



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLÁN**

“ACTIVIDAD ANTIPARASITARIA DE LA ASOCIACIÓN  
IVERMECTINA-ALBENDAZOL CONTRA LARVAS  
ENQUISTADAS DE *Toxocara canis* EN RATONES MACHOS  
CD1”

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

P R E S E N T A N :

BRENDA PALMAS FLORES

LAURA LETICIA LÓPEZ MOLINA

ASESOR DE TESIS: M en C. PABLO MARTÍNEZ LABAT



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

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

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS  
RESULTADO DE ESTUDIOS  
SUPERIORES CUAUTITLAN



DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN  
PRESENTE

DEPARTAMENTO DE  
EXAMENES PROFESIONALES  
ATN: L. A. ARACELI HERRERA HERNANDEZ  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la FES Cuautitlán

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

" Actividad antiparasitaria de la asociacion de  
ivermectina-albendazol contra larvas enquistadas  
de Toxocara canis en ratones machos CDI "

que presenta la pasante: Laura Leticia López Molina  
con número de cuenta: ) 095375768 para obtener el título de :  
Química Farmaceutica Bióloga

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

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 17 de Junio de 2008

PRESIDENTE

MVZ. Gerardo Cruz Jiménez

VOCAL

MC. Juan Pablo Martínez Labat

SECRETARIO

MFC. Ma. Eugenia R. Posadas Galarza

PRIMER SUPLENTE

MVZ. Gabriela Fuentes Cervantes

SEGUNDO SUPLENTE

MFC. Cecilia Hernández Barba



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

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

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES CUAUTITLAN



DEPARTAMENTO DE

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

DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN  
PRESENTE

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

"Actividad antiparasitaria de la asociación de  
ivermectina-albendazol contra larvas enquistadas  
de *Toxocara canis* en ratones machos CDI"

que presenta la pasante: Brenda Palmas Flores  
con número de cuenta: 099539557 para obtener el título de:  
Química Farmacéutica Bióloga

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

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuatitlán Izcalli, Méx. a 17 de Junio de 2008

PRESIDENTE

MVZ. Gerardo Cruz Jiménez

VOCAL

MC. Juan Pablo Martínez Labat

SECRETARIO

MFC. Ma. Eugenia R. Posadas Galarza

PRIMER SUPLENTE

MVZ. Gabriela Fuentes Cervantes

SEGUNDO SUPLENTE

MFC. Cecilia Hernández Barba

## **AGRADECIMIENTOS**

*Agradezco a mis padres María de Lourdes Flores Rubio y Nicasio Tomás Palmas Castro, por la paciencia y el apoyo incondicional que me han dado, ya que esta Tesis es también el reflejo de su esfuerzo.*

*A mi hermana Margarita Palmas Flores que me ha brindado su apoyo.*

*A Alfonso Esteban Leyva Ríos por estar conmigo en las buenas y en las no tan buenas pero siempre juntos.*

*A mi asesor M. Pablo Martínez Labat por el tiempo y la dedicación que invirtió junto con nosotras en este proyecto.*

*A Laura Leticia López Molina mi compañera de Tesis ya que con el inicio de este proyecto también comenzó una amistad.*

*A mis amigos Jael Sánchez Hernández, Mario Patlani Moreno, Octavio A. González Baca, Selene A. Lozano, y a todos los que directa o indirectamente participaron en la elaboración de esta Tesis.*

*A la empresa Bioskinco por las facilidades otorgadas para la elaboración de esta Tesis.*

**BRENDA PALMAS FLORES**

## **AGRADECIMIENTOS**

*A mis padres Erenia Molina y Abel López; a mis hermanas Adriana, Elena y Anabel por ser parte medular en mi desarrollo no solo profesional sino personal.*

*A Brenda Palmas Flores por darme la oportunidad de trabajar juntas y compartir este proyecto conmigo; a mi asesor Pablo Martinez Labat por permitirme desarrollarlo.*

*A Miguel Ángel Guzmán por estar siempre a mi lado y brindarme su apoyo incondicional.*

*A mis amigos de la escuela de danza Fabiola, Citlali, Elizabeth, Edgar y Antonio quienes me permitieron desarrollarme en paralelo con la química.*

*A todos aquellos que en mi paso por la facultad me brindaron su amistad y me dejaron ser parte de su historia.*

*A J. Roberto Verdín, por su ayuda en el área informática.*

*A Bioskinco, por las facilidades que me otorgaron para poder culminar este proyecto de vida.*

**LAURA LETICIA LÓPEZ MOLINA.**

## RESUMEN

*Toxocara canis*, es un parásito cosmopolita de caninos con alta incidencia, patogenicidad e importancia como problema de salud pública, es el principal agente causal de la toxocariosis humana. *Toxocara canis* es el ascárido corriente del perro que mantiene un estrecho contacto con los humanos y otros animales y por carencia de diagnóstico o tratamiento se favorece su transmisión al hombre resultando en un gran problema de salud pública.

En este estudio se evaluó la eficacia del tratamiento conjunto de ivermectina (1000 mcg/kg) – albendazol (400mg/kg) para eliminar larvas enquistadas de *Toxocara canis* en ratones con toxocariosis inducida.

Para su realización se emplearon 60 ratones machos, que se dividieron en 6 lotes. Un lote no inoculado y no tratado (control negativo), cinco lotes se inocularon con aproximadamente 500 huevos larvados viables de *Toxocara canis*, se dejó evolucionar la infestación por un periodo de 30 días, a un lote no se le dio tratamiento (control positivo); los cuatro restantes se trataron con dosis mensuales de una asociación de ivermectina (1000µg/kg)-albendazol (400mg/kg). Cumplidos los 30 días posteriores al tratamiento se sacrificaron el control negativo, el control positivo y uno de los lotes tratados. Los lotes restantes se sacrificaron a los 60, 90 y 120 días post tratamiento. De cada animal sacrificado se extrajo el cerebro, corazón, pulmones, hígado, bazo, riñones y músculo esquelético. Cada órgano se sometió a digestión artificial para liberar las larvas y cuantificarlas mediante observación microscópica directa del sedimento de cada órgano digerido.

Los resultados se organizaron y procesaron estadísticamente mediante el Análisis de Varianza y la Prueba de Tukey, el porcentaje de eficacia se obtuvo por medio de la ecuación de Wescot, se realizó de manera general y de forma específica para los órganos más representativos (cerebro y músculo esquelético).

Los resultados a nivel general determinaron una disminución de larvas desde el primer tratamiento de 33.62% hasta un máximo de 92.27% en el cuarto tratamiento; con respecto al cerebro el primer tratamiento es de 39.84% y para la cuarta dosis es de 88.87%; en el caso de músculo esquelético para el primer tratamiento fue de 25.61% llegando hasta el 93.51% en el cuarto mes de tratamiento.

Al comparar los resultados con los estudios de los últimos 20 años la reducción total de larvas del 92.27% queda dentro del rango de efectividad esperado.

## ÍNDICE

		Página
	RESUMEN	I
	ÍNDICE	III
	ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS	VI
	INDICE DE GRÁFICAS	VIII
1	INTRODUCCIÓN	1
2	MARCO TEÓRICO	3
2.1	Epidemiología	3
2.2	Morfología	5
2.3	Ciclo biológico	8
2.3.1	Vía oral	8
2.3.2	Vía prenatal o intrauterina	9
2.3.3	Vía lactogénica	11
2.3.4	Ingestión de hospederos paraténicos	11
2.4	Mecanismo de acción patógena	13
2.5	Cuadro clínico	16
2.5.1	Cuadro clínico en humanos	16
2.5.1.1	Síndrome de larva migrans visceral	16
2.5.1.2	Síndrome de larva migrans ocular	19
2.5.1.3	Toxocariosis encubierta	21
2.5.1.4	Síndrome de larva migrans cerebral	21
2.5.2	Cuadro clínico en perros	22
2.6	Respuesta inmune del hospedero	24
2.7	Diagnóstico	25
2.7.1	Diagnóstico en humanos	26
2.7.1.1	Clínico	26
2.7.1.2	Histopatológico	26

2.7.1.3	Imagenología	27
2.7.1.4	Inmunológico	27
2.7.2	Diagnóstico en perros	28
2.8	Tratamiento	29
2.8.1	Compuestos imidazotiazoles	30
2.8.1.1	Levamisol y tetramisol	30
2.8.2	Tetrahidropiridinas	32
2.8.2.1	Morantel y pirantel	32
2.8.3	Compuestos fenotiazínicos	33
2.8.3.1	Piperazina	33
2.8.4	Compuestos bencimidazólicos	34
2.8.4.1	Albendazol	34
2.8.5	Lactonas macrocíclicas	36
2.8.5.1	Ivermectina	36
2.9	Control y profilaxis	38
3	OBJETIVOS	39
3.1	Objetivo general	39
3.2	Objetivos particulares	39
4	MATERIAL Y DISEÑO METODOLÓGICO	40
4.1	Material y equipo de laboratorio	40
4.2	Reactivos y soluciones	41
4.3	Material biológico	41
4.4	Diseño metodológico	41
4.4.1	Obtención de los huevos	41
4.4.2	Mantenimiento y desarrollo de las larvas de <i>Toxocara canis</i>	41
4.4.3	Determinación de la viabilidad de los huevos de <i>Toxocara canis</i>	42

4.4.4	Inducción de la parasitosis	43
4.4.5	Lotes de ratones de experimentación	43
4.4.6	Tratamiento de los animales	44
4.4.7	Tratamiento estadístico de los resultados	46
5	RESULTADOS	48
6	DISCUSIÓN	63
7	CONCLUSIONES	71
8	APORTACIONES Y SUGERENCIAS	72
9	REFERENCIAS	73

**ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS**

		<b>Página</b>
<b>I</b>	<b>FIGURAS</b>	
Fig. 1.	Morfología de la parte anterior de <i>Toxocara canis</i>	6
Fig. 2.	Macho y hembra de <i>Toxocara canis</i>	6
Fig. 3.	Fase larvaria de <i>Toxocara canis</i>	7
Fig. 4.	Morfología de los huevos de <i>Toxocara canis</i>	7
Fig. 5.	Ciclo biológico de <i>Toxocara canis</i>	12
Fig. 6.	Estructura química de la molécula del albendazol	34
Fig. 7.	Estructura química de la molécula de la ivermectina	36
Fig. 8.	Diagrama del diseño metodológico seguido en la experimentación	47
<b>II.</b>	<b>TABLAS</b>	
Tabla 1.	Esquema de tratamiento y sacrificio de los lotes utilizados	44
Tabla 2.	Número de larvas de <i>Toxocara canis</i> encontradas en el lote inoculado y no tratado	49
Tabla 3.	Número de larvas de <i>Toxocara canis</i> encontradas en el lote sometido a un tratamiento de la asociación de ivermectina-albendazol	50
Tabla 4.	Número de larvas de <i>Toxocara canis</i> encontradas en el lote sometido a dos tratamientos de la asociación de ivermectina-albendazol	50
Tabla 5.	Número de larvas de <i>Toxocara canis</i> encontradas en el lote sometido a tres tratamientos de la asociación de ivermectina-albendazol	51

Tabla 6.	Número de larvas de <i>Toxocara canis</i> encontradas en el lote sometido a cuatro tratamientos de la asociación de ivermectina-albendazol	52
Tabla 7.	Valores promedio de larvas de <i>Toxocara canis</i> encontradas en los órganos de todos los grupos de animales experimentales	52
Tabla 8.	Promedio y porcentaje de reducción de larvas de <i>Toxocara canis</i> encontradas en los lotes que recibieron tratamiento	53
Tabla 9.	Tabla de ANOVA del número de larvas de <i>Toxocara canis</i> en los lotes que recibieron tratamiento	54
Tabla 10.	Prueba de Tukey para el total de larvas de <i>Toxocara canis</i> encontradas los lotes que recibieron tratamiento	54
Tabla 11.	Promedio y porcentaje de reducción de larvas de <i>Toxocara canis</i> encontradas en cerebro en todos los lotes que recibieron tratamiento	55
Tabla 12.	Tabla de ANOVA para larvas de <i>Toxocara canis</i> encontradas en cerebro en cada uno de los lotes que recibieron tratamiento	56
Tabla 13.	Prueba de Tukey para el total de larvas de <i>Toxocara canis</i> encontradas en cerebro en todos los lotes que recibieron tratamiento	56
Tabla 14.	Promedio y porcentaje de reducción de larvas de <i>Toxocara canis</i> encontradas en músculo esquelético en todos lo lotes que recibieron tratamiento	57
Tabla 15.	Tabla de ANOVA para larvas de <i>Toxocara canis</i> encontradas en músculo esquelético en cada uno de los lotes que recibieron tratamiento	57
Tabla 16.	Prueba de Tukey para el total de larvas de <i>Toxocara canis</i> encontradas en músculo esquelético en todos los lotes que recibieron tratamiento	58

Tabla 17.	Tabla comparativa del porcentaje de eficacia de la eliminación de larvas de <i>Toxocara canis</i> en cada uno de los tratamientos	58
Tabla 18.	Tabla comparativa del porcentaje de la eficacia de la eliminación de larvas de <i>Toxocara canis</i> en cerebro y músculo esquelético en cada uno de los tratamientos	59

### ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1	Gráfica comparativa del valor promedio de larvas de <i>Toxocara canis</i> encontradas en los lotes que recibieron tratamiento	53
Gráfica 2	Gráfica comparativa del valor promedio de larvas de <i>Toxocara canis</i> encontradas en cerebro de cada uno de los lotes que recibieron tratamiento	55
Gráfica 3	Gráfica comparativa del valor promedio de larvas de <i>Toxocara canis</i> encontrada en músculo esquelético de cada uno de los lotes que recibieron tratamiento	57
Gráfica 4	Gráfica comparativo del porcentaje de eficacia de eliminación de las larvas de <i>Toxocara canis</i> en los lotes que recibieron tratamiento	59
Gráfica 5	Gráfica comparativa del porcentaje de eficacia de eliminación de larvas de <i>Toxocara canis</i> del cerebro y músculo esquelético	60

**ANEXO**

**PROCEDIMIENTOS ESTADÍSTICOS Y PORCENTAJE DE EFICACIA DE LA ASOCIACIÓN DE IVERMECTINA Y ALBENDAZOL.**

- 1 Análisis de varianza del total de larvas de *Toxocara canis* encontradas en los lotes tratados y el lote no tratado.
- 2 Prueba de Tukey para el total de las larvas de *Toxocara canis* encontradas en los lotes tratados y el lote no tratado.
- 3 Análisis de varianza para el total de larvas de *Toxocara canis* encontradas en cerebro en los lotes que recibieron tratamiento.
- 4 Prueba de Tukey para el total de larvas de *Toxocara canis* encontradas en cerebro en los lotes que recibieron tratamiento.
- 5 Análisis de varianza para el total de larvas de *Toxocara canis* encontradas en músculo esquelético en los lotes que recibieron tratamiento.
- 6 Prueba de Tukey para el total de larvas de *Toxocara canis* encontradas en músculo esquelético en los lotes que recibieron tratamiento.
- 7 Porcentaje de eficacia de los tratamientos global de larvas de *Toxocara canis*.
- 8 Porcentaje de eficacia de los tratamientos para el total de larvas de *Toxocara canis* enquistadas en el cerebro.
- 9 Porcentaje de eficacia de los tratamientos para el total de larvas de *Toxocara canis* enquistadas en músculo esquelético.

## 1. 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). A pesar de que las mascotas aportan un gran beneficio para nuestra sociedad, hay riesgo en la salud del dueño. Las mordidas y las alergias son riesgos a la salud más comunes, sin embargo un diverso grupo de infecciones, incluyendo parasitarias, bacterianas, fúngicas y virales son capaces de ser transmitidas a los humanos por sus mascotas. <sup>(17, 53, 55)</sup>

*Toxocara* es un género de ascárido relativamente grande, que en su fase adulta habita el intestino delgado de perros domésticos jóvenes y de algunos cánidos salvajes como: coyotes, lobos, chacales, además de otros considerados hospederos paraténicos como: bovinos, ovinos, cerdos, pollos, ratas, ratones, cuyos y humanos. <sup>(14, 30, 35, 54)</sup>

El perro es un animal doméstico que mantiene un estrecho contacto con los humanos y otros animales y la carencia de diagnóstico o tratamiento de esta parasitosis favorece su transmisión al hombre resultando un gran problema de salud pública. <sup>(4, 49, 55)</sup>

Aunque *Toxocara canis* es un parásito específico de los caninos, cuando el hombre ingiere sus huevos, sus larvas liberadas migran a sus tejidos, órganos y vísceras produciéndole un cuadro clínico algunas ocasiones grave y que se denomina síndrome de larva migrans visceral (SLMV), síndrome de larva migrans ocular (SLMO), toxocariosis encubierta (TE) y síndrome de larva migrans cerebral (SLMC). <sup>(6, 23, 48, 56, 63)</sup>

La falta de integración entre manejo animal, tratamiento y el incorrecto uso de los fármacos antihelmínticos debido al desconocimiento de sus propiedades farmacológicas y de los factores que alteran las mismas, son elementos determinantes del fallo en el control antiparasitario. <sup>(11, 38)</sup>

A raíz de esto, se ha generado en la última década una enorme cantidad de estudios farmacológicos de las moléculas ya existentes, buscando optimizar la terapia antihelmíntica y, fundamentalmente, resolver los problemas de desarrollo de resistencia por parte de los helmintos a estos compuestos químicos. Considerando que actualmente no son muchos los grupos químicos disponibles en el mercado farmacéutico que actúan sobre los nematodos que se localizan en el tracto gastrointestinal y respiratorio de las diferentes especies de animales domésticos. <sup>(11, 28, 38, 58)</sup>

Los antihelmínticos bencimidazólicos (BZD) han alcanzado una notable trascendencia terapéutica a lo largo de muchos años, en razón de sus características de amplio espectro, baja toxicidad y bajo costo. Son compuestos que muestran intensa y variada actividad farmacológica. Se caracterizan por su efecto específico contra nematodos sobre todo gastrointestinales, pero algunos de ellos pueden abarcar en su espectro efectos cestodíctidas, trematodíctidas, larvíctidas y ovíctidas. El descubrimiento del tiabendazol, en 1961, marcó el inicio del desarrollo comercial de otros bencimidazoles y propició la síntesis de nuevos compuestos. <sup>(7, 10, 28, 36)</sup>

La ivermectina es la lactona macrocíclica de mayor difusión y utilización en las diferentes especies de animales en el mundo; por lo tanto, es la molécula que más se ha estudiado principalmente por su elevada potencia farmacológica con dosificación del orden de  $\mu\text{g}/\text{Kg}$  de peso vivo y por su amplio espectro de actividad sobre parásitos internos y externos <sup>(8, 10, 11, 58)</sup>

Dado que el perro es un animal doméstico que mantiene un estrecho contacto con los humanos es necesario emplear estrategias de tratamiento que permitan un óptimo control de las parasitosis, en este trabajo se pretende evaluar una opción de tratamiento que incluye el uso de dosis repetitivas de ivermectina - albendazol en el combate al estadio larvario del nematodo *Toxocara canis*, utilizando como modelo experimental a ratones.

