – L2	$51 - 37.5 = 13.5$	L1 > L2
L1 – L3	$51 - 29.87 = 21.13$	L1 > L3
L1 – L4	$51 - 18.5 = 32.5$	L1 > L4
L1 – L5	$51 - 11.87 = 39.13$	L1 > L5
L2 – L3	$37.5 - 29.87 = 7.63$	L2 > L3
L2 – L4	$37.5 - 18.5 = 19$	L2 > L4
L2 – L5	$37.5 - 11.87 = 25.63$	L2 > L5
L3 – L4	$29.87 - 18.5 = 11.37$	L3 > L4
L3 – L5	$29.87 - 11.87 = 18$	L3 > L5
L4 – L5	$18.5 - 11.87 = 6.63$	No significativo

**Tabla 25. Prueba de Tukey** de los cinco lotes tratados con una suspensión formulada a base de fenbendazol: 15 mg, pamoato de pirantel: 14.5 mg, praziquantel: 5mg, ivermectina: 0.2 mg, vehículo c.b.p. 1 ml, más el lote control (inoculado y no tratado) mostrando que si existe diferencia significativa entre éstos.

## DISCUSIÓN

Debido a que la toxocariosis es una parasitosis muy común en cachorros y de gran importancia por ser zoonótica se han realizado diversos estudios para establecer posibles tratamientos y estrategias que permitan la eliminación de las formas adultas del parásito y de manera más específica contra las formas larvianas con el fin de prevenir la transmisión lactogénica y transplacentaria, así diferentes antihelmínticos han sido utilizados para evaluar su efectividad en la eliminación de dichos estados larvianos, el objetivo específico de este trabajo fue evaluar la actividad antiparasitaria de una suspensión formulada a base de fenbendazol (15 mg.), pamoato de pirantel (14.5 mg.), praziquantel (5 mg.), ivermectina (0.2 mg.)/ ml del producto que se suministra a razón de 1 ml. por kilogramo de peso vivo por vía oral, el criterio para desarrollar esta asociación se basa en el efecto sinérgico de éstos principios y potenciar la actividad antiparasitaria, ya que tres de ellos tienen un espectro que cubre nematodos y uno los cestodos intestinales.

En este estudio el resultado obtenido en el grupo que recibió un solo tratamiento fue una disminución del 29.77 % de larvas, para el segundo grupo la disminución fue del 48.36 %, en el tercer grupo de 58.86 %, el cuarto grupo de 74.52 % y en el quinto tratado a los 150 días la disminución de larvas fue de 83.64 %, usando como referencia el número total de larvas recuperadas en el grupo control inoculado y no tratado, mostrando un efecto aditivo a la aplicación de los tratamientos.

Los resultados obtenidos después del análisis de varianza de los diferentes grupos tratados y el grupo control inoculado y no tratado mostraron que la asociación de los fármacos anteriormente descritos generó una reducción de larvas la cual era más notoria conforme se incrementaba el número de tratamientos, es decir que con el primero aplicado a los 30 días post inoculación la reducción de larvas en cerebro fue de 39.42% en tanto que en el quinto tratamiento suministrado a los 150 días fue de 87.42% y en el caso de músculo esquelético la reducción de larvas en el primero fue de 23.27%, en tanto que en el quinto fue de 79.31%, de las que un alto porcentaje pueden ser las larvas que se han desplazado del cerebro a los tejidos musculares al ser afectadas las que ocupaban originalmente esos tejidos, por lo que al aplicar la prueba de Tukey para determinar diferencias entre medias de los grupos tratados se determinó que los valores obtenidos en todos fueron estadísticamente significativos, siendo el lote 5 el que mayor diferencia presentó con respecto al grupo control.