## **2 MARCO TEORICO**

### **2.1 Epidemiología**

*Toxocara canis*, es un parásito cosmopolita de caninos con alta incidencia, patogenicidad e importancia como problema de salud pública, es el principal agente causal de la toxocariosis humana, constituye un serio problema epidemiológico en muchos países. Esta zoonosis se produce en el hombre por la ingesta accidental de huevos larvados de *Toxocara canis* diseminados en la tierra. La interacción del hombre con el perro ha conducido a la producción de una fuerte contaminación con huevos de este nematodo en parques, campos de juego, jardines y casas. <sup>(4, 14, 18, 49, 54, 55)</sup>

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 tendrán *Toxocara canis*. Las larvas somáticas de las perras constituyen el principal factor de infestación. <sup>(17,19, 23, 56)</sup>

Además, las hembras de *Toxocara canis* son demasiado prolíficas, pues pueden liberar hasta 200,000 huevos por día, de modo que en las heces de los cachorros son habituales las eliminaciones de varios miles de huevos por gramo de heces, los huevos son resistentes a las condiciones del medio

ambiente siempre y cuando exista humedad. La evolución del huevo para desarrollar la segunda larva depende además de adecuada temperatura y oxígeno, los cuales resisten bien muchos desinfectantes de uso común. <sup>(5, 19, 22, 29, 35, 54).</sup>

Los perros mayores de 6 meses suelen tener menos gusanos adultos en el intestino que los cachorros, en los que son muy frecuentes. Se desconoce el factor que en relación con la edad tiene la migración larvaria. Es necesario que se inicie la gestación para que las larvas tisulares pasen la barrera placentaria y se instalen en el 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. <sup>(35,54)</sup>

En un estudio en Italia analizando hábitos de defecación de los perros se determinó los sitios potencialmente contaminados como son: jardines, jaulas, patios de recreo, algunos de estos ambientes son sitios importantes de defecación en áreas rurales así como en áreas urbanas. Considerando el hecho de que el 40% de los perros que defecaban dentro de su jaula estaban infectados mientras que el 24% de perros callejeros y el 47% de perros domésticos defecaban cerca de la casa del propietario queda claro que estos entornos se pueden constituir sitios de alto riesgo. <sup>(30)</sup>

Los factores más importantes que influyen en la elevada incidencia de esta enfermedad son las condiciones medio ambientales, así como el elevado potencial biótico de *Toxocara canis* y los hábitos de defecación de los perros. <sup>(14, 19, 40, 54, 59)</sup>

Generalmente, la toxocariosis humana se asocia a la ingestión de tierra contaminada con huevos en los patios de recreo. Sin embargo, una preferencia cultural dietética por comer carne cruda o poco cocida puede reforzar el riesgo de infestación, por ejemplo en animales que actúan como hospederos paraténicos, es de subrayar el riesgo zoonótico del cerdo, bovinos, ovinos, pollos, o aves de corral cuando los humanos los consumen

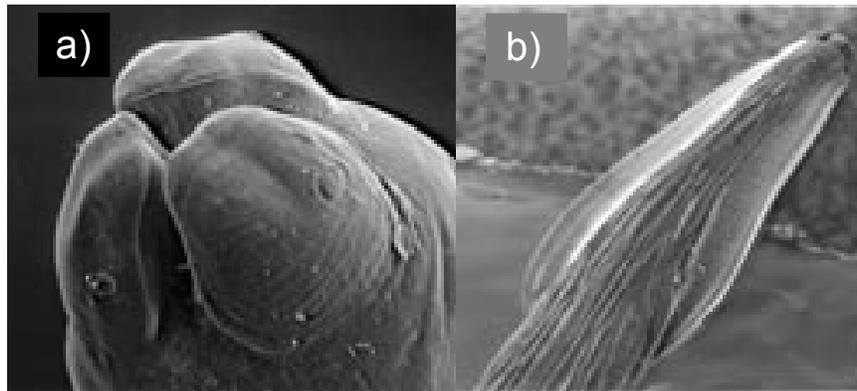
crudos o poco cocidos, ya que las larvas en vísceras frescas tienen potencial de infectividad, incluso después de refrigerarse por una semana cuando estos tejidos son ingeridos por otros hospederos paraténicos. (17, 34, 40, 54)

La geofagia o pica es un antecedente común en casos de toxocariosis por lo que se considera un factor de riesgo importante para la infestación. El riesgo de infestación humana es mayor en niños por su estrecho contacto con perros, ya que el pelo del perro es una fuente potencial de infestación, así como su estancia en jardines de recreo y parques facilitando la ingestión de los huevos del parásito. (3, 15, 21, 24, 34, 39, 43, 59,)

Entre los factores más importantes que contribuyen a la prevalencia de la toxocariosis en el humano se encuentran la sobrepoblación sin control sanitario de perros, la falta de responsabilidad en el cuidado de las mascotas por parte de sus dueños y la escasa información a la comunidad acerca del riesgo que representa tener un perro parasitado con *Toxocara canis* en la casa y conviviendo con niños. (14, 19, 35, 40, 43, 53, 59)

## 2.2 Morfología

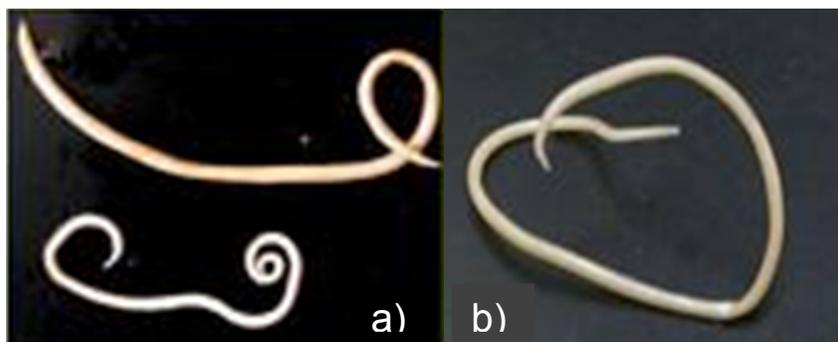
Estos nematodos son relativamente grandes, blanquecinos, y presentan un sistema de crestas y nervaduras consistente en estrías transversales irregulares. En su extremo anterior posee una boca que se cierra en tres grandes labios y un bulbo esofágico glandular localizado en la unión entre el esófago y el intestino, los labios tienen carnosidades que forman dos claros separados por un profundo seno y un lóbulo intermedio simple. Se hallan a veces presentes finas crestas dentígeras. No hay interlabios, pero si existen alas cervicales que miden 2.5 x 0.2 mm y tienen forma de punta de lanza. (Fig. 1) (4, 9, 14, 17, 18, 25, 37, 46)



<http://users.unimi.it/parassit/immagini.htm>; 2008.

Fig. 1 Morfología de la parte anterior de *Toxocara canis*. a) Detalle de labios y orificio oral. b) Aletas cervicales de forma lanceolada.

Los machos miden de 4-10cm x 2-3mm de diámetro además tiene lóbulos laterales que se contraen anteriormente, terminando en una proyección digitiforme cuyo extremo está incurvado, posee papilas preanales y postanales con espículas y no existe gobernáculo. Las hembras miden de 5-18cm, la vulva de la hembra se halla en la cuarta parte anterior del cuerpo desde su extremo anterior. (Fig. 2) <sup>(4, 9, 14, 17, 18, 25, 37, 46)</sup>



<http://zmolu.vlcak.cz/cs/sav/zdravi.aspx>;

Fig. 2. Macho y hembra de *Toxocara canis*. a) Macho y hembra de *Toxocara canis*, de dimensión reducida el macho y de mayor dimensión la hembra. b) Hembra de *Toxocara canis*

Las larvas de *Toxocara canis* miden aproximadamente 0.4µm de longitud por 0.018µm de diámetro. En el medio externo se encuentran en el interior del huevo. (Fig. 3) <sup>(4, 9, 14)</sup>



Fig. 3. Fase larvaria (L2) de *Toxocara canis*  
<http://www.snof.org/maladies/toxocarose.ht>

Los huevos son redondeados u ovoides de 75-90µm. Los huevos presentan cubierta rugosa de membrana delgada, se observa el cigoto cuando son eliminados en las heces y presentan tres capas (albuminosa, quitinosa y la interior que es una capa lipídica) que hacen que los huevos sean muy resistentes a los efectos ambientales. Son de color marrón oscuro, no segmentado y su contenido ocupa prácticamente todo el espacio interior (Fig. 4). <sup>(14, 61)</sup>

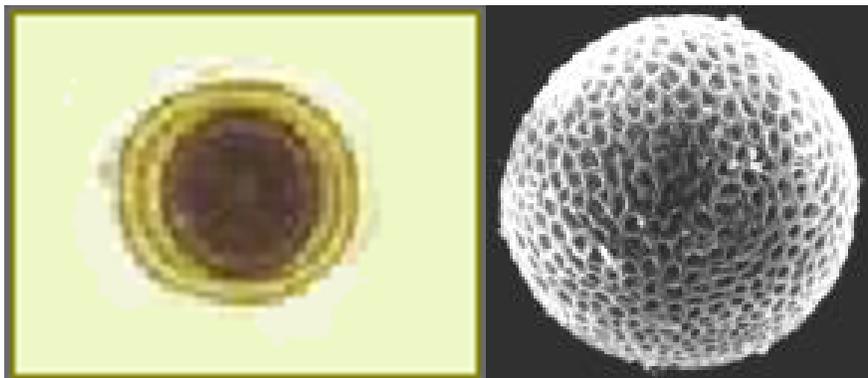


Fig. 4. Morfología de los huevos de *Toxocara canis* a la izquierda se aprecia un huevo no embrionado y se puede observar las capas que componen su cubierta; en la parte derecha se observa la cubierta externa gruesa y rugosa.  
<http://www.snof.org/maladies/toxocarose.html>; 2008.

## 2.3 Ciclo biológico

El ciclo de vida básico de *Toxocara canis* es más complejo que el de otros nematodos y además presenta una serie de variantes en la transmisión que dependen del hospedero y su edad.

- 1.- Oral por la ingestión de los huevos infestantes conteniendo larvas.
- 2.- Prenatal o intrauterina, que es la forma más frecuente de infestación en los perros.
- 3.- Transmamaria o lactogénica (a través de la leche desde el día 1 hasta las 5 semanas *post partum*).
- 4.- Ingestión de los hospederos paraténicos. <sup>(4, 14, 15, 35)</sup>

### 2.3.1 Infestación vía oral.

En el caso de perros jóvenes los huevos de *Toxocara canis* liberados en las heces se dispersan en condiciones óptimas de temperatura, humedad y oxígeno se desarrolla la segunda larva o infestación dentro del huevo; de 3.5 a 5 días a 30°C o de 9 a 11 días a 24°C, o a 37°C mueren antes de llegar al estado infestante. Los perros se infestan por ingestión de huevos con la segunda larva; está eclosiona en el intestino y penetra en la pared intestinal; la subsecuente migración esta determinada por edad, sexo, estado reproductivo e infestaciones previas. <sup>(12, 13, 14)</sup>

En los cachorros de menos de 3 meses de edad la mayor parte de las larvas penetran en los vasos linfáticos, pasan a los ganglios linfáticos y de allí van al hígado por el sistema portal hepático. En él crecen ligeramente, pero no mudan. Después pasan al corazón por la vena hepática o por la vena cava y de ahí a los pulmones a través de la arteria pulmonar. En éste órgano crecen considerablemente y más tarde pasan a través de los bronquiolos a la tráquea y faringe siendo deglutidos, llegando al estómago hacia el 10° día. Mudan al tercer estadio larvario en los pulmones, en la tráquea o

esófago. La muda al cuarto estadio larvario tiene lugar en el estómago algunos días después y se dirigen luego al intestino delgado, en el que mudan al estadio adulto a los 9 -27 días después de la ingestión, copulan; los huevos aparecen en las heces 4 a 5 semanas después de la infestación. Algunas larvas cuando están en pulmón regresan al corazón por la vena pulmonar y luego son distribuidas por la sangre en varios tejidos en donde permanecen en estado latente. <sup>(14, 35, 49, 54)</sup>

El comportamiento difiere significativamente en los perros de 6 meses o de mayor edad. Pocas larvas relativamente pasan desde los pulmones a la tráquea. La mayoría de ellas entran en la vena pulmonar y de aquí por el corazón y la circulación general, van a los tejidos somáticos. En ellos pueden permanecer, sin desarrollarse durante toda la vida del animal. En perros adultos la mayoría de las larvas no llegan al intestino. <sup>(14, 49)</sup>

### **2.3.2 Infestación vía prenatal o intrauterina.**

Cuando una perra infestada con las larvas tisulares inicia un periodo de gestación estas son activadas por la hormona (progesterona) que se genera durante la preñez, las larvas emigran hacia la placenta llegando al feto por la arteria umbilical, y se produce una infestación fetal. <sup>(54)</sup>

Las larvas dos (L2) que infestan a la perra gestante abandonan los órganos aproximadamente a los 42 días de gestación y emigran a los pulmones de los fetos, donde justo antes del parto mudan a L3 por lo que nacen con la L3 en los pulmones. Al primer día de nacidos de cachorros, las L3 que los parasitan emigran hasta el estómago. Las últimas mudas se llevan a cabo en el aparato digestivo. Seis días después del parto las larvas ya se encuentran en su fase de L4. Los cachorros infestados por vía transplacentaria después de 2 ó 3 semanas de nacimiento eliminan huevos del parásito en las heces. Por otra parte, si la perra no ha sido infestada y

esta ocurre durante la gestación, las larvas emigran al feto, y llegan al intestino de la perra para alcanzar la madurez sexual, y producir huevos.

Como se puede apreciar, hay cierta similitud con el ciclo de vida básico, ya que las mudas ocurren en los mismos sitios. La diferencia está en que el proceso se realiza en el feto y el recién nacido y que la madre es la fuente principal de infestación.

Las L2 se acumulan en los tejidos de la perra durante la vida, y no todas las larvas se liberan en la preñez, por lo que es factible que la infestación se presente en las camadas subsecuentes aún después de haber aislado a la hembra. <sup>(4, 35, 54)</sup>

La dirección tomada en el alvéolo es crucial para determinar si la larva seguirá una migración traqueal y alcanzar la madurez sexual, o una migración somática para quedarse como larva infestante o latente. La probabilidad de la migración traqueal es muy alta en los cachorros recién nacidos. Sin embargo, cuando el cachorro alcanza la edad de uno o dos meses, la probabilidad de que una larva de *Toxocara canis* eclosione en ese momento y alcance la fase adulta ha descendido a un nivel muy bajo, y se mantiene así indefinidamente. Durante el mismo período de la vida del cachorro, la probabilidad de que se produzca una migración somática aumenta progresivamente, acumulándose las larvas latentes infestantes en los tejidos.

Las migraciones somáticas también explican la acumulación de larvas infestantes latentes de *Toxocara canis* en los tejidos de un amplio abanico de hospedadores intermediarios paraténicos como roedores, ovejas, cerdos, monos, humanos. <sup>(18, 54)</sup>

### 2.3.3 Infestación vía lactogénica

La vía epidemiológica de infestación más frecuente es la prenatal, aunque también hay la posibilidad de contagio a través de la leche materna. Las larvas que se encuentran en reposo en los tejidos cercanos a la glándula mamaria se movilizan durante la lactancia y los cachorros las ingieren al momento de lactar. <sup>(4, 14)</sup>

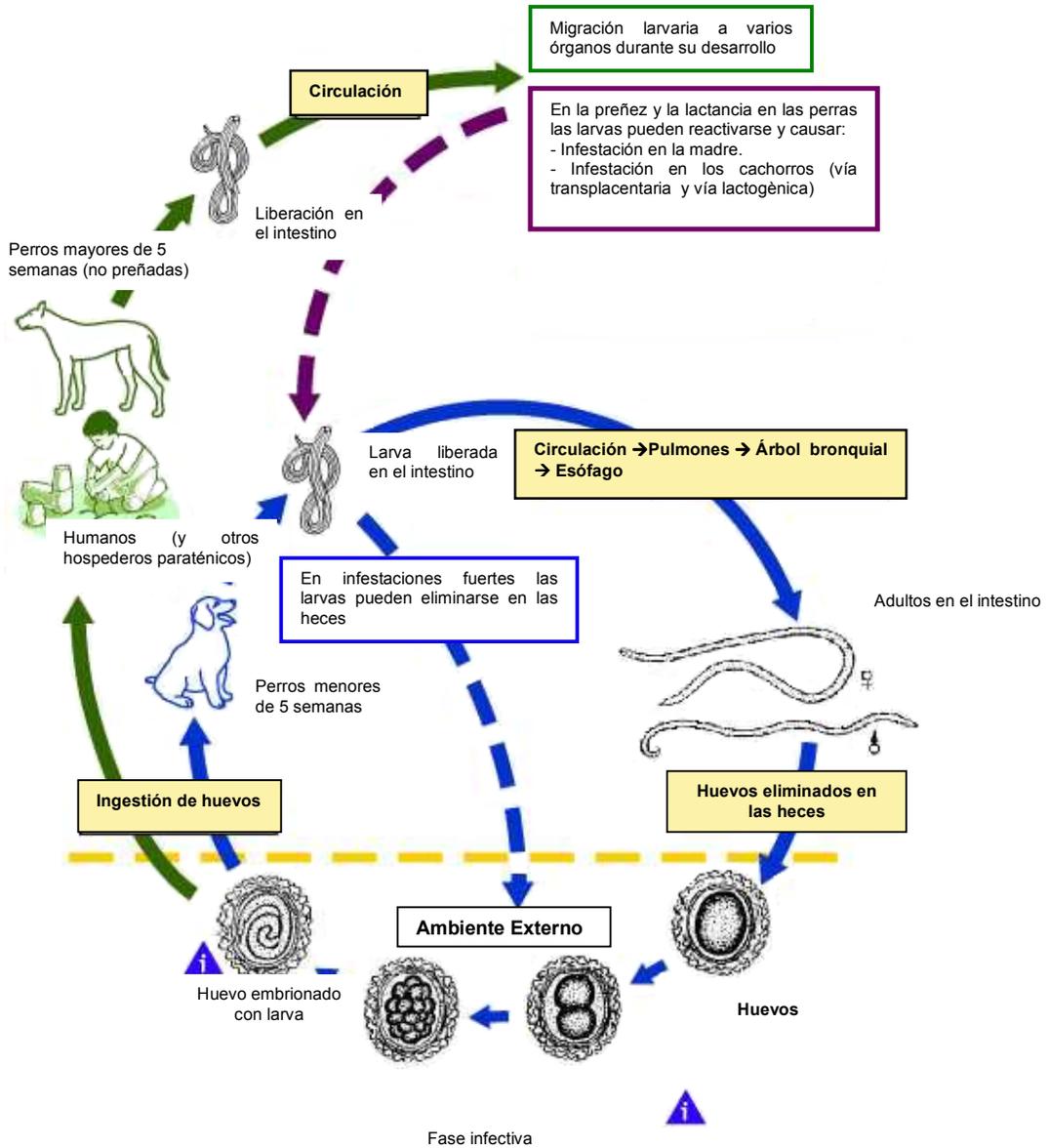
La eliminación de larvas en leche, que inicia inmediatamente después del parto, alcanza el máximo en la segunda semana y luego decrece paulatinamente. Este modo de infestación no conlleva migración intraorgánica, pues las larvas se desarrollan directamente hasta adultos en el intestino. <sup>(14, 39, 52)</sup>

Las perras que se reinfestan en la última fase de la gestación o de lactación, contribuyen directamente a la infestación de los cachorros lactantes y con ello, tras un período de prepatencia de 4 a 5 semanas, contaminan el medio. La larva pasa a los cachorros transplacentariamente (98%) o neonatalmente en la leche (1.5%). <sup>(35,52)</sup>

### 2.3.4 Ingestión de hospederos paraténicos.

En el ciclo de *Toxocara canis* puede intervenir algún hospedero paraténico, como un roedor o un pájaro. Estos animales ingieren los huevos y albergan larvas en sus tejidos (L2) hasta que son ingeridos por un perro.

Si algún animal depredador ingiere estos hospederos paraténicos, se convierte en un hospedero paraténico secundario. Las larvas emigran de su intestino hasta los tejidos periféricos y ahí reposan hasta que un perro ingiere este animal. (35, 39, 52)



<http://www.DPDx\HTML\Toxocariasis.htm>(2008)

Fig. 5. Ciclo biológico de *Toxocara canis*

## 2.4 Mecanismos de acción patógena

El daño generado está en relación por una parte con la migración larvaria que realizan por los diferentes tejidos y por otra parte debido a sus necesidades metabólicas. <sup>(54)</sup>

La migración que realizan las larvas de estos ascáridos en los cachorros corresponde a la enter-neumo-traqueo-enteral. La migración entero-neumo-somática ocurre en el caso de *Toxocara canis* en reinfestaciones y animales adultos. <sup>(54)</sup>

En la migración las L2 ejercen acción traumática al pasar por diferentes tejidos como: pared intestinal, parénquima hepático y pulmonar, ruptura de capilares, alvéolos que destruyen y digieren las diversas capas de estas estructuras causando hemorragias y una severa respuesta inflamatoria que facilita la reparación posterior de estas lesiones. En forma paralela ejercen acción hematófaga e histófaga y de líquidos tisulares. Concomitante a está ocurre la acción mecánica por obstrucción, que dependiendo de la cantidad a nivel pulmonar y hepática puede ser manifiesto. La eliminación de mudas, líquido de mudas, secreciones y excreciones, ejerce acción antigénica que puede; por una parte, causar una respuesta inmune positiva y, por otra, ocasionar efectos anafilácticos y alérgicos. Las larvas de *Toxocara canis* en la placenta y en feto a nivel hígado, pulmón y cerebro ejercen acciones mecánicas, traumática, tóxica y antigénica. <sup>(14, 54)</sup>

En infestaciones débiles, las migraciones larvarias no ocasionan daños importantes en los órganos y tampoco los adultos en el intestino. Por lo contrario, en infestaciones intensas, el paso de las larvas por los pulmones se relaciona con neumonía y en ocasiones con edemas o excesos de exudado pulmonar. En cachorros con infestación prenatal intensa, la acción de las larvas de *Toxocara canis* a su paso por el hígado y los pulmones puede provocar la muerte, que suele presentarse 1 – 3 semanas después. <sup>(9, 31, 54)</sup>

El daño ocasionado al intestino delgado por las formas juveniles y los adultos de *Toxocara canis* es similar. Ejercen una acción mecánica por obstrucción, que dependiendo de la cantidad, interfiere notablemente con el paso de los alimentos, alterando la digestión y absorción. Las formas juveniles y los adultos en el intestino causan enteritis catarral, algunas veces con perforación intestinal y peritonitis, sobre todo en cachorros. Otras veces invaden el conducto colédoco y canales biliares, asociándose a las lesiones hepáticas derivadas del desplazamiento de las larvas con destrucción de tejido la digestión del mismo produciendo severas hemorragias tanto en el parénquima como en la cápsula de la víscera, esta va 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, lo cual se traduce en que las zonas lesionadas pierden por un lapso muy prolongado su capacidad para participar en los procesos metabólicos propios, provocando por una parte mala digestión debido a la deficiente cantidad de bilis que pasa al intestino y, por otra, congestión biliar a nivel hepático, pudiendo resultar esto de importancia cuando se trata de animales jóvenes, por fortuna esta víscera tiene un gran potencial para reparar y finalmente regenerar las zonas lesionadas, la siguiente fase esta relacionada con el daño a nivel pulmonar el cual se da a nivel del parénquima y se relaciona con la destrucción del tejido y su literal destrucción por productos de excreción de larvas, lo cual se asocia con el desarrollo de severas hemorragias, la aparición de una respuesta inflamatoria en la que se desarrolla una reacción granulomatosa que también se mantiene por largo tiempo y que afecta notablemente la capacidad respiratoria. <sup>(9, 31, 37, 54)</sup>

Dejan atrás a los pasajes respiratorios en donde generan reacciones a cuerpo extraño de forma temporal para ser expelidas hacia el tubo digestivo en donde se comportan como organismos quimófagos, se alimentan principalmente de contenido intestinal; sin embargo, esta acción es selectiva, utilizando por ejemplo grandes cantidades de vitaminas y otros nutrimentos de naturaleza proteica, lípidos y carbohidratos, además de otros elementos. Esta acción es una competencia por los elementos

nutritivos del hospedero, que se traduce en desnutrición, que guarda una relación proporcional con la cantidad de gusanos por lo cual el impacto es variable, siendo poco perceptible cuando se trata de pequeñas cantidades de gusanos adultos, y, muy ostensible en caso de parasitosis masivas debido al grave detrimento en nutrientes que lleva al adelgazamiento del animal, el cual se marca más después de alimentarse dándole un aspecto característico además esto se complementa con el volumen ocupado por los organismos y la respuesta hiperplásica de la musculatura lisa del intestino que provoca también aumento del volumen abdominal, en casos extremos de desnutrición, esta puede llevar a la utilización de componentes estructurales (proteína de músculo) que serán invertidos en el metabolismo. La interacción física con lo gusanos, provoca también alteraciones en la mucosa intestinal y además disminuye la dimensión de las vellosidades, la acción irritativa que provocan estos ascáridos sobre la pared intestinal interfiere también con una adecuada digestión. Por otra parte, algunos productos de secreción y excreción alteran el contenido intestinal, provocando problemas de intoxicación al ser absorbidos. (9, 14, 31, 37, 51, 54)

Eventualmente los parásitos se desplazan al estómago y causan el reflejo emético siendo expulsados espontáneamente por los animales y en el mismo sentido puede haber suficiente estímulo a nivel intestinal para provocar un aumento de motilidad que permite su expulsión. También de forma esporádica se producen obstrucciones intestinales y migraciones erráticas de consecuencias fatales. La presencia de los gusanos adultos ocurre durante algunos meses y al paso del tiempo se da su expulsión desapareciendo la infestación del animal. (14, 31, 37, 54)

## 2.5 Cuadro clínico

### 2.5.1 Cuadro clínico en humanos

La toxocariosis es probablemente la zoonosis producida por nematodos más propagada mundialmente. Aunque *Toxocara canis* es un parásito específico de los caninos, cuando el hombre ingiere sus huevos, la ubicación de los mismos y la respuesta inmune del hospedero son factores que determinan la migración larvaria y por lo tanto determinaran el tipo de síndrome que ocurra: síndrome de larva migrans visceral (SLMV), síndrome de larva migrans ocular u oftálmica (SLMO), síndrome de larva migrans cerebral (SLMC) o la toxocariosis encubierta (TE). <sup>(3, 6, 31, 37)</sup>

#### 2.5.1.1 Síndrome de larva migrans visceral

En 1872 Werner describe morfológicamente por primera vez a *Toxocara canis*, posteriormente varios investigadores hacen aportaciones en los aspectos clínicos y patológicos sobre el SLMV entre ellos destaca Wildert que en 1950, describe un caso de LMO.

La amplia distribución de las heces de perro y la prevalencia de los huevos de *Toxocara canis* en su interior condujeron a Fülleborn a preguntarse por el significado patológico en el hombre de los nódulos que contenían larvas de este parásito. Estos nódulos aparecían principalmente en el hígado, pulmones, riñones y cerebro. Beaver *et al* identificaron el papel etiológico común de las larvas de *Toxocara canis* entre SLMV y SLMO, siendo estas reconocidas como entidades definidas en casos de eosinofilia sostenida, neumonitis y hepatomegalia en un niño de tres años, y denominaron a este cuadro larva migrans visceral. <sup>(3, 15, 17, 23, 30, 51)</sup>

El SLMV es un síndrome resultado de la migración prolongada de la larva del nematodo a través de órganos internos en el hospedero. La típica situación epidemiológica consiste en un niño que gatea y come tierra contaminada con huevos infectados de *Toxocara canis*. Este tipo de suelo puede encontrarse con facilidad donde los perros suelen defecar, y a una concentración especialmente elevada en los nidos de las perras con gran instinto maternal y sus camadas. El suelo de los parques públicos de las ciudades suelen estar intensamente contaminados con huevos infectantes de *Toxocara canis*. (3, 17, 18, 51)

La infestación por *Toxocara canis* ocurre, desde luego, por la ingestión de la L2, y el estado hepático por larva migratoria visceral se observa principalmente en niños, en especial en los menores de cuatro años. Esta frecuencia de edad no se basa en la resistencia a la infestación por parte del niño, sino simplemente en el hecho epidemiológico de que los niños y los cachorros tienden a tener contacto muy cercano, estando los cachorros dentro del grupo de edad más susceptible para los perros. Los niños que sufren de pica son más susceptibles de infestarse, y en general los de las comunidades más pobres, que juegan en el suelo contaminado con excremento e incluso compartiendo dormitorio con los cachorros, son los que tienen el riesgo más elevado. Sin embargo, aun en las mejores comunidades los hábitos antihigiénicos naturales tanto de los niños como de los cachorros, brindan oportunidades para la infestación. (3, 4, 12, 15)

Cuando los humanos ingieren los huevos de *Toxocara canis* que eclosionan en el intestino humano, que penetra la pared intestinal y son llevados por el torrente circulatorio hacia las vísceras. El hígado y los pulmones son los que se afectan con mayor frecuencia – y en menor escala riñones, corazón, bazo, cerebro, ojos y otros tejidos. Los hallazgos clínicos y su intensidad dependen de la invasión tisular, número de larvas, grado de sensibilización del hospedero frecuencia de las reinfestaciones. Las manifestaciones clínicas y patológicas de los casos viscerales se deben a la lesión del tejido en forma mecánica durante la migración además de la respuesta inflamatoria del hospedero y sus productos. En un inicio la respuesta inflamatoria alrededor

de la larva es mínima. En el hígado, la invasión larvaria causa una reacción del hospedero con la formación de granulomas. Hay eosinofilia y hepatomegalia. La hiperglobulinemia parece ser una condición característica del padecimiento, y la toxocariosis puede confundirse con una infestación con *Ascaris lumbricoides*, que también es una causa del síndrome de Loeffler en el sujeto sensibilizado. La hiperglobulinemia 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, seguida por encapsulación fibrosa de la larva y en ocasiones calcificación. Los signos, además de la eosinofilia y la hepatomegalia palpable, simplemente son dolor abdominal difuso con fiebre ligera que puede ser ondulante. Puede haber alguna demostración de neumonitis. El estado tiende a la cronicidad y puede continuar por un año o más después de la desaparición de los primeros signos agudos. El daño al miocardio se ha relacionado con insuficiencia cardiaca. <sup>(25, 51)</sup>

En cuanto las larvas alcanzan la circulación general pueden dirigirse a los riñones, en donde jamás son detectadas en vida, o al sistema nervioso central donde se les encuentra ocasionalmente como dato de autopsia en caso de encefalopatía o al ojo y de hecho en cualquier órgano. <sup>(4, 25)</sup>

Los productos derivados del metabolismo de los nematodos inhiben la síntesis de hormonas en el tejido glandular de la paratiroides y pueden producir raquitismo.

En infestaciones importantes con *Toxocara canis* los pacientes casi siempre se presentan con tos, sibilancias, síntomas respiratorios (principalmente broncoespasmos, asma), febrículas, anorexia, mal estado general, irritabilidad, dolor muscular, artritis, palidez, eosinofilia (algunas veces cerca del 70%), frecuentemente se produce incremento de los niveles de IgE en suero. El esputo es escaso y contiene eosinófilos, puede tener estrías de sangre pero esta libre de larvas. Los hallazgos físicos incluyen estertores hepatomegalia, esplenomegalia, y linfadenopatía. Se han descrito erupciones cutáneas nodulares y urticaria. La fase aguda puede durar de

dos a tres semanas, pero la resolución de todos los hallazgos clínicos y de la eosinofilia pueden llevar hasta 18 meses. (16, 17, 23, 30)

Las larvas no migran continuamente y durante los períodos de movimiento reducido son el foco de una respuesta de tipo inflamatoria que favorece la formación de un granuloma eosinofílico alrededor de la misma que queda inmovilizada, siendo, de esta manera, destruida. En ocasiones, es capaz de moverse fuera del foco inflamatorio, evadiendo la respuesta inmune del hospedero y pudiendo sobrevivir durante tiempos prolongados. (15, 16, 30, 51, 63)

### **2.5.1.2 Síndrome de larva migrans ocular**

La Toxocariosis Ocular (TO) es una patología poco conocida y producida como consecuencia de la migración de las larvas de *Toxocara canis* a la región.

La TO se manifiesta con signos y síntomas topográficamente localizados en el ojo. Se considera tradicionalmente como el resultado de la migración de muy pocas, a veces una sola larva, presentándose como una lesión típicamente unilateral, aunque se han descrito casos bilaterales. Son capaces de invadir casi todas las estructuras del ojo, siendo la edad media de los pacientes de 8 años, aunque se han descrito casos en edades comprendidas de 2 a 50 años. (3, 51)

La clínica de la TO se encuentra asociada a la formación de un granuloma en el polo posterior por lo que, en ocasiones, ha mimetizado un estado temprano de retinoblastoma induciendo a la pérdida total o parcial de la visión en 1 o en los 2 ojos, lo que ha motivado, en algunos casos, la enucleación innecesaria del ojo afectado. También se ha asociado a otras alteraciones como granuloma en la retina periférica, endoftalmitis y uveítis. Otras menos comunes incluyen absceso vítreo, neuritis óptica, queratitis o estrabismo secundario. (3, 51,63)

La mayoría de los casos oculares se han descubierto después de la enucleación, ya que el granuloma puede simular numerosos padecimientos donde esta indicada la cirugía. El granuloma por lo regular es redondo, del mismo diámetro aproximado que el disco óptico. Algunas veces con líneas de tensión o pliegues en la retina. En esta infestación, la endoftalmitis crónica es mucho más común que el granuloma en los niños. En la mayoría de los casos, la inflamación se extiende a partir del vaso en el cual ha quedado impactada la larva, y se ha sugerido que la reacción granulomatosa sólo se desarrolla en aquellos que han sido sensibilizados por una experiencia previa de infestación por *Toxocara canis*.<sup>(51,63)</sup>

Son comunes los antecedentes de relación con perros. La lesión puede detectarse debido a las molestias visuales unilaterales, si los padres notan estrabismo o si se detecta lesión en un examen de rutina del fondo del ojo. Esta forma característica es unilateral, indolora, y no hay hallazgos de toxocariosis visceral o eosinofilia, a diferencia de la forma diseminada que precisamente se caracteriza por este hallazgo.

Los hallazgos oftalmológicos consisten en 1) presencia de una masa inflamatoria en la retina periférica, sin síntomas visuales; 2) granuloma que abarca la mácula y el disco óptico y se acompaña por síntomas visuales 3) endoftalmitis con granuloma acusativo que puede dar origen a desprendimiento de retina; o 4) uveítis. Puede dar como resultado la ceguera. Los ojos se han enucleado en forma innecesaria debido a lesiones retinianas que se parecen al retinoblastoma.<sup>(15, 25, 51, 63)</sup>

### 2.5.1.3 Toxocariosis encubierta

En la toxocariosis encubierta, los anticuerpos contra *Toxocara canis* están asociados con algunos síntomas sistémicos o localizados que no corresponden a los otros síndromes. El dolor abdominal es el signo más común. Las infestaciones leves son asintomáticas, otros síntomas pueden incluir hepatomegalia, tos, alteración del sueño, dolor de cabeza, cambios de conducta, debilidad, prurito, rash, pérdida de apetito, fiebre, cansancio, asma y afección respiratoria. La forma encubierta no se asocia con eosinofilia. Los síntomas de la toxocariosis encubierta pueden durar meses o años, estos pacientes pueden ser positivos en las pruebas serológicas. <sup>(3, 12, 15, 35)</sup>

### 2.5.1.4 Síndrome de larva migrans cerebral

Las larvas de *Toxocara canis* tienen una predilección por concentrarse en sistema nervioso central, donde actúan como focos irritativos, ya que generalmente no se encapsulan y los tractos dejados por su migración producen pequeñas áreas de necrosis e infiltrado inflamatorio mínimo. En humanos infestados con *Toxocara canis* se concluyó que la migración de las larvas en el cerebro causa desordenes neuropsiquiaticos como déficit neurológico agudo, trastornos de la conducta, ataques epilépticos y meningoencefalitis. Es poco lo que se conoce acerca de este síndrome en humanos, debido a la ausencia de modelos animales adecuados para este estudio. <sup>(6)</sup>

### 2.5.2 Cuadro clínico en perros

Los signos clínicos se presentan principalmente en cachorros y animales jóvenes. Las primeras manifestaciones en cachorros por la migración de *Toxocara canis* en los pulmones son tos con descargas nasales, que llegan a ser mortales o bien desaparecen espontáneamente después de tres semanas.

Estos cachorros del perro pueden morir (tanto por las migraciones larvarias como por la deglución desviada de los vómitos); esto se produce en caso de fuerte infestación del intestino en la segunda y la tercera semana de vida. Los síntomas típicos son tos, flujo nasal, hay gran cantidad de gusanos en el intestino y estómago, provocando problemas con vómito acompañado de gusanos; otras veces hay diarrea, con la consecuente deshidratación, (la diarrea es de tipo mucoide) después de las comidas, abdomen agudo (distendido y doloroso, sensible a la compresión), heces con moco, expulsión de larvas de forma espontánea con las heces y obstrucción intestinal por acumulo de ascáridos. A los animales se les altera la digestión, pueden presentar anemia, adelgazan y algunas veces están raquíuticos como consecuencia de la carencia de vitamina D y pelaje hirsuto.

(14, 46)

Las infestaciones prenatales graves con *Toxocara canis* provocan intensas molestias abdominales en los cachorros lactantes. Éstos gimotean casi constantemente y adoptan una postura bastante peculiar, manteniendo las patas traseras extendidas tanto al andar como al estar de pie. En las heces o el vómito pueden aparecer un número alarmante de vermes inmaduros y adultos. Cuando los ascáridos reaccionan ante algunos irritantes, se revuelven y se enredan formando nudos. Lo que puede provocar la ruptura u obstrucción del intestino. (17, 18, 12)

El paso de nematodos y contenido intestinal hacia la cavidad abdominal causa peritonitis, generalmente mortal. El paso de las larvas, especialmente en pulmones, hígado y riñón, causa inflamaciones focales, inicialmente hemorrágicas y más tarde de carácter granulomatoso-eosinofílico. Las infestaciones moderadas normalmente no cursan con manifestaciones en la fase de migración intraorgánica, en cambio, las migraciones intensas pueden causar tos, taquipnea, flujo nasal y síntomas nerviosos de intranquilidad, que podrían deberse a la acción irritativa de los adultos en el intestino, o bien a larvas erráticas en el SNC. Paralelamente se observan alteraciones digestivas como mucosidad y sangre. La forma intestinal puede tener diferentes tipos de comportamiento pudiendo presentarse de forma subclínica en la mayoría de los casos cuando la carga parasitaria es reducida, con repercusiones principalmente de tipo nutricional, en tanto que las infestaciones fuertes pueden causar serios trastornos que ponen en riesgo la vida del animal, ya sea durante su desplazamiento por los pulmones o bien al asentarse en el intestino por provocar obstrucciones, ruptura de la pared intestinal o invadir otros órganos en la vecindad del intestino. La forma extraintestinal generalmente transcurre como un evento con pocas manifestaciones clínicas, por darse el asentamiento de cantidades relativamente reducidas de larvas, que sin embargo se mantienen viables e interactivas con los tejidos causando procesos inflamatorios crónicos que afectan la condición de vida del hospedero, las infestaciones masivas eventualmente causan la muerte de los que las adquieren, por la capacidad de sobrevivir en él, y la persistencia de los efectos resultan de mayor importancia los causados por las larvas, que los de las formas adultas. <sup>(12, 14, 15, 18, 35, 49, 46, 54)</sup>

Los perros adultos muestran estos síntomas sólo en caso de una infestación primaria o de reinfestación con una primaria anterior débil y, por consiguiente con insuficiente inmunidad; también es posible la aparición de la enfermedad en situaciones de estrés y a consecuencia de otras infecciones. En caso de existir una inmunización, mueren las larvas al atravesar la pared intestinal. <sup>(46)</sup>

## 2.6 Respuesta inmune del hospedero

La respuesta inmunológica celular es en parte la causante de las características patológicas y de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. La respuesta humoral se demuestra por anticuerpos indirectos y por elevaciones de IgG, e IgE. La presencia de antígenos de la larva de *Toxocara canis* parecida a los antígenos en el humano A y B sanguíneos ocasiona la elevación de hemaglutinina isoA e isoB. <sup>(1,15, 17, 23, 27, 41 47, 48, 51)</sup>

El ataque esta dirigido hacia la capa externa de la larva de *Toxocara canis*, conocida como epicutícula la cual es altamente antigénica por la que secretan continuamente glicoproteínas *in situ* a través de sus orificios naturales, estas secreciones se conocen como antígenos de excreción y secreción de *Toxocara canis*. Algunos de estos antígenos permanecen unidos a la cutícula de la larva para después ser liberados a los tejidos por lo que se han propuesto como mecanismo de inmunoevasión. <sup>(17, 47, 48)</sup>

Además, la mitad de los carbohidratos de la capa externa asemejan a la composición y estereoquímica de los epítomos del grupo sanguíneo de los mamíferos, lo cual puede explicar el incremento de las concentraciones de isohemaglutininas durante la toxocariosis y otras infestaciones por ascáridos. <sup>(27, 48)</sup>

Los antígenos de excreción y secreción son capaces de estimular una respuesta por linfocitos T CD4+ principalmente del subtipo Th2 con un perfil de citosinas tales como IL-4 e IL-5. La IL-4 estimula de manera inespecífica varias clonas de linfocitos B y la producción de altos niveles de IgG e IgE no especifica, por lo que se ha sugerido que produce una activación policlonal inespecífica aumentando la susceptibilidad a varios alérgenos y contribuye a la estimulación de mastocitosis, que se asocia a una respuesta inflamatoria. La IL-5 es responsable de la eosinofilia a nivel local y a nivel sanguíneo. <sup>(23, 41, 47, 48)</sup>

Los antígenos de excreción y secreción son considerados como elemento distractor de la respuesta inmune, algunos mecanismos generales por los cuales los antígenos interfieren con la respuesta inmune son: la neutralización de anticuerpos, bloqueo de células efectoras, inducción de tolerancia por células T o B y la activación de mecanismos de supresión de la respuesta. <sup>(23, 47, 51)</sup>

La interdependencia entre la respuesta celular y humoral llevan a una deficiencia o falta de ajuste del sistema inmune humano para intervenir en infestaciones por helmintos. Esto quizás explique la posibilidad del inmenso número de casos en donde la infestación por *Toxocara canis* produzca una enfermedad crónica y no específica. <sup>(48, 51)</sup>

## **2.7 Diagnóstico**

Como la larva de *Toxocara canis* no se desarrolla a etapa adulta en humanos y los síntomas de larva migrans visceral no poseen características específicas, el diagnóstico definitivo vía examen de deposiciones es imposible. La biopsia no es aceptada por los pacientes y es también impráctica porque se requiere múltiples cortes para encontrar las larvas de *Toxocara canis*. Por eso los métodos de inmunodiagnóstico son generalmente los procedimientos principales para la detección de las larvas de *Toxocara canis*.

## 2.7.1 Diagnóstico en humanos

### 2.7.1.1 Clínico

La edad del paciente indica el riesgo incrementado a padecer toxocariosis clínicamente expresada. El síndrome LMV clásico es más frecuente en niños de alrededor de 5 años de edad. El factor más relacionado con la toxocariosis clínica es la geofagia que ocurre fundamentalmente en niños menores de 5 años pero además se debe considerar el contacto directo con perros ya que en sus pelos pueden permanecer adheridos los huevos viables de *Toxocara canis*.

Las pruebas de laboratorio muestran leucocitosis (de 30 000 a 100 000/ $\mu$ L), la cuenta de eosinófilos está muy elevada en forma sostenida (de 20 a 80%) hay hipergammaglobulinemia (IgG, IgE, e IgM) e isoaglutininas elevadas. Por lo general la toxocariasis ocular no se relaciona con eosinofilia periférica, hipergammaglobulinemia, o elevación de las isohemaglutininas. En casos seleccionados, el examen del líquido vítreo en búsqueda de anticuerpos por la prueba de ELISA mejora la posibilidad del diagnóstico. <sup>(15, 25, 59)</sup>

### 2.7.1.2 Histopatológico

En los seres humanos se cuenta con el método directo de diagnóstico que consiste en la observación directa de larvas de segundo estadio en el material histológico obtenido por biopsia por lo general no está indicada. El inconveniente es que el material debe ser suficientemente grande y debe procesarse por un patólogo de experiencia pues pueden pasar inadvertidos. La detección de los antígenos parasitarios por inmunohistoquímica puede ser de ayuda cuando no existen larvas identificables en los tejidos. <sup>(15, 25)</sup>

### 2.7.1.3 Imagenología

Las radiografías de tórax muestran infiltrados o áreas de consolidación; los granulomas antiguos pueden calcificarse. En pacientes con alteraciones en el sistema nervioso central del líquido cefalorraquídeo presenta eosinófilos. Los granulomas cerebrales antiguos pueden ser la causa de calcificaciones cerebrales que aparecen en radiografías. Las pruebas de función hepática casi siempre son normales. <sup>(15, 25)</sup>

### 2.7.1.4 Inmunológico

La seropositividad es el marcador más importante de las infestaciones por *Toxocara canis* en humanos y rodea a todo el espectro clínico de la toxocariosis desde formas asintomáticas a formas severas.