La combinación empleada en este trabajo se seleccionó a partir del estudio de León y Balbuena (2004) quienes probaron siete diferentes productos comerciales que contenían diferentes combinaciones de anticestódicos y antinematódicos, uno con la mezcla de pamoato de pirantel y pamoato de oxantel en suspensión, que produjo una reducción del 80.26% de huevos de *T. canis*. eliminados en heces, grupo que al hacerle la necropsia se recuperaron 2.5 gusanos por animal, eliminando por completo los gusanos en 12 de 20 perros; un segundo producto formulado a base de embonato de oxantel y pranicuantele presentó una eficacia del 83.75% contra *T. canis*, con una recuperación de 4 gusanos promedio en 11 de 20 cachorros, con un 45% de eficacia real; otro producto basado en la asociación de pranicuantele, pamoato de pirantel y febantel redujo en un 93.01% los huevos de *T. canis*, y a la necropsia 9 de los 20 cachorros tenían un promedio de 2.78 gusanos por animal, con eficacia entonces del 55%. En este trabajo el producto con el mejor desempeño fue el que presentaba una formulación parecida a la usada en esta tesis que se diferenciaba porque la concentración de ivermectina fue de 4 mcg/kg, observando una eficacia para reducir la cantidad de huevos del 97.55% y en lo que refiere a la necropsia se observó que solo 5 de los 20 perros del grupo tratado presentaban formas adultas a la necropsia por lo que se obtuvo el 75% de eficacia como adulticida y de hecho fue el producto comercial con mejor desempeño que con una dosis debería dejar libres a los animales de los helmintos intestinales, los productos evaluados presentaron una eficacia de mediana a buena contra las formas adultas, pero la recuperación a la necropsia de parásitos vivos y formas juveniles en cantidades variables implica que no hay una remoción absoluta de organismos, persistiendo la infección y representando un riesgo para la salud pública, por esta razón habrán de evaluarse esquemas de tratamientos adulticidas múltiples y consecutivos que mejoren el desempeño. A partir de la aparición de esta combinación concebida por los laboratorios Virbac, otros laboratorios farmacéuticos han sacado al mercado productos con una composición similar o parecida considerando que todos los principios componentes son actualmente moléculas libres. El presente trabajo fue enfocado a remover las larvas enquistadas de *T. canis* empleando un producto con características parecidas al de otro laboratorio, previamente se sometió a una prueba crítica con un grupo de 50 cachorros produciendo una reducción en la eliminación del 84.39% y al realizar la necropsia de estos animales se encontró que 38% presentaba aún formas adultas del nematodo en cuestión, en tanto al someter a tratamiento a los ratones infectados con las larvas la eficacia fue progresivamente mayor contra éstas conforme se incrementaban los tratamientos hasta

alcanzar el 83.64 %, esta tendencia hace suponer que si se continua el suministro de los tratamientos el porcentaje de reducción de larvas hubiera sido mayor y probablemente hubiese eliminado a la totalidad de las larvas.

Entre los antecedentes que existen de dosificación y estrategias de suministro de antiparasitarios para eliminar larvas podemos citar el estudio de Abo-Shehada y Hebert (1984), que reportaron una reducción de 78-79% de larvas con un modelo de ratones usando por separado ivermectina (0.2 µg/Kg subcutánea y oral), fenbendazol (100mg/kg oral) y albendazol (100 mg/kg oral) y levamisol, suministrándolos diariamente por 5 o 6 días, iniciando en el día 2 u 8 post inoculación y sacrificando los animales el día 8 y 35 post inoculación, en este caso encontraron que la ivermectina suministrada al día 8 de sacrificio, no produjo una reducción de larvas. Para el día 35 hubo una reducción del 80% tanto en los animales tratados vía oral como para la subcutánea. Para el caso del fenbendazol la reducción fue del 20%, mientras que para el albendazol fue del 38%; en el presente trabajo con la suspensión empleada en los animales tratados con una dosis del producto a los 30 días de la inoculación el nivel de reducción fue de 29.77, 48.36 (2), 58.86 (3)%, 74.52 (4) y 83.64 %(5) usando intervalos mensuales se obtuvieron resultados cercanos a los observados por estos autores con una salvedad, el estudio fue desarrollado hace 26 años, justo durante la época en la que la ivermectina se popularizó primero empleándose en los rumiantes y paso posteriormente a todas las especies particularmente a los perros, especie en la que se ha usado de forma intensiva y como se plantea con este trabajo si el manejo de forma individual de los principios resultaba con un nivel de eficacia similar, ahora la mezcla de principios de hasta tres familias diferentes apenas alcanza el mismo nivel .