La prueba serológica más sensitiva (78%) y específica (92%) es la de ELISA que usa huevos embrionados de *Toxocara canis* como antígeno y permite un diagnóstico presuntivo. La absorción previa del suero con antígeno de *Ascaris* aumenta la especificidad. La prueba puede correrse usando suero o humor vítreo de los pacientes con toxocariosis ocular. Permanece positivo por cuatro años o más después de la resolución de la enfermedad. La hemaglutinación indirecta que usa el antígeno completo de la lombriz, también puede usarse aunque es menos específica que ELISA. <sup>(15, 59)</sup>

La medición de los antígenos de secreción/excreción puede ser más útil que las pruebas de anticuerpos al estimar la duración de la enfermedad ya que provienen de las larvas activas, además, la variación de estos antígenos en el suero o en el fluido intraocular, acompañado de los datos clínicos, ayuda a la valoración del tratamiento. El inconveniente es la falta de especificidad por la presencia de antígenos que presentan en común los ascáridos y otros helmintos, que son proteínas no específicas de especie dando lugar a

reacciones cruzadas. Los resultados falsos positivos pueden ocurrir en infecciones con *Strongyloides*, *Trichinella* y *Fasciola*. Un título positivo puede ser de ayuda diagnóstica pero el rango de seropositividad de la población general debe tenerse en cuenta y un título negativo no puede excluir el diagnóstico. (15, 27, 41, 47, 59)

### 2.7.2 Diagnóstico en perros

En fases adultas (en cachorros), se hace mediante la identificación microscópica de los huevos en las heces, facilitándose por medio de concentración con solución hipertónica. Sin embargo, la ausencia de huevos en las heces no excluye la presencia de parásitos. El diagnóstico de la infestación prenatal puede realizarse por la historia clínica y los signos clínicos que muestran los cachorros. Solo los síntomas pulmonares que afectan a toda la camada 1-2 semanas después del nacimiento hacen sospechar la infestación. Con frecuencia los cachorros eliminan nematodos espontáneamente con el vómito o en las deyecciones. La necropsia y la observación de las lesiones hepáticas, pulmonares o renales, junto con la demostración directa de los nematodos en el intestino delgado, confirman el diagnóstico. (10, 11, 14, 37, 54)

De las fases adultas (perros adultos y hospederos paraténicos) se hace mediante pruebas serológicas. Los antígenos de excreción–secreción son sensibles y específicos, y en gran parte los estudios de diagnóstico basados en ellos se hacen para la detección de la larva emigrante visceral humana. También se han investigado otros componentes antigénicos para diagnosticar la toxocariosis del perro, valorándolos especialmente por inmunofluorescencia y ELISA. Los resultados indican que el nivel de anticuerpos frente a las larvas somáticas de *Toxocara canis* se mantiene alto durante un periodo prolongado, lo cual podría servir para mejorar el diagnóstico en perros adultos. Las larvas tisulares se han podido determinar también, en condiciones experimentales, mediante radioinmunoensayo. (10, 11, 14, 37, 54)

El diagnóstico *posmortem* en los cachorros permite valorar mejor el problema. Es necesario considerar también a los animales adultos que generalmente no muestran signos y la carga parasitaria es mucho menor, pero eliminan huevos del parásito, los cuales se pueden observar fácilmente en el microscopio. <sup>(14, 37, 58)</sup>

## 2.8 Tratamiento

Quizá una de las asociaciones más difíciles de entender a fondo es la que existe entre los parásitos y su hospedero. En forma teórica, es factible suponer que la relación en vida libre de los parásitos con sus hospederos se mantenga en equilibrio entre la población de los primeros y la salud de los segundos, requisito indispensable para que la densidad de la población animal se ajuste de manera armónica con la dinámica de un ecosistema.

La comprensión de la relación entre las propiedades fisicoquímicas, el comportamiento farmacocinético y eficacia clínica es absolutamente necesaria para darle un enfoque racional comparativo del hospedero y del parásito para descubrir las diferencias en los procesos esenciales que permitan la inhibición selectiva en el parásito y no en el hospedero. Existen numerosos datos de la estrecha relación entre las propiedades farmacológicas y los resultados en cuanto a la eficacia sobre diferentes géneros de parásitos para los distintos antiparasitarios utilizados en medicina veterinaria y humana. <sup>(11, 58)</sup>

Existen tres tipos principales de objetivos potenciales para el tratamiento de las enfermedades parasitarias: 1) enzimas únicas esenciales que solo se encuentran en parásitos, 2) enzimas similares que se encuentran tanto en el parásito como en el hospedero, pero que solo son indispensables para el parásito, y 3) funciones bioquímicas comunes que se llevan a cabo en el parásito como en el hospedero, pero con diferentes propiedades farmacológicas <sup>(36)</sup>

Las parasitosis son enfermedades de verdadera importancia en el ser humano y en los animales domésticos que pueden originar sintomatología muy variada, según la gravedad, desde la pérdida de apetito hasta la muerte del individuo parasitado. Actualmente no son muchos los grupos químicos disponibles en el mercado farmacéutico que actúan sobre los parásitos nemátodos que se localizan en el tracto gastrointestinal entre ellos se incluyen: <sup>(11)</sup>

- 1.- Compuestos imidazotiazólicos (tetramisol y levamisol)
- 2.- Tetrahidropirimidinas (morantel y pirantel)
- 3.- Compuestos fenotiazínicos (piperazina)
- 4.- Compuestos bencimidazólicos (albendazol)
- 5.- Lactonas macrocíclicas (ivermectina)

### **2.8.1 Compuestos imidazotiazólicos**

#### **2.8.1.1 Levamisol y tetramisol**

Fue introducido en el año de 1966, siendo una mezcla racémica de dos isómeros, con los cuales se realizaron una serie de pruebas, posteriormente se separaron químicamente los dos isómeros y se demostró que la actividad antihelmíntica de la mezcla recaía casi exclusivamente en el isómero levógiro, que se denominó levamisol. Esto representó una gran ventaja, ya que permitió reducir a la mitad la dosis necesaria para la actividad antihelmíntica y aumentar su margen de seguridad. Actualmente se comercializa casi exclusivamente como levamisol. <sup>(58)</sup>

El levamisol produce la parálisis del parásito debido a una contracción muscular permanente (parálisis espástica). No mata al parásito, y éste es expulsado vivo. Este efecto paralizante lo logra por tener acción colinérgica en los ganglios del parásito susceptible. Su acción es agonista nicotínica (esta acción es inhibida por los bloqueantes ganglionares como el haxametonio). Se cree también que tiene una débil acción inhibitoria de la acetilcolinesterasa que reforzaría su acción. <sup>(10, 11, 28, 36, 58)</sup>

Esta molécula también produciría la inhibición de la enzima fumarato reductasa y la oxidación del ácido succínico en el parásito, bloqueando de esta manera el metabolismo de los hidratos de carbono. Sin embargo, esta acción no es de importancia en su efecto antiparasitario, debido a que las altas concentraciones que se deben lograr en el helminto para que se produzca dicha acción, no se logran con las dosis terapéuticas administradas al hospedero. Este fármaco actúa principalmente sobre nemátodos adultos y con menor eficacia sobre estadios larvarios. No es ovicida y generalmente no tiene efectividad contra los estadios inhibidos en estos parásitos. El desarrollo de resistencia a esta molécula se debe a una disminución en el número o a la sensibilidad de los receptores colinérgicos del parásito. <sup>(11, 58)</sup>

El uso concomitante con fármacos de acción nicotínica (pirantel, morantel, dietilcarbamazina) o inhibidores de la acetilcolinesterasa (organofosforados, neostigmina) puede, teóricamente, aumentar la toxicidad del levamisol. El desarrollo de esta resistencia a esta molécula se debe a una disminución en el número o en la sensibilidad de los receptores colinérgicos del parásito. En las especies resistentes se necesitan concentraciones 5 a 6 veces más altas para lograr un efecto. La resistencia al levamisol es cruzada con el pirantel y el morantel, debido a que comparten el mismo mecanismo de acción. <sup>(10, 11, 58)</sup>

El tetramisol produce acción despolarizante muscular en los parásitos por efectos de inhibición de la colinesterasa, aunque su principal acción es despolarizante. Tiene un espectro similar al levamisol, pero con menos potencia y es aproximadamente dos veces más tóxico.

Sus efectos tóxicos son muy parecidos a los de su isómero levógiro (levamisol), pero se presentan más a menudo y en forma más intensa, en la actualidad ya casi no se expende el fármaco. <sup>(58)</sup>

## **2.8.2 Tetrahidropiridinas**

### **2.8.2.1 Morantel y pirantel**

El primer componente de este grupo que se utilizó como antiparasitario de amplio espectro fue el pirantel en 1966, luego se desarrolló el morantel (análogo metilado del pirantel) y, por último, el análogo m-oxifenil denominado oxantel.

Los compuestos de este grupo ejercen su acción antiparasitaria exclusivamente sobre nematodos gastrointestinales adultos mediante un efecto colinérgico, despolarizando la placa neuromuscular del parásito y produciéndole una parálisis espástica.

El mecanismo de acción de las tetrahidropiridinas consiste en el bloqueo de la transmisión neuroganglionar del parásito, con un efecto de tipo colinérgico despolarizante. <sup>(58)</sup>

A pesar de tener al mismo mecanismo de acción, los componentes de este grupo difieren en cuanto a potencia y velocidad de acción. Así, el morantel es 100 veces más potente que el pirantel, pero su acción máxima tarda más tiempo en aparecer. Otro mecanismo por el cual podrían ejercer su efecto antiparasitario es a través de la inhibición de enzimas. El pirantel inhibe la acetilcolinesterasa y el morantel, la fumarato reductasa. <sup>(11,58)</sup>

## **2.8.3 Compuestos fenotiazínicos**

### **2.8.3.1 Piperazina**

A pesar de su descubrimiento alrededor del año 1900, la piperazina (dietilendiamina) ha sido reconocida sólo desde 1954 como molécula antihelmíntica por excelencia, siendo aún utilizada en varios países del mundo por su bajo costo. <sup>(28, 36)</sup>

La molécula de piperazina base se desnaturaliza fácilmente por diversos factores del medio ambiente, y usualmente se combina con diferentes tipos de sales para otorgarle estabilidad (adipato, citrato, dihidrocloruro, fosfato, hexahidrato). <sup>(28, 36, 58)</sup>

La piperazina actúa sólo sobre nematodos de equinos, porcinos, caninos y aves.

La piperazina ejerce una acción agonista selectiva sobre los receptores del neurotransmisor inhibitor GABA, que producen la apertura de los canales de Cl<sup>-</sup> e hiperpolarizan la membrana de las células musculares del parásito. <sup>(11, 28, 36, 58)</sup>

## 2.8.4 Compuestos bencimidazólicos

### 2.8.4.1 Albendazol

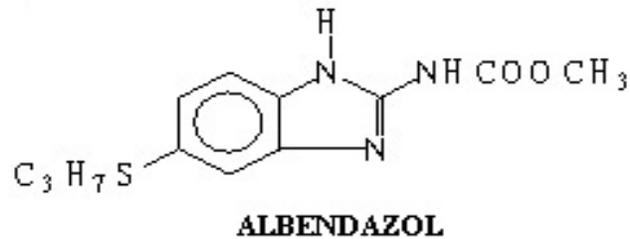


Fig. 7 Estructura química de la molécula del albendazol

(<http://132.248.60.110/farmacologia/digestivo/antihelminticos.jsp> 2008)

El uso potencial de estos compuestos en enfermedades parasitarias, se estableció en el año de 1950 a partir del descubrimiento de la molécula de  $\alpha$ -D-ribofuranacil que es parte integral de la vitamina B12. El descubrimiento del tiabendazol, en 1961, marcó el inicio del desarrollo comercial de otros bencimidazoles y propicio la síntesis de nuevos compuestos. <sup>(28,36)</sup>

Los bencimidazoles representan una gran familia de productos de amplio espectro y con buen margen de seguridad que han gozado de una extensa aplicación en un amplio abanico de especies de animales durante muchos años, además se caracterizan por su efecto específico contra nematodos, gastrointestinales.

Los compuestos bencimidazólicos más importantes responden a la siguiente clasificación farmacológica: <sup>(28,36)</sup>

Bencimidazoles tiazoles:

- \* Tiabendazol
- \* Cambendazol

Bencimidazoles metolcarbamatos:

- \* Mebendazol
- \* Oxibendazol
- \* Albendazol
- \* Albendazol sulfóxido
- \* Fenbendazol

Entre los diferentes derivados probados, los que mayor utilidad terapéutica han poseído son aquellos que tienen modificaciones en las posiciones 2 y 5 o ambas en el anillo de bencimidazol, varios compuestos como el tiabendazol, mebendazol y albendazol han sido utilizados ampliamente en la erradicación de las helmintiasis humana.

El mecanismo de acción es común para todos los bencimidazoles en general se unen a la proteína tubulina e inhibe la polimerización de la misma para formar microtúbulos. En todos los organismos eucariotas, la unidad estructural de los microtúbulos, es un dímero formado por subunidades de tubulina  $\alpha$  y  $\beta$ . Los microtúbulos, además de formar parte de la estructura del citoesqueleto, participan en diversas funciones celulares, particularmente en la división celular, el transporte de nutrientes y excreción de desechos metabólicos. Diferentes estudios de interacción entre moléculas de bencimidazol y tubulina, indican que estos compuestos se unen al monómero de la subunidad  $\beta$  no dejando de incorporar el mismo al polímero de tubulina. De esta manera, las moléculas de bencimidazol provocan una disrupción en equilibrio microtúbulo/tubulina, desencadenando su polimerización. <sup>(8, 11, 28, 36, 58)</sup>

La afinidad por el receptor, la actividad del fármaco y el número de receptores serán los que formalmente determinen la magnitud del efecto farmacológico que se obtenga. La unión de albendazol-tubulina no trae aparejados efectos instantáneos, sino que los cambios se observan transcurrido un cierto tiempo de exposición. Por esta razón la administración mantenida del albendazol incrementa su eficacia antihelmíntica. <sup>(8, 11, 58)</sup>

En el caso del albendazol este compuesto es un carbamato bencimidazólico con actividad antihelmíntica y antiprotozoaria. Para el control profiláctico o terapéutico de los principales parásitos gastrointestinales de perros y gatos como: *Ancylostoma caninum*, con efecto adulticida, ovida y larvicida en nematodos gastrointestinales y pulmonares.

## 2.8.5 Lactonas macrocíclicas

### 2.8.5.1 Ivermectina

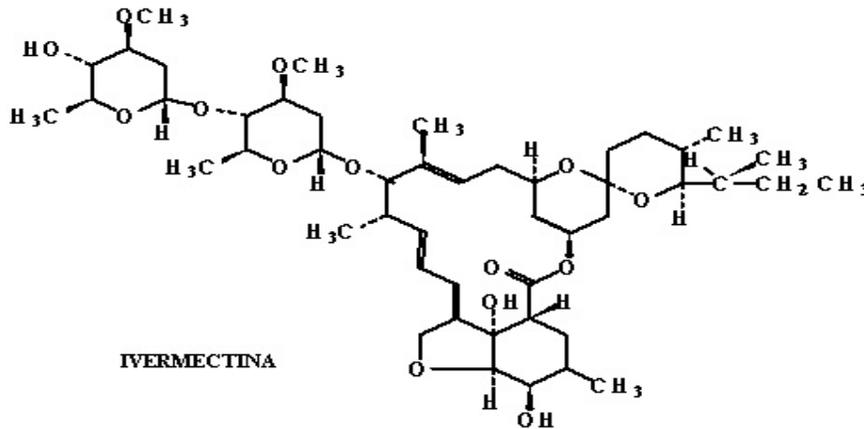


Fig. 8 Estructura química de la molécula de la ivermectina

<http://132.248.60.110/farmacologia/digestivo/antihelminticos.jsp> 2007

La ivermectina es una lactona macrocíclica semisintética, es una mezcla de ivermectina B1a y B1b, deriva del actomiceto *Streptomyces avermitilis*.

La ivermectina es la lactona macrocíclica de mayor difusión y utilización en las diferentes especies de animales en el mundo; por lo tanto, es la molécula que más se ha estudiado con respecto a sus características farmacodinámicas y farmacocinéticas. (11, 28, 40, 57, 58, 60)

El comportamiento farmacocinético de estas moléculas difiere del resto de los fármacos antiparasitarios, por la prolongada permanencia de concentraciones detectables en los diferentes tejidos del animal tratado tras la administración por diferentes vías. (11, 40, 57, 58, 59)

La ivermectina es un fármaco que inmoviliza a los gusanos afectados al inducir parálisis tónica de sus músculos, actúan sobre un grupo de canales de Cl<sup>-</sup> sensibles a glutamato para producir este efecto. Los canales de Cl<sup>-</sup> sensibles al glutamato probablemente sirven también como un sitio de acción de la ivermectina en insectos y crustáceos. Las avermectinas se unen con afinidad alta a canales de Cl<sup>-</sup> sensibles a GABA y a otros ligandos en nemátodos como *Ascaris* e insectos, pero las consecuencias fisiológicas no están bien definidas. Las avermectinas interactúan con los receptores del ácido gamma-aminobutírico (GABA), en el cerebro de vertebrados (mamíferos), pero su afinidad por receptores de invertebrados es 100 veces mayor. La ivermectina no tiene efecto en los gusanos adultos en el caso de filarias, pero afecta a las larvas en desarrollo a dosis de 4-12 mcg/kg y bloquea la salida de microfilarias del útero de los vermes adultos. (8, 11, 28, 36,40, 57, 58, 60, 62)

La ivermectina no es tóxica para el hombre, solo en condiciones en las que se altere la barrera hematoencefálica normal del individuo se puede producir una neurotoxicidad potencialmente fatal. Algunas desventajas observadas consisten en que presenta baja solubilidad en el agua y se deposita en el tejido subcutáneo. (40,57)

La formulación comercial IVERMECTINA® es un antiparasitario de amplio espectro de acción, que elimina parásitos internos: nematodos gastrointestinales, pulmonares, renales y de la conjuntiva, tanto en su fase larvaria, como adulta; muy útil en el control de parásitos externos: como ácaros, piojos, adyuvante en el control de garrapatas en bovinos, ovinos, caprinos y cerdos.

## 2.9 Control y profilaxis

En países subdesarrollados, la situación es mucho más compleja, porque el principal problema es la falta de una estructura sanitaria básica, como agua corriente y un sistema de alcantarillado apropiado. La erradicación de *Toxocara canis* es difícil por la complejidad de su ciclo de vida. <sup>(4, 9)</sup>

Para el control de esta parasitosis y la prevención del riesgo de infección hacia el humano (especialmente en niños), dando especial atención a las perras en gestación y los cachorros, debido a la alta proporción de perros que nacen infestados, los perros recién nacidos son de especial interés en la profilaxis: se recomienda tratar a los cachorros a las 2 semanas de nacidos y repetir la medicación a las 4, 6 y 8 semanas de edad, especialmente ante el riesgo de reinfestación por la leche materna y contaminación ambiental. Las madres deberán someterse a pautas de tratamiento simultáneas a la camada y los perros adultos deben de tratarse semestralmente o someterlos a estudios coprológicos periódicamente, y tratarlos si están infestados. <sup>(11, 15, 58)</sup>

Dado que aún el mejor tratamiento no ha demostrado tener una eficiencia al 100%, deben utilizarse otras medidas complementarias, una de ellas es reducir la población de perros vagabundos y permitir solo perros que tienen dueño socialmente responsable. No se debe de permitir que los perros deambulen libremente por parques públicos, particularmente cuando hay áreas de juego para niños. <sup>(12, 15, 37)</sup>

Los dueños pueden pasear a sus perros sujetos de una correa y deben de recoger las heces producidas por estos en bolsas de plástico que deben de arrojar a la basura. <sup>(4, 15, 37, 58)</sup>

Finalmente la medida más importante es educar a la población sobre la transmisión y la prevención de la toxocariosis. <sup>(4, 9, 11, 12, 15, 37, 58)</sup>

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo general**

- Determinar el efecto de la asociación de ivermectina – albendazol para tratar infestaciones por estadios larvarios de *Toxocara canis*.

#### **3.2 Objetivos particulares**

- Evaluar el efecto de la asociación de ivermectina (1000 mcg/kg) – albendazol (400mg/kg) sobre ratones con toxocariosis inducida.
- Obtener el porcentaje de eficiencia con respecto al número de tratamientos administrados.
- Comparar la eficacia de la asociación de ivermectina – albendazol contra los tratamientos convencionales vs la toxocariosis.

## **4. MATERIAL Y DISEÑO METODOLOGICO**

### **4.1 Material y equipo de laboratorio**

- Cajas Petri de vidrio.
- Agujas de disección
- Microscopio óptico
- Microscopio estereoscópico
- Bisturí
- Cajas de plástico
- Piseta
- Tubos de vidrio para centrifuga
- Pipetas Pasteur
- Cubreobjetos
- Portaobjetos
- Sonda gástrica
- Tijeras para disección
- Pinzas de disección
- Pipeta semiautomática
- Contador de piano o manual
- Gasas de 8 x 8 cm
- Charolas de disección
- Centrífuga
- Estufa bacteriológica
- Balanza granataria
- Agitador eléctrico
- Vortex

## **4.2 Reactivos y soluciones**

- Solución Salina Formolada al 2.5 %.
- Pepsina
- Acido clorhídrico
- Agua destilada.
- Albendazol (ZENTEL<sup>®</sup> Laboratorio GlaxoSmithKline Tabletas 200mg)
- Ivermectina (IVERMECTINA<sup>®</sup> Laboratorio Sanfer al 1%)
- Polietilenglicol
- Glicerinformaldehído
- Formol al 10%

## **4.3 Material biológico**

- 60 ratones machos cepa CD1
- Cadáveres de cachorros de 2 ó 3 meses de edad, procedentes del Centro de Control Canino del Municipio de Cuautitlán Izcalli, México.
- Hembras de *Toxocara canis* provenientes de los cachorros.
- Huevos larvados de *Toxocara canis*

## **4.4 Diseño metodológico**

### **4.4.1 Obtención de los huevos**

- Se obtuvieron cachorros parasitados naturalmente del centro de control canino de Cuautitlán
- Se extrajeron formas adultas de *Toxocara canis* del intestino delgado de los cachorros muertos parasitados.
- Se separaron las hembras que se disecaron para liberar los úteros grávidos y permitir la salida de los huevos maduros.