Fernández y Ortiz (2004), utilizaron una asociación ivermectina – albendazol en dosis de 200 µg/Kg (subcutánea) de ivermectina y 5 mg/kg (vía oral) de albendazol administrándolo mensualmente durante cuatro meses, obteniendo una reducción del 79% de larvas totales, del 50% en cerebro y del 90% en músculo esquelético, encontraron que el mejor efecto se presentó con los dos primeros tratamientos, 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 y la efectividad puede ser mayor si la dosis es incrementada de acuerdo a los datos disponibles. En este trabajo los tratamientos fueron aplicados cada 30 días hasta completar 5 dosis, lo cual nos permite entender que los resultados obtenidos van en ascenso conforme se incrementa su número y esto es debido al sinergismo y la actividad antiparasitaria que se logra con la

asociación del fenbendazol, pamoato de pirantel, praziquantel e ivermectina, por lo que los datos obtenidos en el presente trabajo son mejores ya que se obtuvo un efecto de reducción global mayor, que fue del 83.64% de larvas totales, en tanto que en cerebro la reducción fue de 87.42% y en músculo esquelético del 79.31% con la consideración de que aquí se empleó un principio adicional que teóricamente incluye en su espectro a las fases larvarias de este parásito (el pamoato de pirantel) que debería eliminar las fases larvarias y hacer más eficiente el tratamiento.

González y Morales (2002) comparando tres lactonas macrocíclicas (ivermectina, doramectina y moxidectina) usando una dosis subcutánea de 200  $\mu\text{g}/\text{Kg}$  30 días postinfección, obtuvieron una eficacia del 50.13% para la ivermectina, del 25.5% para la doramectina y del 17.5% para la moxidectina, siendo la primera la más eficiente en comparación con las otras lactonas pero aún con este comportamiento su efectividad fue baja, en tanto que los resultados en este trabajo mostraron una eficacia menor con un tratamiento y cercanía al 50% con dos tratamientos y alcanzó el 83.64% total de reducción de larvas después de cinco tratamientos usando la asociación de la ivermectina con los otros tres obteniendo aparentemente mejores resultados con ivermectina sola en un solo tratamiento pero con notorias deficiencias respecto a la moxidectina y doramectina que teóricamente debería tener un mejor desempeño debido a que en nuestro país no se emplean regularmente en los perros sino en ganado bovino u ovino.

López y Mejía (2003) manejando un esquema repetitivo de ivermectina a dosis de 200  $\mu\text{g}/\text{Kg}$ , aplicada subcutáneamente suministrando cinco tratamientos con intervalos mensuales, obtuvieron eficacia de 58.1% (con un tratamiento) a 88.58% (5 dosis) de eliminación, reduciendo significativamente las larvas encontradas en cerebro y músculo esquelético, pero sin lograr la eliminación, usando solo ivermectina, por lo que los resultados en este trabajo son similares ya que el porcentaje de reducción de larvas totales en el quinto alcanza hasta un 83.64%, estando apenas por abajo de los resultados antes mencionados, lo cual podría sugerir que la aplicación de un sexto tratamiento y aún un séptimo mejoraría la actividad antiparasitaria con el agravante en el caso de los resultados obtenidos en este trabajo de que en el estudio citado solo se empleó un principio activo y en este tres antinematódicos de diferentes familias por vía oral con resultados muy parecidos.