#### **4.4.2 Mantenimiento y desarrollo de las larvas de *Toxocara canis***

- Se colectaron los huevos extraídos del útero de *Toxocara canis* en una caja de Petri de aproximadamente una tercera parte de su capacidad de agua, dicha operación se lleva a cabo con el apoyo de un microscopio estereoscópico.
- Ya colectados los huevos, se colocaron en una suspensión (agua-huevos), en tubos y se centrifugaron durante tres minutos a 2000 r.p.m.
- Una vez terminada la centrifugación se extrajo el agua de los tubos y se reconstituyó la pastilla obtenida con solución salina formolada al 2.5%
- La mezcla resultante se depositó en una caja de Petri y se aproximó el contenido a una tercera parte de su volumen con solución salina formolada al 2.5%, colocando la tapa de la caja se dejó reposar el contenido por un lapso de 3 o 4 semanas en estufa de cultivo a 28°C con el objeto de favorecer el desarrollo del segundo estado larvario.

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

- Se realizaron 10 conteos de los huevos en un volumen de 100µl de suspensión homogenizada de cultivo, enfocando con el objetivo de 40x, y con la ayuda de un contador manual se determinaron los valores siguientes: el número total de huevos por 100 µl de la suspensión, de este valor separar el número de huevos viables y el de no viables y mediante este último valor se calculó el porcentaje de huevos viables, reportándolo como porcentaje de 100 µl de suspensión.
- De los 10 conteos realizados se tomó como valor final al valor promedio obtenido de huevos viables de *Toxocara canis*.

#### **4.4.4 Inducción de la parasitosis**

- La inoculación se llevó a cabo mediante sondeo gástrico, inoculando en promedio la cantidad de 500 huevos larvados viables de *Toxocara canis* a cada ratón, el volumen de la suspensión administrada dependió de la viabilidad de los huevos, y del número de huevos contenidos en 100 µl de la suspensión.
- Se mantuvo a los animales dentro del laboratorio de Parasitología con alimentación y agua *ad libitum*, en óptimas condiciones de higiene y temperatura, dejando evolucionar la infestación por un periodo de 30 días antes de proceder a la aplicación de los medicamentos de prueba.

#### **4.4.5 Lotes de ratones de experimentación**

Se formó un total de 6 lotes de ratones blancos cepa CD-1, cada lote se conformó de 10 animales, distribuidos de la siguiente manera:

- Un lote de animales inoculados y no tratados, (control positivo).
- Un lote de animales no inoculados y no tratados, (control negativo).
- Cuatro lotes de animales inoculados y tratados mensualmente con una dosis de ivermectina (1000µg/Kg) – albendazol (400mg/Kg).

#### 4.4.6 Tratamiento de los animales

- Se administró a un mes de la infestación por vía subcutánea 1000µg/Kg de ivermectina diluida con 60% de propilenglicol y 40% de glicerinformaldehído (diluyentes), el albendazol se suspendió en agua destilada y se administró por vía oral una cantidad de 400mg/Kg.
- La dosis de ivermectina se tomo de estudios realizados por Acosta (2004) en el caso del albendazol se consideró el estudio realizado por Jaramillo (2005); estas dosis mostraron la mayor eficacia.

LOTES	INOCULADO	TRATADO	TRATAMIENTO POST INOCULACION	SACRIFICIO POST INOCULACION
Control (-)	NO	NO	-----	DIA 60
Control (+)	SI	NO	-----	DIA 60
Primer tratamiento	SI	SI	DIA 30	DIA 60
Segundo tratamiento	SI	SI	DIA 60	DIA 90
Tercer tratamiento	SI	SI	DIA 90	DIA 120
Cuarto tratamiento	SI	SI	DIA 120	DIA150

Tabla 1. Esquema de tratamiento y sacrificio de los lotes utilizados.

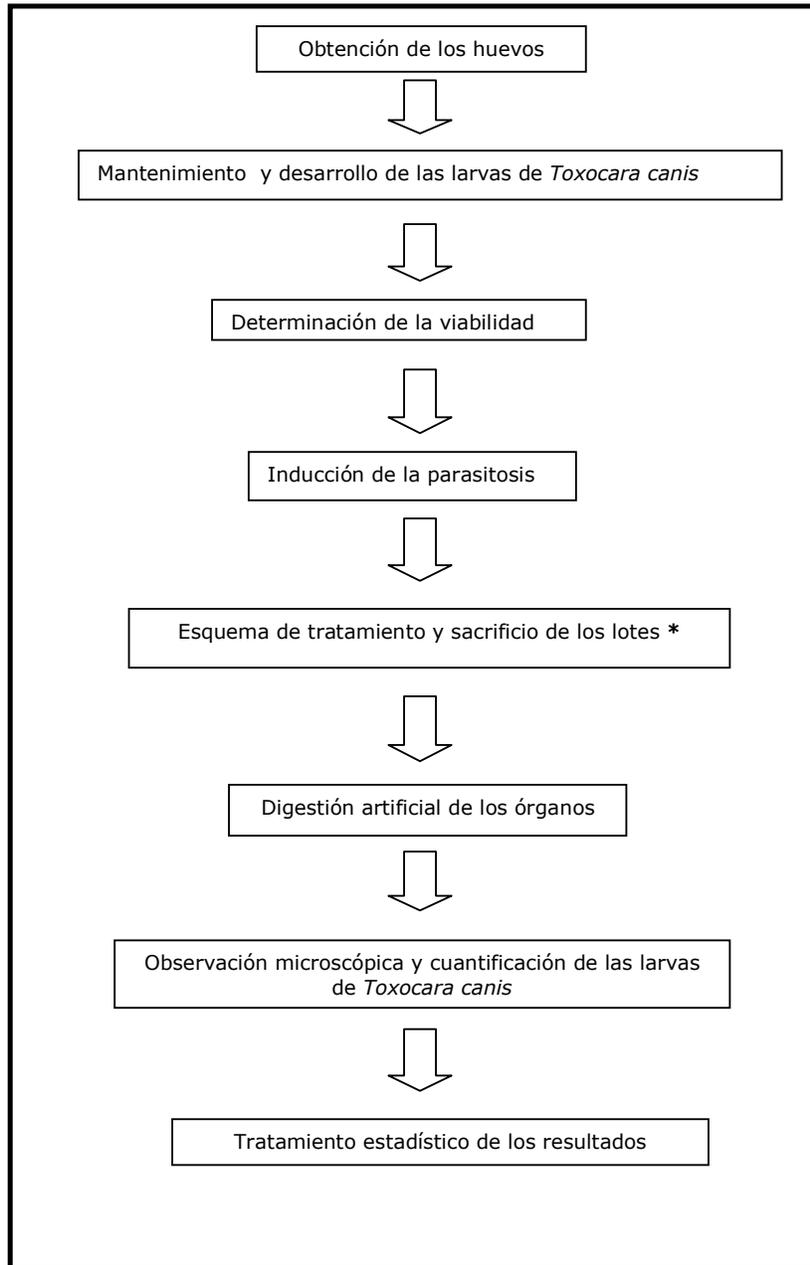
- Cumplidos 30 días posteriores al tratamiento se sacrificaron a los 60, 90, 120 y 150 días, se disecaron extrayendo los riñones, hígado, bazo, corazón, pulmones, cerebro, y un gramo de músculo esquelético.
- Cada uno de estos órganos se cortó finamente y se colocó en una gasa misma que se colocó en un tubo de ensaye en jugo gástrico artificial (3-6 ml de HCl concentrado y 6 g de pepsina), y se dejó reposar 24 horas en estufa de cultivo a 37°C inicialmente para digerir y liberar las larvas, pasado ese tiempo se agitaron las gasas con los órganos digeridos, dejándose 24 horas mas a la misma temperatura.
- Una vez transcurrido el tiempo de reposo, se extrajo la gasa con el tejido del tubo de ensaye, y el sedimento se centrifugó con el fin de concentrar las larvas migrantes presentes en la suspensión, la observación de materiales se hizo depositándola en un portaobjetos, revisando el microscopio óptico y llevando a cabo el conteo respectivo de larvas en cada uno de los órganos tratados o bien el jugo gástrico se sustituyó por formol al 10 % para fijar el material hasta su observación manteniéndolo en refrigeración.
- En el caso del músculo esquelético, ya que sólo se procesó un gramo de muestra, se determinó el peso promedio de la carcasa (el peso restante del ratón sin vísceras ni piel), y se multiplicó por el número de larvas en un gramo de muestra.
- Lo anterior se llevó a cabo con los diferentes lotes y sus respectivos tratamientos.

#### **4.4.7 Tratamiento estadístico de los resultados**

Los datos recolectados durante el proceso experimental se organizaron y condensaron en tablas y gráficos.

Los resultados obtenidos de los conteos larvarios se sometieron a un análisis estadístico utilizando la prueba de análisis de varianza (ANOVA) con el fin de determinar si existen diferencias significativas en el número de larvas recuperadas entre los grupos tratados y el grupo sin tratamiento.

Posteriormente, se aplicó la prueba de Tukey (Diferencia de Medias Mínima Significativa Honesta) para comparar la diferencia de medias entre cada grupo; en ambas pruebas se utilizó un  $\alpha = 0.05$ . Por otra parte, se calculó el %E de cada tratamiento, con base en la disminución del conteo larvario, por medio de la ecuación de Wescot (Anexo 1)



\* El esquema de tratamiento y sacrificio para cada lote se especifica en la tabla 1.

**Fig. 6 Diagrama del diseño metodológico seguido en la experimentación. López L. y Palmas B.; 2008**

#### 4. RESULTADOS

En la presente experimentación los primeros lotes procesados fueron el control negativo, el control positivo y el lote que recibió solo un tratamiento. El lote Control Negativo no presentó larvas y nos sirvió para corroborar que los animales utilizados en la experimentación se encontraban libres de larvas de *Toxocara canis*.

Partiendo de los resultados encontrados en el lote de animales inoculados sin tratamiento (Control Positivo) y en los lotes que recibieron tratamiento se detectó la presencia de larvas de *Toxocara canis* en todos los ratones mostrando la migración larvaria en los diferentes órganos estudiados y con un promedio de asentamiento a nivel global de 244.55 larvas se observó el asentamiento de las mismas en dos tejidos principalmente: músculo esquelético y cerebro. (Tabla 2), el resto de las larvas se establecieron en corazón, hígado, pulmones, riñones y bazo de forma decreciente en ese orden.

Los datos obtenidos se sometieron a un análisis estadístico de la varianza para determinar diferencias estadísticas y se complementó con la prueba de Tukey para establecer las diferencias de medias honestas entre los grupos analizados; cabe mencionar, que se realizó el tratamiento estadístico para el total de larvas así como para los órganos de mayor asentamiento como son músculo esquelético y cerebro

**Tabla 2.** Número de larvas de *Toxocara canis* encontradas en el lote inoculado y no tratado (Control positivo).

RATON	CEREBRO	MÚSCULO	CORAZON	PULMÓN	RIÑÓN	HÍGADO	BAZO	Σ
1	67	118,2	5	7	7	3	5	212,2
2	18	166,5	5	0	2	6	0	197,5
3	112	74	3	1	0	3	1	194
4	11	182,7	9	2	1	5	0	210,7
5	87	140,8	0	1	4	24	0	256,8
6	121	129,6	18	3	9	5	1	286,6
7	96	174,6	12	1	1	7	0	291,6
8	57	103,2	9	9	3	11	2	194,2
9	115	179,3	21	12	1	3	1	332,3
10	89	145,6	14	10	7	4	0	269,6
<b>SUMA</b>	<b>773</b>	<b>1414,5</b>	<b>96</b>	<b>46</b>	<b>35</b>	<b>71</b>	<b>10</b>	<b>2445,5</b>
<b>PROMEDIO</b>	<b>77,3</b>	<b>141,45</b>	<b>9,6</b>	<b>4,6</b>	<b>3,5</b>	<b>7,1</b>	<b>1</b>	<b>244,55</b>

Dicha migración siguió el mismo patrón a lo largo de todo el experimento aunque en general, el número de larvas encontradas en cada órgano disminuyó tras la aplicación de cada tratamiento (Tabla 3-6).

Al administrar la primera dosis de albendazol (vía oral) de 400 mg/kg e ivermectina (vía subcutánea) de 1000 mcg/kg (Lote 1), se observó una disminución de larvas en todos los órganos con respecto al control positivo, la presencia de larvas en cerebro es de 46.5 y en músculo es de 105.22 en promedio, en hígado de 6.4 larvas, en pulmón y riñón fue muy similar el número de larvas (1.4 y 1.3 respectivamente) así como de corazón 0.8 y bazo 0.7 (Tabla 3).

**Tabla 3.** Número de larvas de *Toxocara canis* encontradas en el lote sometido a un tratamiento de la asociación de ivermectina-albendazol.

RATON	CEREBRO	MÚSCULO	CORAZON	PULMÓN	RIÑÓN	HÍGADO	BAZO	Σ
1	22	62,8	0	2	3	9	0	98,8
2	36	127,4	0	0	1	1	0	165,4
3	50	73	1	3	2	6	1	136
4	66	106,8	1	1	1	20	1	196,8
5	60	38	3	2	4	14	0	121
6	63	76,2	2	0	0	3	0	144,2
7	59	145,8	0	2	1	3	0	210,8
8	55	103,2	0	2	1	6	4	171,2
9	31	152	0	1	0	2	0	186
10	23	167	1	1	0	0	1	193
<b>SUMA</b>	<b>465</b>	<b>1052,2</b>	<b>8</b>	<b>14</b>	<b>13</b>	<b>64</b>	<b>7</b>	<b>1623,2</b>
<b>PROMEDIO</b>	<b>46,5</b>	<b>105,22</b>	<b>0,8</b>	<b>1,4</b>	<b>1,3</b>	<b>6,4</b>	<b>0,7</b>	<b>162,32</b>

Cuando se administró una segunda dosis de ivermectina-albendazol a los 90 días post inoculación (Lote 2), se encontró la misma tendencia inicial de reducción de larvas con respecto al control positivo, el promedio de larvas fue menor a 1 en corazón, pulmones y riñones, en hígado solo se dio la presencia de 4.1 larvas en promedio, en cerebro se encontraron 33.3 larvas en promedio que representa la mitad de larvas con respecto al control positivo (77.3), cabe destacar que las larvas en músculo esquelético se redujeron cerca del 50% con respecto al primer tratamiento. (Tabla 4)

**Tabla 4.** Número de larvas de *Toxocara canis* encontradas en el lote sometido a dos tratamientos de la asociación de ivermectina-albendazol.

RATON	CEREBRO	MÚSCULO	CORAZON	PULMÓN	RIÑÓN	HÍGADO	BAZO	Σ
1	30	52,8	0	0	0	2	0	84,8
2	37	79,5	2	3	1	21	0	143,5
3	40	62,4	1	2	0	1	0	106,4
4	52	86,8	0	1	1	3	0	143,8
5	19	41,2	0	0	0	3	0	63,2
6	29	66	0	0	0	0	0	95
7	27	51,9	0	0	0	0	0	78,9
8	21	81,6	2	0	1	8	0	113,6
9	67	11,5	0	0	2	3	0	83,5
10	11	21,4	0	1	1	0	0	34,4
<b>SUMA</b>	<b>333</b>	<b>555,1</b>	<b>5</b>	<b>7</b>	<b>6</b>	<b>41</b>	<b>0</b>	<b>947,1</b>
<b>PROMEDIO</b>	<b>33,3</b>	<b>55,51</b>	<b>0,5</b>	<b>0,7</b>	<b>0,6</b>	<b>4,1</b>	<b>0</b>	<b>94,71</b>

Para la tercera administración de ivermectina-albendazol (Lote 3), se encontró que se mantiene constante el número de larvas con respecto al lote anterior en corazón, pulmones, riñones y bazo, en hígado se aprecia una disminución de larvas, en cuanto a músculo esquelético y cerebro son los que presentan mayor cantidad de larvas en comparación con el resto de los órganos; sin embargo, siguen manteniendo la tendencia de reducción de larvas (41.02 y 16.6 respectivamente). (Tabla 5)

**Tabla 5.** Número de larvas de *Toxocara canis* encontradas en el lote sometido a tres tratamientos de la asociación de ivermectina-albendazol.

RATON	CEREBRO	MÚSCULO	CORAZON	PULMÓN	RIÑÓN	HÍGADO	BAZO	Σ
1	38	39	0	1	0	4	0	82
2	9	59	0	0	0	1	0	69
3	19	51,3	0	0	0	0	0	70,3
4	19	30,2	0	1	1	2	0	53,2
5	16	14,2	1	0	0	2	0	33,2
6	49	35,6	0	1	2	4	3	94,6
7	16	57,9	0	0	0	1	0	74,9
<b>SUMA</b>	<b>166</b>	<b>287,2</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>14</b>	<b>3</b>	<b>477,2</b>
<b>PROMEDIO</b>	<b>16,6</b>	<b>41,03</b>	<b>0,14</b>	<b>0,43</b>	<b>0,43</b>	<b>2</b>	<b>0,43</b>	<b>68,18</b>

En el último tratamiento de ivermectina-albendazol (Lote 4), el número de larvas promedio encontradas disminuyeron en todos los órganos eficazmente con respecto al control positivo, en el pulmón y bazo no se encontraron larvas, en corazón, riñones e hígado el promedio de larvas fue de 0.14, 0.57 y 0.85 respectivamente, en el cerebro el promedio es de 12.28 larvas y en músculo es de 13.11 larvas (Tabla 6).

**Tabla 6.** Número de larvas de *Toxocara canis* encontradas en el lote sometido a cuatro tratamientos de la asociación de ivermectina-albendazol.

RATON	CEREBRO	MÚSCULO	CORAZON	PULMÓN	RIÑÓN	HÍGADO	BAZO	Σ
1	10	15,3	0	0	0	0	0	25,3
2	8	0	0	0	0	0	0	8
3	22	0	0	0	0	0	0	22
4	12	0	0	0	1	0	0	13
5	4	0	0	0	0	0	0	4
6	16	37	0	0	0	0	0	53
7	14	39,5	1	0	3	6	0	63,5
<b>SUMA</b>	<b>86</b>	<b>91,8</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	<b>0</b>	<b>188,8</b>
<b>PROMEDIO</b>	<b>12,28</b>	<b>13,11</b>	<b>0,14</b>	<b>0</b>	<b>0,57</b>	<b>0,86</b>	<b>0</b>	<b>26,98</b>

En la tabla 7 se agrupan los resultados referentes a los órganos analizados anteriormente, en cada uno de los lotes.

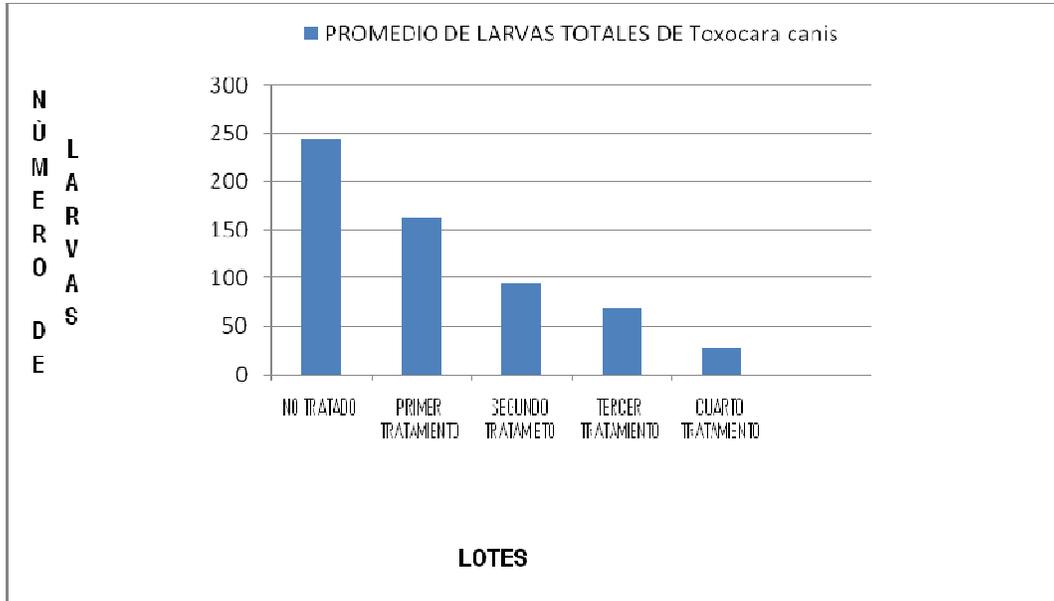
**Tabla 7.** Valores promedio de larvas de *Toxocara canis* encontradas en los órganos de todos los grupos de animales experimentales.

	CEREBRO	MUSCULO	CORAZON	PULMÓN	RIÑÓN	HÍGADO	BAZO
<b>NO TRATADO NO INOCULADO (control negativo)</b>	0	0	0	0	0	0	0
<b>INOCULADO NO TRATADO (control positivo)</b>	77,30	141,45	9,60	4,60	3,50	7,10	1,00
<b>PRIMER TRATAMIENTO</b>	46,50	105,22	0,80	1,40	1,30	6,40	0,70
<b>SEGUNDO TRATAMIENTO</b>	33,30	55,51	0,50	0,70	0,60	4,10	0,00
<b>TERCER TRATAMIENTO</b>	16,60	41,03	0,14	0,43	0,43	2,00	0,43
<b>CUARTO TRATAMIENTO</b>	12,29	13,11	0,14	0,00	0,57	0,86	0,00

En la Tabla 8 se muestra el promedio de larvas de *Toxocara canis* halladas en los lotes que recibieron tratamiento. El porcentaje de reducción de larvas de *Toxocara canis* incrementa con el número de tratamiento (33.62 < 61.27 < 72.12 < 88.97) (Gráfico 1).

**Tabla 8.** Promedio y porcentaje de reducción de larvas de *Toxocara canis* encontradas en los lotes que recibieron tratamiento.

	Control positivo	Primer tratamiento	Segundo tratamiento	Tercer tratamiento	Cuarto tratamiento
<b>PROMEDIO DE LARVAS</b>	<b>244,55</b>	<b>162,32</b>	<b>94,71</b>	<b>68,17</b>	<b>26,97</b>
<b>PORCENTAJE DE REDUCCION</b>	<b>0%</b>	<b>33,62 %</b>	<b>61,27 %</b>	<b>72,12%</b>	<b>88,97 %</b>



**Gráfico 1.** Gráfica comparativa del valor promedio de larvas de *Toxocara canis* encontradas en los lotes que recibieron tratamiento.

El análisis de la varianza de todos lotes que recibieron tratamiento se presenta en la tabla de ANOVA (Tabla 9), el resultado encontrado tuvo diferencia significativa. ( $F_c=50.007$  y  $F_a= 2.84$ )

**Tabla 9.** Tabla de ANOVA del número de larvas de *Toxocara canis* en los lotes que recibieron tratamiento.

FUENTE DE VARIACIÓN	SS	g.l.	MS	FC	Fa
TRATAMIENTO	255147,1	4	63786,784	50,007	2,84
ERROR	49746,08	39	1275,54		
TOTAL	304893,2	43			

Al aplicar la prueba de Tukey a los datos para determinar la diferencia entre las medias se obtiene que todos los valores son significativos (Tabla 10).

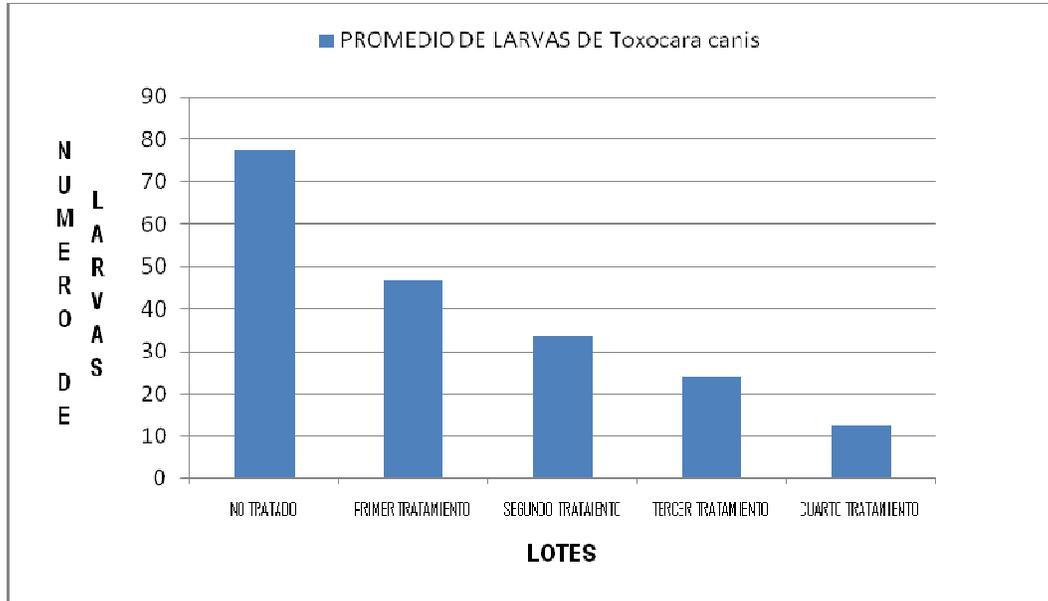
**Tabla 10.** Prueba de Tukey para el total de larvas encontradas en los lotes.

COMPARACION	DIFERENCIA DE MEDIAS	SIGNIFICANCIA
C+ - L 1	244.55 - 162.32 = 82.23	C+ > L1
C+ - L 2	244.55 - 94.71 = 149.84	C+ > L 2
C+ - L 3	244.55 - 68.17 = 176.37	C+ > L 3
C+ - L 4	244.55 - 26.97 = 217.57	C+ > L 4
L 1 - L 2	162.32 - 94.71 = 67.61	L 1 > L 2
L 1 - L 3	162.32 - 68.17 = 94.1485	L 1 > L 3
L 1 - L 4	162.32 - 26.97 = 135.3487	L 1 > L 4
L 2 - L 3	94.71 - 68.17 = 26.5385	L 2 > L 3
L 2 - L 4	94.71 - 26.97 = 67.7385	L 2 > L 4
L 3 - L 4	68.17 - 26.97 = 41.2	L 3 > L 4

La disminución de larvas en cerebro entre los cuatro lotes que recibieron los tratamientos fue evidente, observándose un gradual descenso en la cantidad de larvas (77.3 > 46.5 > 33.3 > 23.71 > 12.28) (Tabla 11 y gráfica 2).

**Tabla 11.** Promedio y porcentaje de reducción de larvas de *Toxocara canis* encontradas en cerebro en todos los lotes que recibieron tratamiento.

	Control positivo	Primer tratamiento	Segundo tratamiento	Tercer tratamiento	Cuarto tratamiento
<b>PROMEDIO DE LARVAS</b>	77,3	46,5	33,3	23,71	12,28%
<b>PORCENTAJE DE REDUCCIÓN</b>		39,84%	56,92%	69,32%	84,10%



**Gráfico 2.** Gráfica comparativa del valor promedio de larvas de *Toxocara canis* encontradas en cerebro de cada uno de los lotes que recibieron tratamiento.

Se realizó el análisis de la varianza del número de larvas de *Toxocara canis* encontradas en cerebro de todos los lotes que recibieron tratamiento observándose una diferencia significativa ( $F_c = 10.68$  y  $F_a = 2.84$ ) (Tabla12)

**Tabla 12.** Tabla de ANOVA para larvas de *Toxocara canis* encontradas en cerebro en cada uno de los lotes que recibieron tratamiento.

FUENTE DE VARIACIÓN	SS	g.l.	MS	FC	$F_{\alpha} = F_{0,05} (4,39)$
TRATAMIENTO	SSTr= 21927,2383	5-1=4	5481,80958	10,680153	2,84
ERROR	SSE=20017,5571	44-5=39	513,270696		
TOTAL	SST=41944,7955	44-1=43			

Los resultados obtenidos al aplicar la prueba de Tukey al total de las larvas encontradas en cerebro mostraron significancia (Tabla 13)

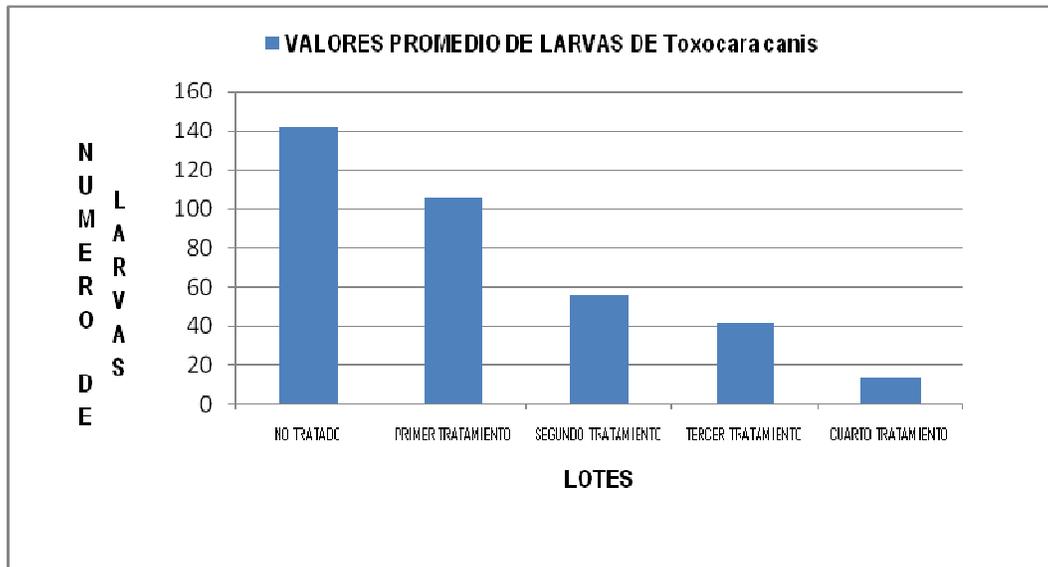
**Tabla 13.** Prueba de Tukey para el total de larvas de *Toxocara canis* encontradas en cerebro en todos los lotes que recibieron tratamiento.

COMPARACION	DIFERENCIA DE MEDIAS	SIGNIFICANCIA
C+ - L 1	244.55 - 162.32 = 82.23	C+ > L1
C+ - L 2	244.55 - 94.71 = 149.84	C+ > L 2
C+ - L 3	244.55 - 68.17 = 176.37	C+ > L 3
C+ - L 4	244.55 - 26.97 = 217.57	C+ > L 4
L 1 - L 2	162.32 - 94.71 = 67.61	L 1 > L 2
L 1 - L 3	162.32 - 68.17 = 94.1485	L 1 > L 3
L 1 - L 4	162.32 - 26.97 = 135.3487	L 1 > L 4
L 2 - L 3	94.71 - 68.17 = 26.5385	L 2 > L 3
L 2 - L 4	94.71 - 26.97 = 67.7385	L 2 > L 4
L 3 - L 4	68.17 - 26.97 = 41.2	L 3 > L 4

En músculo esquelético el número de larvas encontradas en cada uno de los lotes tuvo una disminución gradual y constante con un porcentaje de reducción del 25.61% al primer tratamiento, 60.75% al segundo y 70.99% y 90.72% al tercer y cuarto tratamiento respectivamente como se observa en la Tabla 14 y gráfico 3.

**Tabla 14.** Promedio y porcentaje de reducción de larvas de *Toxocara canis* encontradas en músculo esquelético en todos lo lotes que recibieron tratamiento

	Control positivo	Primer tratamiento	Segundo tratamiento	Tercer tratamiento	Cuarto tratamiento
<b>PROMEDIO DE LARVAS</b>	141,45	105,22	55,51	41,02	13,11
<b>PORCENTAJE DE REDUCCIÓN</b>		25,61%	60,75%	70,99%	90,72%



**Gráfico 3.** Gráfica comparativa del valor promedio de larvas de *Toxocara canis* encontrada en músculo esquelético de cada uno de los lotes que recibieron tratamiento

En el caso de músculo esquelético el análisis de la varianza del número de larvas de *Toxocara canis* encontradas fue significativo ( $F_c = 24.05$  y  $F_a = 2.84$ ) (Tabla 15)

**Tabla 15.** Tabla de ANOVA para larvas de *Toxocara canis* encontradas en músculo esquelético en cada uno de los lotes que recibieron tratamiento.

FUENTE DE VARIACIÓN	SS	g.l.	MS	FC	$F_{\alpha} = F_{0,05}, (4,39)$
TRATAMIENTO	SSTr= 91743,48351	5-1=4	22935,8709	24,0573293	2,84
ERROR	SSE= 37181,97286	44-5=39	953,383919		
TOTAL	SST=128925,456	44-1=43			

En la Tabla 16 se observa que al aplicar la prueba de Tukey a las larvas encontradas en músculo esquelético se obtuvieron diferencias significativas.

**Tabla 16.** Prueba de Tukey para el total de larvas de *Toxocara canis* encontradas en músculo esquelético en todos los lotes que recibieron tratamiento.

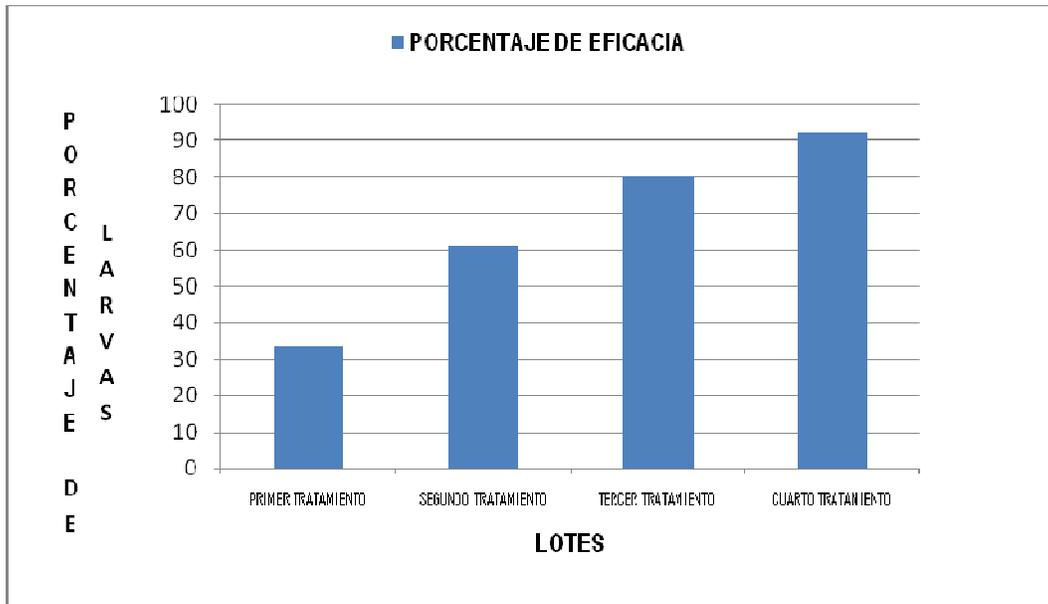
COMPARACION	DIFERENCIA DE MEDIAS	SIGNIFICANCIA
C+ - L 1	244.55 - 162.32 = 82.23	C+ > L1
C+ - L 2	244.55 - 94.71 = 149.84	C+ > L 2
C+ - L 3	244.55 - 68.17 = 176.37	C+ > L 3
C+ - L 4	244.55 - 26.97 = 217.57	C+ > L 4
L 1 - L 2	162.32 - 94.71 = 67.61	L 1 > L 2
L 1 - L 3	162.32 - 68.17 = 94.1485	L 1 > L 3
L 1 - L 4	162.32 - 26.97 = 135.3487	L 1 > L 4
L 2 - L 3	94.71 - 68.17 = 26.5385	L 2 > L 3
L 2 - L 4	94.71 - 26.97 = 67.7385	L 2 > L 4
L 3 - L 4	68.17 - 26.97 = 41.2	L 3 > L 4

Después del tratamiento estadístico realizado para corroborar la significancia de los datos, se calculó el porcentaje de eficacia tomando como referencia los valores del Control Positivo (Tabla 2) y se usan para ser comparados con los lotes a los cuales se les administra tratamiento (Tabla 17).

**Tabla 17.** Tabla comparativa del porcentaje de eficacia de la eliminación de larvas de *Toxocara canis* en cada uno de los tratamientos.

Primer tratamiento	Segundo tratamiento	Tercer tratamiento	Cuarto tratamiento
33,6250 %	61,27 %	80,48 %	92,27 %

El mayor porcentaje de eficacia global se obtuvo en el cuarto tratamiento con un valor del 92.27% como se puede observar en el gráfico 4.



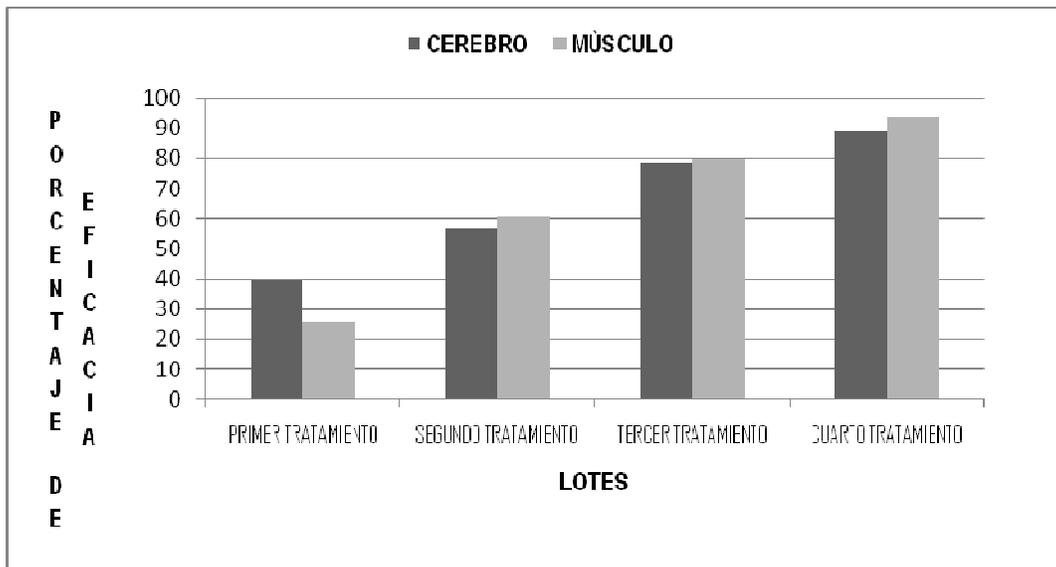
**Gráfica 4.** Gráfica comparativa del porcentaje de eficacia de eliminación de las larvas de *Toxocara canis* en los lotes que recibieron tratamiento.

La tabla 18 muestra los órganos con mayor asentamiento de larvas cerebro (39.84 < 56.92 < 78.52 < 88.87) y músculo esquelético (25.61 < 60.75 < 79.69 < 93.51), denotando un incremento en la eficacia de la asociación de ivermectina-albendazol con respecto al número de tratamientos.

**Tabla 18.** Tabla comparativa del porcentaje de la eficacia de la eliminación de larvas de *Toxocara canis* en cerebro y músculo esquelético en cada uno de los tratamientos.

ORGANO	Primer tratamiento	Segundo tratamiento	Tercer tratamiento	Cuarto tratamiento
<b>CEREBRO</b>	39,84%	56,92%	78,52%	88,87%
<b>MÚSCULO</b>	25,61%	60,75%	79,69%	93,51%

En el Gráfico 5 se muestra que el mayor porcentaje de eficacia en cerebro y músculo esquelético se alcanzó con el cuarto tratamiento con porcentajes de 88.87% y 93.51% respectivamente.



**Gráfico 5.** Gráfica comparativa del porcentaje de eficacia de eliminación de larvas de *Toxocara canis* del cerebro y músculo esquelético.

## 6. DISCUSIÓN

Dado que el perro es un animal doméstico que mantiene un estrecho contacto con los humanos es necesario buscar opciones que permitan el control de sus parásitos. Con base en esto, se ha generado en la última década una enorme cantidad de estudios farmacológicos de las moléculas ya existentes, buscando optimizar la terapia antihelmíntica y, fundamentalmente, resolver los problemas de desarrollo de resistencia por parte de los helmintos a estos compuestos químicos.

Resistencia se define como la habilidad de una población de parásitos, para tolerar dosis de tóxicos que serían letales hacia la mayoría de los individuos en una población normal (susceptible) de la misma especie. El uso de mezclas o la combinación de drogas han sido sugeridos como estrategia para el manejo de la resistencia. Esto generalmente implica que dos o más principios sean aplicados de forma conjunta y así los individuos de la población parasitaria son expuestos simultáneamente a más de un fármaco.<sup>(50)</sup>

El principio básico para que una mezcla sea útil es que los dos productos no compartan el potencial de resistencia cruzada; es decir, que tengan modos de acción y metabolismo diferente. Se espera además que exista el efecto de sinergia o potenciación, o sea que el uso conjunto de los compuestos brinde mayor resultado que la simple adición del efecto de cada uno de los componentes.<sup>(50)</sup>

En este trabajo se planteo la aplicación de dosis repetitivas de ivermectina-albendazol para determinar la más adecuada en el combate al estadio larvario del nematodo *Toxocara canis*, utilizando un modelo murino, cuya validez se basa en la similitud en la ruta migratoria de este parásito entre roedores y humanos así como la patogenia que se manifiesta en la toxocariosis.<sup>(20, 27, 64)</sup>

La infestación en los animales inoculados en este proyecto mostró un comportamiento convencional con respecto a la migración larvaria descrita en el hospedero paraténico dentro del primer mes posterior a la inoculación; distribuyéndose en todos los órganos, con mayor intensidad en músculo y cerebro. En cerebro es más alta la concentración por que la respuesta inmune del tejido es muy pobre ya que solo hay células de la microglia (fagocitos locales), los cuales producen una respuesta inflamatoria de muy baja intensidad y solo es en procesos de infecciones muy crónicas. Estas reacciones se deben a que en otros órganos se da la síntesis de colágeno y elastina que monta una respuesta para que el tejido se restablezca e incluso se regenere; en cambio las células del sistema nervioso central no son regenerables por eso les resulta muy fácil asentarse en ese tejido y permanecer por un periodo indefinido. <sup>(26)</sup>

Con la asociación de ivermectina y albendazol sobre ratones con toxocariosis inducida, el efecto que observamos fue una reducción de larvas, dentro del rango esperado siendo proporcional al número de tratamientos.