Enríquez y Martínez (2004) utilizaron selamectina un principio activo de la familia de las lactonas más recientemente lanzada a comercialización, administrándola a los 30, 60 y 90 días de inoculación a dosis de 6 mg/kg vía epicutánea, obteniendo una

efectividad de 99% de forma global, en cerebro del 98.66% y en músculo esquelético alcanzó un 100% de efectividad; mostrando una excelente actividad, esta propiedad se atribuye a la persistencia sistémica de la selamectina en el plasma y su lento metabolismo que proporcionan concentraciones eficaces durante el intervalo entre dosis (30 días) características que le son conferidas debido a la composición química de la molécula, que la hace más estable. Puede considerarse que este principio es un excelente sustituto de la ivermectina para la eliminación de este parásito con la limitante en su uso derivada del costo que es mucho mayor (casi del doble que el de la ivermectina) e incluso el de otros productos como el que se maneja en este trabajo.

Fok y Kassai (1998) trabajando con el mismo modelo, administraron ivermectina (0.6 mg/kg subcutánea, oral y en el alimento) y otros principios (fenbendazol, flubendazol, oxibendazol y albendazol) por un lapso de 10 días, tuvieron una reducción del 33.5% de larvas para el caso de la ivermectina administrada oralmente, y de 10.5% de reducción de larvas aplicando ivermectina subcutánea, lo cual indica que esas dosis elevadas de ivermectina aplicadas subcutáneamente (0.6 mg/kg) y por un lapso de 10 días consecutivos tuvieron un desempeño muy pobre para eliminar larvas lo cual nos puede hacer pensar que las poblaciones de gusanos de éstos animales han sido muy expuestas a este tipo de principios en Hungría lugar donde se realizó el estudio, lo cual ha hecho menos eficientes a los principios y las dosis debido a posible resistencia creada por el contacto continuo a este principio. En este trabajo la dosis de 0.2 mg. de ivermectina asociada con el fenbendazol 15 mg, pamoato de pirantel 14.5 mg y pranicuantel 5 mg tuvo un efecto mayor empleando una sola dosis respecto al obtenido por estos autores con la consideración del uso de la sinergia de tres principios antinematódicos diferentes y el efecto después de la aplicación de cinco tratamientos aplicados cada 30 días provocó una reducción de larvas totales a un 83.64% que indica resultados mucho mejores a los observados por éstos investigadores. Por lo cual se piensa que la aplicación hecha de forma consecutiva puede influir en los resultados que cuando se suministra cada 30 días, es decir que el tiempo entre aplicaciones si influye en los resultados.

Se puede considerar que este producto presenta buena actividad contra las larvas del nematodo, ya que la reducción va en aumento al incrementarse el número de tratamientos, en comparación con los resultados de los trabajos citados anteriormente por lo que la inclusión de un sexto y aún un séptimo tratamiento mejoraría la actividad antiparasitaria.



Las dosis empleadas en este trabajo para el fenbendazol, pamoato de pirantel, y praziquantel se encuentran dentro de los rangos terapéuticos recomendados de forma general, en tanto que la dosis de ivermectina está muy por encima de la recomendada para la especie, esto es debido a que desde el principio de su uso en bovinos con la dosis de 200 mcg/kg, se transfirió esa misma dosis a los perros y se ha venido manteniendo hasta nuestros días lo cual ha venido permitiendo exponer a los parásitos a dosis muy altas del principio factor que resulta en una importante presión sobre las poblaciones parasitarias.

## CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos sugieren que el uso de la suspensión formulada con la asociación de fenbendazol, pamoato de pirantel, praziquantel e ivermectina a las dosis utilizadas en este trabajo, la remoción obtenida en el primer tratamiento a los 30 días post inoculación fue de 29.77 %, en el segundo tratamiento aplicado a los 60 días fue de 48.36 %, en el tercer tratamiento a los 90 días fue de 58.86 %, en el cuarto tratamiento a los 120 días fue de 74.52 % y en el quinto tratamiento a los 150 días fue de 83.64 % del total de larvas.

Si bien no producen la eliminación total de los estados larvarios de *Toxocara canis*, causan una reducción gradual de éstas, la cual va en aumento conforme se avanza en la aplicación de los tratamientos, tal es el caso de la disminución de dichas larvas existentes en cerebro ya que con el primer tratamiento hecho a los 30 días post inoculación la reducción de larvas fue de 39.42% en tanto que la mostrada en el quinto tratamiento hecho a los 150 días fue de 87.42 % y en músculo esquelético la reducción mostrada en el primer tratamiento hecho a los 30 días post inoculación fue de 23.27%, en tanto que en el quinto tratamiento hecho a los 150 días fue de 79.31%, de las que un alto porcentaje pueden ser las larvas que se han desplazado del cerebro a los tejidos musculares al ser afectadas las larvas que ocupaban originalmente éstos tejidos, siendo éstos los tejidos más afectados por esta parasitosis. Por lo anterior se puede considerar que este producto tiene mayor efecto sobre las larvas que varios de los ya existentes en el mercado, que son combinaciones con alguno parecido.

## REFERENCIAS

1. Abo-Shehada, M.N:Herbert I.V (1984). “Anthelmintic effect of levamisole, ivermectin, albendazole and fenbendazole on larval *Toxocara canis* infection in mice.” Vet Parasitology; vol 36(1): 87-92.
2. Abo-shehada, M N:Herbert I.V.(1984) “The migration of larval *Toxocara canis* in mice ii. post-intestinal migration in primary infections.” Vet Parasitology, 17 (1984/85) 75-83.
3. Abo-shehada, M N:Herbert I.V.(1991) “Acquired immunity to *Toxocara canis* infection in mice”. Vet Parasitology; vol 38: 289-298.
4. Acosta. S.N. “Actividad de diferentes niveles de dosificación de ivermectina contra larvas enquistadas de *Toxocara canis* en ratones blancos” Tesis profesional. Médico Veterinario Zootécnista. FES Cuautitlán. UNAM. (2005).
5. Alexander. F.” Introducción a la Farmacología Veterinaria” 3ª ed, editorial Acribia, Zaragoza España. 1976.
6. Balbuena B.V. León A.L. “Comparación de actividad antihelmintica de siete productos comerciales contra los nematodos *Toxocara canis* y *Ancylostoma caninum* usando perros con infestación natural por medio de una prueba critica” Tesis profesional. Médico Veterinario Zootécnista. FES Cuautitlán. UNAM. (2004).
7. Berger, S. “Human parasitic diseases Sourcebook, Jones and Bartlett Publishers”. Sudbury Massachusetts. 2006.
8. Bishop, B.F.,y col. “Selamectin: a novel broad-spectrum endectocide for dogs and cats”. Vet. Parasitol., 91, 163-176 (2000).
9. Boray, J.C., Strong, M.B., Allison, J.R., Von, O.M., Sarasin, C., Greller, W., (1979). Nitroscanate a new broad-spectrum anthelmintic against nematodes and cestodes of dogs and cats., Aust. Vet. J., 55: 45-53.
10. Botana López Luis M., “Farmacología y terapéutica veterinaria”. Editorial McGraw Hill- interamericana, Madrid España 2002.
11. Botero. D. “Parasitosis humana”. Editorial Carvajal. S. A. Colombia 1992.
12. Booth. N. H. “Farmacología y terapéutica veterinaria.” 5ª edición, Editorial Acribia. S.A. Zaragoza España. 1987.