De forma general, considerando el valor promedio de larvas presentes en cada uno de los lotes (Tabla 6) se puede observar que existe una migración mayor hacia cerebro y músculo, por lo cual se realizó un estudio estadístico para corroborar que las diferencias entre los datos son significativas (Tabla 16). Otro de los objetivos planteados fue determinar la eficacia de los tratamientos administrados; ésta se calculó utilizando la ecuación de Wescot observándose la mayor eficacia con el cuarto tratamiento con un porcentaje de 92.27%. (Tabla 17)

Partiendo del hecho de que por varios años y aun décadas el uso de compuestos químicos continuará siendo la principal herramienta utilizada en el control parasitario, resultará de suma importancia cualquier esfuerzo para preservar los compuestos antiparasitarios existentes en el mercado. <sup>(50)</sup>

Martínez y Col. (1993) realizaron un estudio donde se evaluó al metrifonato, junto con nitroscanate y dietilcarbamacina. El metrifonato demostró tener un 75% de eficacia aplicándose dos dosis de 25 mg/kg p.v. a los 18 y 21 días P.I. Cuando se administró una dosis de 50 mg/kg p.v. presentó una eficacia del 43% y esta aumentó a un 86% al aplicar dos tratamientos usando la misma dosis. Comparando estos resultados con los obtenidos con nuestro modelo podemos ver que nuestra eficacia es mayor, aunque cabe mencionar que estos datos del metrifonato tienen más de 15 años y probablemente ya ese dato no sea confiable para compararlo, además de que no es un principio de uso comercial. En el caso de nitroscanate y dietilcarbamacina ya se encuentran fuera del mercado por lo tanto no es necesario una comparación.

Enríquez y Martínez, (2004) con un esquema de tratamiento a los 30, 60, 90 días P.I. con selamectina a dosis de 6 mcg/kg por vía epicutánea, encontraron una importante eliminación de larvas desde el primer tratamiento en músculo con 91.48% y 86.04% en cerebro, en el segundo fue del 92.25% en músculo y para cerebro un 94.4% y en el último tratamiento hubo una eliminación del 100% para músculo y para cerebro del 98.66%; el valor obtenido en este trabajo en cuanto a eficacia fue menor (músculo esquelético es de 93.51% y para el cerebro es de 88.87%) lo cual indica que este fármaco que presenta un mecanismo similar al de la ivermectina que hiperpolariza las neuronas de los nematodos, inhibiendo la transmisión nerviosa, provocando parálisis flácida y la eliminación del parásito, presenta una elevada eficacia contra los estadios larvarios de *Toxocara canis*; es de esperarse, ya que es un producto relativamente nuevo, y el compuesto presenta una conformación química diferente.

El grupo de compuestos bencimidazólicos, está ampliamente difundido en varias partes del mundo debido a su amplio espectro, por su bajo costo y su eficacia; dentro de esta familia se destaca el albendazol y fenbendazol que son altamente eficaces contra infestaciones por este nematodo. <sup>(33, 36, 58)</sup>

Olivares y Vargas, (2008) evaluaron el efecto antiparasitario del Fenbendazol sobre larvas de *Toxocara canis*, utilizaron una dosis mensual de 5 mg/kg dosis por 4 meses con una efectividad máxima global del 73%, comparándolo con los resultados de este trabajo se puede observar que el porcentaje obtenido es mayor (92.27%) ya que el modelo experimental considera una asociación de principios (ivermectina-albendazol) su porcentaje puede incrementarse en futuros estudios si se asocia con algún otro principio para generar sinergismo.

Velebny y Col. (2000) utilizaron formulaciones liposomales de albendazol con glucanos, administrándolo subcutáneamente a ratones infestados con larvas de *Toxocara canis* usando dosis de 25mg/kg, 2 veces al día durante 5 días después del día 28 postinfección, encontraron una eficacia del 62.8% en el músculo y del 88% en el cerebro. Esta formulación liposomizada permite una liberación gradual y efectiva del principio logrando un 92.2% de efectividad, el porcentaje de eficacia es similar (92%) al compararlo con estos resultados; sin embargo, este tipo de formulaciones requiere de tecnología farmacéutica que incrementa el costo del tratamiento.

Enfocando nuestra discusión a los dos principios que nos conciernen dentro del modelo realizado, se tratan de forma independiente albendazol e ivermectina. Por último nos referimos a la asociación de estos.

Jaramillo (2005) evaluó el efecto antiparasitario de albendazol suministrado a dosis de 5, 50, 100 y 400 mg/kg sobre larvas enquistadas de *Toxocara canis* en ratones, obteniendo una eficacia de 19.32%, 33.62%, 38.68% y 41.91% respectivamente indicando que a mayor dosis de albendazol mayor es la capacidad para eliminar las larvas, el porcentaje de eficacia obtenido por Jaramillo es menor al obtenido en esta investigación (92.27%), cabe mencionar que Jaramillo administró una sola dosis, y el incremento en nuestro porcentaje de debe también al efecto del albendazol asociado a la ivermectina.

Por otro lado, las lactonas macrocíclicas son un grupo de principios que surge en los 80`s, que presentan una estructura química muy semejante y poseen propiedades similares en lo referente a su espectro de actividad considerados como candidatos para eliminar las larvas de nematodos (entre ellos *Toxocara canis*) superiores a otros principios conocidos.

Desde 1984 hasta 2004 se han realizado experimentaciones con la ivermectina a dosis de 4 -1000mcg/kg arrojando resultados diversos, es importante citarlos ya que esto brinda un panorama acerca de cómo se ha comportado la eficacia de este principio en este lapso.

Dentro de las investigaciones realizadas sobre la eficacia de la ivermectina como tratamiento contra las larvas de *Toxocara canis* se incluye el estudio de Abo-Shehada y Herbert (1984) quienes encontraron una reducción del número de larvas aplicando ivermectina (con dosis de 200mcg/kg vía oral o subcutánea) así como levamisol (100mg/kg y 150 mg/kg subcutáneo), fenbendazol (100mg/kg vía oral) y albendazol (100mg/kg vía oral). Al día 35 de inoculados describiendo una disminución del 70% del parasitismo total con levamisol oral, mientras que con el tratamiento subcutáneo se alcanzó una reducción del 65%, en el caso de la ivermectina hubo una reducción del 80% tanto de la forma oral como para la subcutánea. Para el caso del fenbendazol la reducción fue del 20%, mientras que para el albendazol fue del 38% del parasitismo total con respecto al control. <sup>(27)</sup>

El porcentaje de eficacia mostrado es inferior con respecto a este modelo de estudio (92.27%), esto debido a que en la presente investigación se uso una dosis mayor y un esquema de tratamiento prolongado.

Martínez y Col. (1993) en otro ensayo detecta que el producto más eficaz a dosis única contra larvas enquistada de *Toxocara canis* en ratón, fue la ivermectina (0.2mg/kg vía subcutánea) con un 91% de efectividad.

Al comparar resultados con el presente modelo, en el cual se utiliza dosis 5 veces mayores y en asociación con albendazol se observa que es inferior al esperado, pues, son muy similares (91% contra 92.27%) los resultados esperados serían eliminación total debido a la sinergia, a la dosis administrada y al tiempo de tratamiento.

González y Morales (2002) evaluaron la actividad antiparasitaria de los principios de la familia de las lactonas macrocíclicas como son ivermectina, moxidectina y doramectina contra larvas enquistadas de *Toxocara canis*, utilizaron una dosis única de 200mcg/kg, y el principio que mostró la mayor eficacia para su eliminación fue la ivermectina 50.8%, la doramectina tuvo una eficacia intermedia de 25.5% y finalmente la moxidectina fue la que tuvo la eficacia más baja con 17.5%, este estudio muestra el porcentaje más bajo de efectividad desde la entrada al mercado de la ivermectina, aun utilizando el mismo esquema propuesto por Martínez (1993) aplicando una dosis única a los 30 días post inoculación, esto puede deberse a que el nematodo genere cierta resistencia al tratamiento debido a la exposición prolongada.

López y Mejía (2003) detectaron que la aplicación de dosis repetitivas de ivermectina en 200 mcg/kg de peso vivo fue altamente eficaz (88.58% de eliminación después de cinco tratamientos mensuales), reduciendo en alto grado el número de larvas encontradas, incluso en cerebro, en particular en musculatura esquelética, tejido en el que se vio una reducida tendencia al asentamiento.

Se propuso un nuevo esquema de tratamiento utilizando 200mcg/kg en forma repetitiva. Incrementando el porcentaje de eficacia obtenido por González y Morales. Al compararlo con el presente modelo el porcentaje de eficacia fue mayor.

Tomando en cuenta los trabajos anteriores donde se ha utilizado una dosis de 200 mcg/kg y no se han obtenido los resultados ideales, se optó por utilizar dosis mayores.

Acosta S. N., (2004) verifico la actividad de diferentes niveles de dosificación de ivermectina contra larvas enquistadas de *Toxocara canis* en ratones, obteniendo como resultado que la eficacia con dosis de menor concentración como por ejemplo las de 4 y 50 mcg/kg se obtenía un porcentaje de 11.83% y 20.34% respectivamente y con dosis de mayor concentración como las de 400, 800 y 1000 mcg/kg obtuvo 51.34%, 61% y 68.74% de eficacia respectivamente. El porcentaje obtenido en el presente trabajo supera al obtenido por Acosta. Esto debido al esquema de tratamiento utilizado en cada uno de los casos.

Se ha popularizado el uso de la asociación de medicamentos para obtener sinergismo de los fármacos y poder alcanzar un porcentaje de efectividad elevado con la ivermectina y el albendazol por separado han tenido buenos resultados; por lo tanto con la asociación se espera que tenga un porcentaje del 100% de efectividad.

Fernández y Ortiz (2004) evaluaron el uso de la asociación de ivermectina (200mcg/kg)-albendazol(5mg/kg) utilizando cuatro tratamientos mensuales, encontraron que la remoción obtenida con el uso de la asociación de ivermectina-albendazol usada a una sola dosis es del 3.90%, para la segunda dosis 53.51, para la tercera dosis del 55.02% y para la cuarta dosis del 91.35% del parasitismo total.

El modelo propuesto por Fernández y Ortiz fue similar al realizado en esta investigación. El porcentaje obtenido muy cercano (91.35 vs 92.27). Sin embargo sus resultados se ven afectados por el 4º tratamiento al no contar con una muestra representativa; pues, sus lotes iniciales son de 10 ratones y el cuarto solo de 4, por lo cual los resultados podrían considerarse no confiables. Al comparar el tercer tratamiento la eficacia obtenida por Fernández y Ortiz fue menor (55.03% vs 80.48%), cabe mencionar que la dosis de ivermectina utilizada es 5 veces mayor (200mcg/kg vs 1000mcg/kg) y del albendazol es 80 veces mayor (5mg/kg vs 400mg/kg) por tanto se esperaría un porcentaje de eficacia mayor en nuestro modelo.

Las dosis utilizadas en este modelo experimental fueron tomadas de trabajos realizados con anterioridad. En el caso de la ivermectina tomamos como referencia a la investigación de Acosta (2004) tomando la dosis de mayor eficacia reportada (1000mcg/kg) y el caso del albendazol utilizando el modelo propuesto por Jaramillo (2005) usando una dosis de 400mg/kg.

Los resultados obtenidos en esta experimentación sugieren una importante reducción en la efectividad a dosis terapéutica de la ivermectina y el albendazol frente a la larva de *Toxocara canis*, este fenómeno es una habilidad fundamental de los seres vivos, para evolucionar en condiciones ambientales cambiantes con el fin de sobrevivir bajo nuevas circunstancias. Esto se apoya en el hecho de que la ivermectina se ha venido sobredosificando ya que en México el principio se vino usando en una dosis elevada respecto a la ideal (4-24cmg/kg)

El desarrollo de resistencia parece ser una consecuencia inevitable del uso de los antiparasitarios por tratamientos masivos, uso de la misma clase de antihelmínticos por periodos prolongados, tratamientos incompletos, llevando implícito cambios genéticos de los parásitos ante estos antiparasitarios.

## 7. CONCLUSIONES

- La asociación de ivermectina – albendazol presentó un efecto antiparasitario, sobre las larvas de *Toxocara canis*.
  
- Los porcentajes de eficacia obtenidos con respecto al número de tratamientos administrados son: Lote 1 (33.62%), Lote 2 (61.27%), Lote 3 (80.48%) y Lote 4 (92.27%)
  
- Al comparar los resultados con los estudios reportados en los últimos 20 años nuestro trabajo muestra una reducción total de larvas del 92.27% que esta dentro del rango de efectividad esperado.

## **8. APORTACIONES Y SUGERENCIAS.**

- Estudio sobre la actividad antiparasitaria de la asociación albendazol-ivermectina.
  
- Buscar nuevas alternativas de administración del albendazol en sinergia con diferentes antiparasitarios para obtener una eficacia del 100%.
  
- Realizar estudios farmacológicos de moléculas ya existentes en combinación para optimizar la terapia antihelmíntica.
  
- Inquirir asociaciones medicamentosas con diferentes mecanismos de acción a fin de potenciar su actividad antiparasitaria.

## 9. REFERENCIAS

1. Abo-shehada, M. N., Al-Zubaidy, B. A., Herbert, I. V., (1991) Acquired immunity to *Toxocara canis* infection in mice. *Vet Parasitol*, 38 289-298.
2. Acosta, S. N., (2004) Actividad de diferentes niveles de dosificación de ivermectina contra larvas enquistadas de *Toxocara canis* en ratones blancos. Tesis de Licenciatura (Médico Veterinario Zootecnista). Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México
3. Almazán, M.U., (2001) Efectos de las parasitosis sobre la integridad física y productiva del individuo en la República Mexicana. Tesis de licenciatura (Químico Bacteriólogo y Parasitólogo) Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, IPN. México
4. Angus, M. Dunn, (1983) Helmintología Veterinaria. El manual moderno, México D.F.
5. Barriga, O. O., Myser, W. C., (1987) Effects of irradiation on the biology the infective larvae of *Toxocara canis* in the mouse. *J. Parasitol*, 73 (1) 89-94
6. Beata, K., Jamroz1, E., Marek, M., Bierzyńska-Macyszyn, G., Ewa K., Marszał, E., (2006) The cerebral form of toxocarosis in a seven-year-old patient. *Neuropathol*, 44 (1): 72-76 Poland
7. Bennett, A., Guyatt, H., (2000) Reducing Intestinal Nematode Infection: Efficacy of Albendazole and Mebendazole. *Parasitol*, vol. 16, no. 2
8. Bennett, J.L., Williams, J.F., Dave, V., (1988) Pharmacology of Ivermectin. *Parasitol*, vol. 4, no. 8,
9. Birchard, S. J., Sherding, G. R., (1996) Manual Clínico de Pequeñas Especies; Mc Graw-Hill Interamericana, México
10. Booth, N. H., (1999) Farmacología y terapéutica veterinaria, Acribia (España)
11. Botana, L. M., Landoni, F., Martín-Jiménez T., (2002) Farmacología y Terapéutica Veterinaria, Mc Graw-Hill

12. Center for Food Security and Public Health College of Veterinary Medicine Iowa State University Ames, Iowa 50011 Web: <http://www.cfsph.iastate.edu>
13. Chia-Kwung, F., Yun-Ho, L., Wen-Yuan, D., Kua-Eyre, S., (2003). Infectivity and pathogenicity of 14-month-cultured embryonated eggs of *Toxocara canis* in mice. *Vet Parasitol*, 113 145–155
14. Cordero, C., (1999) Parasitología Veterinaria. Mc Graw-Hill, España
15. De la Fé, P., Duménigo, B., Brito, E., Aguila,r J., (2006) *Toxocara canis* y Síndrome Larva Migrans Visceral (*Toxocara canis* and Syndrome Larva Migrans Visceralis). *Revista Electrónica de Veterinaria RED VET*, 7(4): 1-42.
16. Del Valle, M., Radman, N., Burgos, L., Fonrouge, R., Archelli, S., (2002) *Toxocara canis*: migración larval y eosinofilia en el hospedador paraténico. *Parasitol Latinoam*; 57: 46-49.
17. Dickson, D., (2003) *Toxocariasis: Clinical Aspects, Epidemiology, Medical Ecology, and Molecular Aspects*. *Clin Microbiol Rev*, Vol. 16, No.2 p. 265–272
18. Dwight, D. Bowman, (2004) Parasitología para Veterinarios. 8ª Edición. Elsevier; España
19. Eguía-Aguilar, P., Cruz-Reyes, A., Martinez-Maya, J.J., (2005) Ecological analysis and description of the intestinal helminths present in dogs in Mexico City. *Vet Parasitol*, 127: 139–146.
20. Fernández, A. C., Ortiz, C. (2004) Evaluación del tratamiento con dosis repetitivas de una asociación albendazol-ivermectina contra las larvas enquistadas de *Toxocara canis* en ratones blancos. Tesis de Licenciatura (Médico Veterinario Zootecnista). Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México
21. Flores, A.J., (1992), *Toxocariosis: Zoonosis por Nematodos*, *Revista Nuestros Perros*, Abril, Málaga.
22. Gamboa, M. I., (2005) Effects of temperature and humidity on the development of eggs of *Toxocara canis* under laboratory conditions. [J Helminthol](#). Dec, 79(4):327-31
23. Gillespie, S. H., (1993) Human toxocariosis, *Communicable Disease Report Vol 3 Review N*

24. Gillian Roddie, Peter Stafford, Celia Holland, Alan Wolfe, (2008) Contamination of dog hair with eggs of *Toxocara canis*. *Vet Parasitol*, 152 85–93
25. Goldsmith, R., D. Heyneman, (2005) Parasitología y medicina tropical. El Manual Moderno, México D. F.
26. González, G. T., (2006) Distribución anatómica de larvas somáticas de *Toxocara canis* en la musculatura y tejido cerebral de jerbos mongólicos y ratones blancos de la cepa CD-1 Tesis de Licenciatura (Médico Veterinario Zootecnista). Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México
27. González, P. G., Morales F., (2002) Evaluación comparativa de la actividad antiparasitaria de la ivermectina, moxidectina y doramectina contra larvas enquistadas de *Toxocara canis*. Tesis de Licenciatura (Químico Farmacéutico Biólogo). Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México
28. Goodman, G. A., et. Al., (1996) Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, McGraw-Hill Interamericana, México
29. H. Oge, S. Oge, (2000) Quantitative comparison of various methods for detecting eggs of *Toxocara canis* in samples of sand. *Veterinary Parasitology*, 92 75–79
30. Habluetzel, G., Traldi, S., Ruggieri, A.R., Attili, P., Scuppa R., Marchetti G., Menghini F., (2003) An estimation of *Toxocara canis* prevalence in dogs, environmental egg contamination and risk of human infection in the Marche region of Italy. *Vet Parasitol*, 113 243–252
31. Helwigh, A. B., Lind, P., Nansen, P., (1999) Visceral larva migrans: migratory pattern of *Toxocara canis* in pigs. *Int J Parasitol*, 29: 559–565.
32. Horiuchia, A., Satoua, T., Akaob, N., Koikea, K., Fujitab, K., Tamotsu, N., (2005) The effect of free and polyethylene glycol–liposome-entrapped albendazole on larval mobility and number in *Toxocara canis* infected mice. *Vet Parasitol*, 129 83–87
33. Jaramillo, A. E., (2005) Efecto antiparasitario del albendazol suministrado a diferentes dosis sobre larvas enquistadas de *Toxocara*

- canis* en ratones blancos. Tesis de Licenciatura (Químico Farmacéutico Biólogo). Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México
34. K. Taira, I., Saeed, A., Permin, C., (2004) Zoonotic risk of *Toxocara canis* infection through consumption of pig or poultry viscera. *Vet Parasitol*, 121 115-124
35. Kassai, T., (1998) Helmintología Veterinaria. Acribia, España
36. Katsung, Bertram G., (2005) Farmacología básica y clínica, El manual moderno 9a. Edición Mexico D.F.
37. Kirk, B., (1994) Terapéutica Veterinaria de Pequeños Animales. Interamericana McGraw-Hill. España
38. Köhler, Peter., (2001) The biochemical basis of anthelmintic action and resistance, *International J Parasitol*, 31 336-345
39. Maizels, R.M., Kevin, K.A., (2000) *Toxocara canis*: genes expressed by the arrested infective larval stage of parasitic nematode. *Int J Parasitol*, 30 495-508
40. Márquez, N. A., (2003) Establecimiento de un modelo *in vitro* para determinar la actividad parasiticida de fármacos antihelmínticos usados en larvas eclosionadas (J2) del nematodo de *Toxocara canis*. Tesis de licenciatura (Químico Bacteriólogo y Parasitólogo) Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, IPN México
41. Martínez, L. J. P., (2004) Detección del depósito de antígenos de excreción - secreción de larvas somáticas de *Toxocara canis* en tejidos de jerbos con infección inducida. Tesis de Maestría (Microbiología), Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México
42. Martínez, L. J. P., González, L. C., Carrillo, M. L., Alba, H. F., (1993) Estudio comparativo sobre la eficacia de diferentes antihelmínticos contra larvas enquistadas de *Toxocara canis*. Memorias del II Congreso de la Asociación Panamericana de Especialistas en Pequeñas Especies y XXIV Congreso de la Asociación Mexicana de Médicos Veterinarios Especialistas en Pequeñas Especies. Monterrey, N.L.