13. Carmona B.,H.J: “Efecto del nitroscanate en dosis diferidas sobre la larva somática de *Toxocara canis* en ratones blancos”. Tesis profesional. Médico Veterinario Zootecnista. FES Cuautitlan. UNAM. (1984).
14. Castillo G. M. “Evaluación de un producto comercial a base de ivermectina vía oral contra *Toxocara canis* y *Ancylostoma caninum*” Tesis profesional. Médico Veterinario Zootécnista. FES Cuautitlán. UNAM. (2007).
15. Cordero del Campillo, Rojo .F.A, Martínez. A.R, Sánchez M.C, Hernández S. Hernández, Navarrete, Diez. P. Quiroz. H, Carallto M. “Parasitología Veterinaria”. España, Mc Graw Hill-Interamericana, 2000.
16. Daykin. P.W.” Farmacología y terapéutica veterinaria”. Editorial Continental S.A. México. D.F.
17. De la Fé, P.; Duménigo, B.; Brito E; Aguilar J. (2006) “*Toxocara canis* y Síndrome Larva Migrans Visceralis (*Toxocara canis* and Syndrome Larva Migrans Visceralis).” Rev Elec de Vet REDVET ;7(4): 1-42.
18. Del Valle G. M., Radman N., Burgos L.,(2002) “*Toxocara canis*: migración larval y eosinofilia en el hospedador paraténico”. Laboratorio de Parasitosis humanas y zoonosis parasitarias. Vol.57, pp.46-49. Argentina.
19. Dunn A.M, “Helmintología Veterinaria”. 2ª edición, Editorial Manual Moderno S.A. de C.V. México D.F. 1983.
20. Fernández A.C, Ortiz. R.C. “Evaluación del tratamiento con dosis repetitivas de una asociación albendazol-ivermectina contra las larvas enquistadas de *Toxocara canis* en ratones blancos”. Tesis profesional. Médico Veterinario Zootécnista. FES Cuautitlán. UNAM. (2004).
21. Flores, A.J., (1992). Toxocariosis: zoonosis por nematodos. Revista nuestros perros, No. 5 – Abril, Malaga Pag.1-9.
22. Fuentes. H V. “Farmacología y terapéutica veterinarias”. Editorial Interamericana. México D.F. 1985.
23. Gallego J. “Manual de parasitología”. España: Universidad de Barcelona, 1998.
24. Geary T. Ivermectin 20 years on: maturation of a wonder drug. TRENDS in Parasitol Vol.21 No.11 November 2005. pag. 530-532.
25. Gokbulut C, Karademir U y col. “Comparative plasma dispositions of ivermectin and doramectin following subcutaneous and oral administration in dogs” Vet Parasitol 135 (2006) 347–354.

26. González G.P, Morales M.F. “Evaluación comparativa de la actividad antiparasitaria de la Ivermectina, Moxidectina y Doramectina contra larvas enquistadas de *T.Canis*.” Tesis Profesional, Químico Farmacéutico Biólogo. FES Cuautitlán. UNAM, (2002).
27. González G. T. “Distribución anatómica de larvas somáticas de *Toxocara canis* en la musculatura y tejido cerebral de jerbos mongolicos y ratones blancos de la cepa CD-1”, Tesis profesional. Médico Veterinario Zootécnista. FES Cuautitlán. UNAM. (2006).
28. Goodman y Gilman. “Las bases Farmacológicas de la terapéutica”. Editorial Mc GrawHill.10ª Edición. México. (2003).
29. Guerrant RL, Walker DH, Weller PF. “Enfermedades infecciosas tropicales.” España: Elsevier Science, 2002.
30. Helwigh.B.A.Lind P.(1999) ”Visceral larva migrant: migratory pattern of *Toxocara canis* in pigs”. Parasitol vol. 29, pag 559-565.
31. Jaramillo A.E., “Efecto antiparasitario del albendazol suministrado a diferentes dosis sobre larvas enquistadas de *Toxocara canis* en ratones blancos” Tesis Profesional, Químico Farmacéutico Biólogo. FES Cuautitlán. UNAM, (2005).
32. Jay G R. “Parasitología animal”, Editorial Interamericana, México D.F 1972.
33. Kassai. T. “Helmintología Veterinaria”. Editorial ACRIBIA S.A. España 2002.
34. Kassai T. Fok E. “*Toxocara canis* infection in the paratenic host: a study on the chemosusceptibility of the somatic larvae in mice” Vet Parasitol, Volume 74, Issues 2-4, 31 January 1998, Pages 243-259.
35. Katzung, “Farmacología básica y clínica”. Editorial El manual moderno, México.2005.
36. Lapage. G. ” Parasitología Veterinaria2 5ª edición CECSA, México D:F 1971.
37. Lescano Z.S, Queiroz L.M “Larval Recovery of *Toxocara canis* in Organs and Tissues of Experimentally Infected *Rattus norvegicus*” Veterinary Parasitol, Vol. 113, Issues 3-4, 1 May 2003, Pag 229-237.
38. Levine N.D, “Tratado de Parasitología Veterinaria,” editorial ACRIBIA, Zaragoza España, 1978.
39. López H.E. Mejía. L. J. ”Efecto de dosis repetitivas de ivermectina sobre larvas enquistadas de *Toxocara canis* en ratones blancos” Tesis profesional. Médico Veterinario Zootécnista. FES Cuautitlán. UNAM. (2003).

40. Madisson. J. E. “Farmacología clínica en pequeños animales”. Editorial interamericana 1ª edición. Argentina. 2004.
41. Mehlhorn. H. “Parasitología Veterinaria”. Editorial GRASS-IATROS. Zaragoza España.
42. Mejía L., J.; López, E. (2003) “Efecto de dosis repetitivas de ivermectina sobre larvas enquistadas de *Toxocara canis* en ratones blancos”. Tesis de Licenciatura (Médico Veterinario Zootecnista). Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México, 58 pp.
43. Oshima T.: “Estandarización of techniques for infectin mice with *Toxocara canis* and observation on the nor mal migration routes of the larvae”. J Parasitol. 17: 652-656 (1961).
44. Overgaauw, P.A.M. (1997) Chapter 1: “General introduction. Aspects of *Toxocara* Epidemiology, Toxocarosis in dogs and cats”. Crit Rev Microbiol; 23:233-51.
45. Quiroz R H. “Parasitología y Enfermedades Parasitarias de Animales Domésticos”. México. Limusa, 2002.
46. Rang. H.P., Dele. M.M, Ritter J.M. “Farmacología.” 5ª edición, Editorial Elsevier, 2004.
47. Saiz.L. “Las zoonosis. Aspectos Sanitarios, económicos y sociales. Etiología. Epidemiología. Diagnostico y Profilaxis.” Editorial AEDOS. Barcelona. España 1976.
48. Santillan. G. “Caracterización de proteínas específicas para el diagnóstico de *Toxocara canis*”. Tesis de maestría en biología molecular. UNAM 2000.
49. Sanyal. P.K. Knox, M.R y col. “Influence of the kinetic disposition of fenbendazole in cattle and buffalo”. Int. J. parasitol 25, 1202-1204 (1995).
50. Soulsby. E.J.L “Parasitología y Enfermedades Parasitarias en los Animales Domésticos”. 7ª edición, editorial interamericana, México D.F. (1982).
51. Sumano. L.H. “Farmacología veterinaria”. 2ª ed, editorial Mc Graw Hill – Interamericana. México D.F. 1997.
52. Tomoko H. t col. “New animal model for human ocular toxocariasis: ophthalmoscopic observation”. Br J Ophthalmol 1999; vol. 83:967–972.
53. Tongson, M.S. and Dayrit, A.M. “Effect of tetramizole on the somatic *Toxocara canis* larvae in white reats”. Phil. J. Vet. Med., 8:53-64, (1973).

54. Urquhart G.M., Armour J, Duncan JL. "Parasitología veterinaria". Acribia Zaragoza España 2001.
55. Victoria., J.M.D., "Uso de ivermectina en niños". Dermatol. Pediatr. Lat., 2003; 1(1):61-65
56. <http://www.sciencedirect.com> international Journal for Parasitology 2001.
57. <http://www.canedapastoretedesco.info/Documenti/profilassi%20vaccinale.htm>
58. <http://www.rramericas.oie.int/es/proyectos/comevet/fichas/es/fichasfarmacos.htm>.
59. <http://www.ceniap.gov.ve/ceniaphoy/articulos/n8/arti/morales.g2/moraleg2.htm>
60. <http://www.emedicine.com/ped/topic2270.htm>. (octubre de 2007).