43. Martínez-B, I., Fernández P., A. M., Vázquez, O., Ruiz A., (1998) Frecuencia de *Toxocara canis* en perros y aéreas verdes del sur de la Ciudad de México, Distrito Federal, Vet Mex 29 (3)
44. McTier, T.L., Siedek, E.M., Clemence R.G., J.A. Wrena, D.D. Bowman, Hellmann K., Holbert, M.S., Murphy, M.G., Young, D.R., Cruthers, L.R, D.G. Smith, (2000), Efficacy of selamectin against experimentally induced and naturally acquired ascarid (*Toxocara canis* and *Toxascaris leonina*) infections in dogs. Vet Parasitol, 91 333–345
45. Mejía, L. J., López, H. 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
46. Melhorn, H., D. Dwel, W. Raether, (1993) Manual de Parasitología Veterinaria, Editorial Grass-Iatros, E.U.A.
47. Muñoz, G.M.A., (2002) Determinación por Western-Blot de los antígenos de excreción-secreción de *Toxocara canis* que son reconocidos por anticuerpos de la clase IgE en pacientes asmáticos. Tesis de Maestría, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM
48. Noordin Rahmah, Huw V. Smith, (2005) Comparison of IgG-ELISA and IgG4-ELISA for *Toxocara* serodiagnosis. Act Trop, 93 57–62
49. Norman, D. Levine, (1990) Tratado de Parasitología Veterinaria. Acribia, Zaragoza (España)
50. Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación. Resistencia a los antiparasitarios. Estado actual con énfasis en América Latina. Roma 2003. FAO vol 157.
51. Parsons, J. C., Bowman, D. D., Grieve, R. B., (1989) Pathological and hematological responses of cats experimentally infected with *Toxocara canis* larvae. Int J Parasitol, 19 (5) 479-488
52. Payne, P.A., Ridley R.K., (1999) Strategic use of ivermectin during pregnancy to control *Toxocara canis* in greyhound puppies. Vet Parasitol, 85 305–312

53. Pierre Ambroise-Thomas., (2000) Emerging parasite zoonoses: the role of host-parasite relationship, *Int J Parasitol*, 30 1361-1367
54. Quiroz, R. H., (2003) Parasitología y Enfermedades Parasitarias de Animales Domésticos. Limusa, México
55. Robertson, I. D., Irwing, P. J., Lymbery, A. J., Thompson R. C. A., (2000) The role of companion animals in the emergence of parasitic zoonoses. *Intl J Parasitol*, 30 1369-1377
56. Rubel, D., Zunino, G., Santillán, G., Wisnivesky, C., (2003). Epidemiology of *Toxocara canis* in the dog population from two areas of different socioeconomic status, Greater Buenos Aires, Argentina. *Vet Parasitol*, 115 275–286
57. Serrano, N. G., (1995) Tratamiento de infecciones por nematodos y artrópodos con Ivermectina. Tesis de licenciatura (Químico Bacteriólogo y Parasitólogo) Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, IPN México
58. Sumano, H., (1997) Farmacología Veterinaria. Mc Graw-Hill. México.
59. Tabla P., J. L., (1995) Diagnostico serológico de la toxocariasis humana. Tesis de licenciatura (Químico Bacteriólogo y Parasitólogo) Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, IPN México
60. Thomas, B. Barragry., (1987) A Review of the Pharmacology and Clinical Uses of Ivermectin. *Can. Vet. Volumen 28, No. 8 August*
61. Uгаа, S., Matsuo, J., Kimura, D., RaS., Koshino, Y., Igarashi, K., (2000) Differentiation of *Toxocara canis* and *T. cati* eggs by light and scanning electron microscopy. *Vet Parasitol*, 92 287–294
62. W.L. Shoop. (1993) Ivermectin Resistance, *Parasitol* , vol. 9, no. 5.
63. Yrma Espinoza, Huapaya P., Ayllón C., Sevilla C., Huiza A., Jiménez S., (2003) Toxocariosis humana en pacientes con lesión ocular. *Anales de la Facultad de Medicina Vol. 64, Nº 4 Universidad Nacional Mayor de San Marcos*.
64. Vargas, S. G., Olivares, N. M., (2008) Efecto antiparasitario del Fenbendazol sobre larvas de *Toxocara canis* alojadas en tejidos de ratones blancos cepa CD1. Tesis de Licenciatura (Químico Farmacéutico Biólogo) Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM

## ANEXO 1. PROCEDIMIENTOS ESTADISTICOS Y PORCENTAJE DE EFICACIA DE LA ASOCIACION DE IVERMECTINA Y ALBENDAZOL.

1.- Análisis de varianza del total de larvas de *Toxocara canis* encontradas en los lotes tratados y el no tratado.

RATON	CONTROL	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3	LOTE 4	Σ
1	212,2	98,8	84,8	82	25,3	503,1
2	197,5	165,4	143,5	69	8	583,4
3	194	136	106,4	70,3	22	528,7
4	210,7	196,8	143,8	53,2	13	617,5
5	256,8	121	63,2	33,2	4	478,2
6	286,6	144,2	95	94,6	53	673,4
7	291,6	210,8	78,9	74,9	63,5	719,7
8	194,2	171,2	113,6			479
9	332,3	186	83,5			601,8
10	269,6	193	34,4			497
<b>SUMA</b>	<b>2445,5</b>	<b>1623,2</b>	<b>947,1</b>	<b>477,2</b>	<b>188,8</b>	<b>5681,8</b>
<b>PROMEDIO</b>	<b>244,55</b>	<b>162,32</b>	<b>94,71</b>	<b>68,1714</b>	<b>26,9714</b>	

Ho:  $\mu_1 = \mu_2 = \mu_3 = \mu_4$   
 Los tratamientos no actúan contra larvas enquistadas

H<sub>1</sub>:  $\mu_1 \neq \mu_2 \neq \mu_3 \neq \mu_4$   
 Los tratamientos si actúan contra las larvas enquistadas

Donde t = 5 y N= 44

$$C = \frac{G^2}{N} = \frac{(5681,8)^2}{44} = 733701,165$$

**Suma de cuadrados**

$$SCTL = \sum_{i=1}^t \sum_{j=1}^{r_j} x_{ij}^2 - C$$

$$\text{SCTL} = [212.2^2 + 197.5^2 + 194^2 + 210.7^2 + 256.8^2 + 286.6^2 + 291.6^2 + 194.2^2 + 332.3^2 + 269.6^2 + 98.8^2 + 165.4^2 + 136^2 + 196.8^2 + 121^2 + 144.2^2 + 210.8^2 + 171.2^2 + 186^2 + 193^2 + 84.8^2 + 143.5^2 + 106.4^2 + 143.8^2 + 63.2^2 + 95^2 + 78.9^2 + 113.6^2 + 83.5^2 + 34.4^2 + 82^2 + 69^2 + 70.3^2 + 53.2^2 + 33.2^2 + 94.6^2 + 74.9^2 + 25.3^2 + 8^2 + 222 + 13^2 + 4^2 + 53^2 + 63.5^2] - 733701.165 = 304893.215$$

$$\text{SCTR} = \frac{\sum_{i=1}^5 x^2}{r - C}$$

$$\text{SCTR} = (2445.5)^2/10 + (1623.2)^2/10 + (947.1)^2/10 + (477.2)^2/7 + (188.8)^2/7 - 733701.165 = 255147.137$$

$$\text{SCER} = \text{SCTL} - \text{SCTR}$$

$$\text{SCER} = 304893.215 - 255147.137 = 49746.078$$

### Grados de libertad

Para tratamiento (g.L. TR):  $(t - 1) = 5 - 1 = 4$

Para error (g.L. ER):  $(N - t) = 44 - 5 = 39$

Para el total (g.L.TL):  $(N - 1) = 44 - 1 = 43$

### Cuadrados medios

$$\text{CMTR} = \text{SCTR} \div \text{g.L. TR} = 255147.137 / 4 = 63786.784$$

$$\text{CMER} = \text{SCER} \div \text{g. L. ER} = 49746.078 / 39 = 1275.540$$

### Valor de Fc

$$F_c = \frac{\text{CMTR}}{\text{CMER}} = \frac{63786.784}{1275.540} = 50.007$$

**Tabla de ANOVA**

FUENTE DE VARIACION	g.L.	SC	CM	Fc	F $\alpha$ , 0.05
Tratamiento	4	25147.1	63786.78	50.00	2.61
Error	39	49746.07	1275.54		
Total	43	304893.21			

Como la  $F_c = 50.00 > F_{\alpha, 0.05} = 2.61$ , se rechaza  $H_0$ . Por tanto los tratamientos si actúan contra las larvas de *Toxocara canis* enquistadas en los tejidos de los ratones.

**2.- Prueba de Tukey para el total de las larvas de *Toxocara canis* encontradas en los lotes tratados y el no tratado.**

LOTE 4	LOTE 3	LOTE 2	LOTE 1	CONTROL
26.9714284	68.1714286	94.71	162.32	244.55

$$DMSH = [q \alpha, t, g. L.] x^{-s}$$

Donde:  $\alpha = 0.05$   
 $t = 5$   
 $g. L. ER = 39$

Por lo tanto tenemos  $q \ 0.05, 5, 39 = 4.039$

$$s^{-X} = \sqrt{\frac{S2}{r}} = \sqrt{\frac{CMER}{r}} = \sqrt{\frac{1275.540}{8.8}} = 4.05848$$

$$DMSH = (4.039) (4.05848) = 16.392200$$

COMPARACION	DIFERENCIA DE MEDIAS	SIGNIFICANCIA
C+ - L 1	244.55 - 162.32 = 82.23	C+ > L1
C+ - L 2	244.55 - 94.71 = 149.84	C+ > L 2
C+ - L 3	244.55 - 68.17 = 176.37	C+ > L 3
C+ - L 4	244.55 - 26.97 = 217.57	C+ > L 4
L 1 - L 2	162.32 - 94.71 = 67.61	L 1 > L 2
L 1 - L 3	162.32 - 68.17 = 94.1485	L 1 > L 3
L 1 - L 4	162.32 - 26.97 = 135.3487	L 1 > L 4
L 2 - L 3	94.71 - 68.17 = 26.5385	L 2 > L 3
L 2 - L 4	94.71 - 26.97 = 67.7385	L 2 > L 4
L 3 - L 4	68.17 - 26.97 = 41.2	L 3 > L 4

**3.- Análisis de varianza para el total de larvas de *Toxocara canis* encontradas en cerebro en los lotes que recibieron tratamiento.**

RATON	CONTROL	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3	LOTE 4	Σ
1	67	22	30	38	10	167
2	18	36	37	9	8	108
3	112	50	40	19	22	243
4	11	66	52	19	12	160
5	87	60	19	16	4	186
6	121	63	29	49	16	278
7	96	59	27	16	14	212
8	57	55	21			133
9	115	31	67			213
10	89	23	11			123
<b>SUMA</b>	<b>773</b>	<b>465</b>	<b>333</b>	<b>166</b>	<b>86</b>	<b>1823</b>
<b>PROMEDIO</b>	<b>77,3</b>	<b>46,5</b>	<b>33,3</b>	<b>23,7142</b>	<b>12,2857</b>	

Ho:  $\mu_1 = \mu_2 = \mu_3 = \mu_4$   
 Los tratamientos no actúan contra larvas enquistadas

H<sub>1</sub>:  $\mu_1 \neq \mu_2 \neq \mu_3 \neq \mu_4$   
 Los tratamientos si actúan contra las larvas enquistadas

Donde t = 5 y N= 44

$$C = \frac{G^2}{N} = \frac{(1823)^2}{44} = 75530.2045$$

**Suma de cuadrados**

$$SCTL = \sum_{i=1}^t \sum_{j=1}^{r_j} x_{ij}^2 - C$$

$$SCTL = [67^2 + 18^2 + 112^2 + 11^2 + 87^2 + 121^2 + 96^2 + 57^2 + 115^2 + 89^2 + 22^2 + 36^2 + 50^2 + 66^2 + 60^2 + 63^2 + 59^2 + 55^2 + 31^2 + 23^2 + 30^2 + 37^2 + 40^2 + 52^2 + 19^2 + 29^2 + 27^2 + 21^2 + 67^2 + 11^2 + 38^2 + 9^2 + 19^2 + 19^2 + 16^2 + 49^2 + 16^2 + 10^2 + 8^2 + 22^2 + 12^2 + 4^2 + 16^2 + 14^2] - 75530.2045 = 41944.7955$$

$$SCTR = \frac{\sum_{i=1}^5 x_i^2}{r - C}$$

$$SCTR = (773)^2/10 + (465)^2/10 + (333)^2/10 + (166)^2/7 + (86)^2/7 - 75530.2045 = 21927.2383$$

$$SCER = SCTL - SCTR$$

$$SCER = 41944.7955 - 21927.2383 = 20017.5517$$

**Grados de libertad**

Para tratamiento (g.L. TR): (t - 1) = 5 - 1 = 4

Para error (g.L. ER): (N - t) = 44 - 5 = 39

Para el total (g.L.TL): (N - 1) = 44 - 1 = 43

**Cuadrados medios**

$$CMTR = SCTR \div \text{g.L. TR} = 21927.2383 / 4 = 5481.809578$$

$$CMER = SCER \div \text{g.L. ER} = 20017.5517 / 39 = 513.270696$$

**Valor de Fc**

$$F_c = \frac{CMTR}{CMER} = \frac{5481.809578}{513.270696} = 10.68015303$$

**Tabla de ANOVA**

FUENTE DE VARIACION	g.L.	SC	CM	Fc	F $\alpha$ , 0.05
Tratamiento	4	21927.2383	5481.809578	10.6801	2.61
Error	39	20017.5517	513.270696		
Total	43	41944.7955			

Como la  $F_c = 10.6801 > F_{\alpha}, 0.05 = 2.61$ , se rechaza  $H_0$ . Por tanto los tratamientos si actúan contra las larvas de *Toxocara canis* enquistadas en los tejidos de los ratones.

**4.- Prueba de Tukey para el total de larvas de *Toxocara canis* encontradas en el cerebro de todos lo lotes que recibieron tratamiento.**

LOTE 4	LOTE 3	LOTE 2	LOTE 1	CONTROL
12,2857143	23,7142857	33,3	46,5	77,3

$$DMSH = [q \alpha, t, g. L.] \times s^x$$

Donde:  $\alpha = 0.05$   
 $t = 5$   
 $g. L. ER = 39$

Por lo tanto tenemos  $q \ 0.05, 5, 39 = 4.039$

$$s^x = \sqrt{\frac{S_2}{r}} = \sqrt{\frac{CMER}{r}} = \sqrt{\frac{513.2706}{8.8}} = 2.5744$$

$$DMSH = (4.039) (2.5744) = 7.6371$$

COMPARACION	DIFERENCIA DE MEDIAS	SIGNIFICANCIA
C+ - L 1	244.55 - 162.32 = 82.23	C+ > L1
C+ - L 2	244.55 - 94.71 = 149.84	C+ > L 2
C+ - L 3	244.55 - 68.17 = 176.37	C+ > L 3
C+ - L 4	244.55 - 26.97 = 217.57	C+ > L 4
L 1 - L 2	162.32 - 94.71 = 67.61	L 1 > L 2
L 1 - L 3	162.32 - 68.17 = 94.1485	L 1 > L 3
L 1 - L 4	162.32 - 26.97 = 135.3487	L 1 > L 4
L 2 - L 3	94.71 - 68.17 = 26.5385	L 2 > L 3
L 2 - L 4	94.71 - 26.97 = 67.7385	L 2 > L 4
L 3 - L 4	68.17 - 26.97 = 41.2	L 3 > L 4

**5.- Análisis de varianza del total de larvas de *Toxocara canis* encontradas en el músculo esquelético en todos los lotes.**

RATON	CONTROL	LOTE 1	LOTE 2	LOTE 3	LOTE 4	Σ
1	118,2	62,8	52,8	39	15,3	288,1
2	166,5	127,4	79,5	59	0	432,4
3	74	73	62,4	51,3	0	260,7
4	182,7	106,8	86,8	30,2	0	406,5
5	140,8	38	41,2	14,2	0	234,2
6	129,6	76,2	66	35,6	37	344,4
7	174,6	145,8	51,9	57,9	39,5	469,7
8	103,2	103,2	81,6			288
9	179,3	152	11,5			342,8
10	145,6	167	21,4			334
<b>SUMA</b>	<b>1414,5</b>	<b>1052,2</b>	<b>555,1</b>	<b>287,2</b>	<b>91,8</b>	<b>3400,8</b>
<b>PROMEDIO</b>	<b>141,45</b>	<b>105,22</b>	<b>55,51</b>	<b>41,0285</b>	<b>13,1142</b>	

Ho:  $\mu_1 = \mu_2 = \mu_3 = \mu_4$   
 Los tratamientos no actúan contra larvas enquistadas

H<sub>1</sub>:  $\mu_1 \neq \mu_2 \neq \mu_3 \neq \mu_4$   
 Los tratamientos si actúan contra las larvas enquistadas

Donde t = 5 y N= 44

$$C = \frac{G^2}{N} = \frac{(3400.8)^2}{44} = 262850.9236$$

**Suma de cuadrados**

$$SCTL = \sum_{i=1}^t \sum_{j=1}^{r_j} x_{ij}^2 - C$$

$$SCTL = [118.2^2 + 166.5^2 + 74^2 + 182.7^2 + 140.8^2 + 129.6^2 + 174.6^2 + 103.2^2 + 179.3^2 + 145.6^2 + 62.8^2 + 127.4^2 + 73^2 + 160.8^2 + 38^2 + 76.2^2 + 145.8^2 + 103.2^2 + 152^2 + 167^2 + 52.8^2 + 79.5^2 + 62.4^2 + 86.8^2 + 41.2^2 + 66^2 + 51.9^2 + 81.6^2 + 11.5^2 + 21.4^2 + 39^2 + 59^2 + 51.3^2 + 30.2^2 + 14.2^2 + 35.6^2 + 57.9^2 + 15.3^2 + 37^2 + 39.5^2] - 262850.9236 = 128925.456$$

$$SCTR = \frac{\sum_{i=1}^5 x_i^2}{r - C}$$

$$SCTR = (1414.5)^2/10 + (1052.22)^2/10 + (555.1)^2/10 + (287.2)^2/7 + (91.8)^2/7 - 262850.9236 = 91743.4835$$

$$SCER = SCTL - SCTR$$

$$SCER = 128925.456 - 91743.4835 = 37181.9729$$

**Grados de libertad**

Para tratamiento (g.L. TR): (t - 1) = 5 - 1 = 4  
 Para error (g.L. ER): (N - t) = 44 - 5 = 39  
 Para el total (g.L.TL): (N - 1) = 44 - 1 = 43

**Cuadrados medios**

$$CMTR = SCTR \div \text{g.L. TR} = 91743.4835 / 4 = 22935.87088$$

$$CMER = SCER \div \text{g. L. ER} = 37181.9729 / 39 = 953.3839194$$

**Valor de Fc**

$$F_c = \frac{CMTR}{CMER} = \frac{22935.87088}{953.3839194} = 24.05732$$

**Tabla de ANOVA**

FUENTE DE VARIACION	g.L.	SC	CM	Fc	F $\alpha$ , 0.05
Tratamiento	4	91743.48 35	22935.87 08	24.057 3	2.61
Error	39	37181.97 29	953.3839		
Total	43	128925.4 56			

Como la  $F_c = 24.0573 > F_{\alpha}, 0.05 = 2.61$ , se rechaza  $H_0$ . Por tanto los tratamientos si actúan contra las larvas de *Toxocara canis* enquistadas en los tejidos de los ratón

**6.- Prueba de Tukey para el total de larvas de *Toxocara canis* encontradas en el músculo esquelético de todos lo lotes que recibieron tratamiento.**

LOTE 4	LOTE 3	LOTE 2	LOTE 1	CONTROL
13,1142857	41,0285714	55,51	105,22	141,45

$$DMSH = [q \alpha, t, g. L.] x^{-s}$$

Donde:  $\alpha = 0.05$   
 $t = 5$   
 $g. L. ER = 39$

Por lo tanto tenemos  $q \ 0.05, 5, 39 = 4.039$

$$s^{\circ}X = \sqrt{\frac{S2}{r}} = \sqrt{\frac{CMER}{r}} = \sqrt{\frac{953.3839}{8.8}} = 3.5087$$

$$DMSH = (4.039) (3.5087) = 14.1718$$

COMPARACION	DIFERENCIA DE MEDIAS	SIGNIFICANCIA
C+ - L 1	244.55 - 162.32 = 82.23	C+ > L1
C+ - L 2	244.55 - 94.71 = 149.84	C+ > L 2
C+ - L 3	244.55 - 68.17 = 176.37	C+ > L 3
C+ - L 4	244.55 - 26.97 = 217.57	C+ > L 4
L 1 - L 2	162.32 - 94.71 = 67.61	L 1 > L 2
L 1 - L 3	162.32 - 68.17 = 94.1485	L 1 > L 3
L 1 - L 4	162.32 - 26.97 = 135.3487	L 1 > L 4
L 2 - L 3	94.71 - 68.17 = 26.5385	L 2 > L 3
L 2 - L 4	94.71 - 26.97 = 67.7385	L 2 > L 4
L 3 - L 4	68.17 - 26.97 = 41.2	L 3 > L 4

**7.- Porcentaje de eficacia de los tratamientos contra larvas de *Toxocara canis*.**

**ECUACION DE WESCOT**

$$\% E = \frac{(\text{No. larvas control}) - (\text{No. larvas Lote \#})}{(\text{No. de larvas control})} \times 100$$

**a) Porcentaje de eficacia de los tratamientos para el total de larvas de *Toxocara canis***

$$\%E \text{ Lote 1} = \frac{(2445.5 - 1623.2)}{2445.5} \times 100 = 33.6250256$$

$$\%E \text{ Lote 2} = \frac{(2445.5 - 947.1)}{2445.5} \times 100 = 61.2717236$$

$$\%E \text{ Lote 3} = \frac{(2445.5 - 477.2)}{2445.5} \times 100 = 80.4866081$$

$$\%E \text{ Lote 4} = \frac{(2445.5 - 188.8)}{2445.5} \times 100 = 92.2796974$$

**b) Porcentaje de eficacia de los tratamientos para el total de larvas de *Toxocara canis* enquistadas en cerebro.**

$$\%E \text{ Lote 1} = \frac{(773 - 465)}{773} \times 100 = 39.8447607$$

$$\%E \text{ Lote 2} = \frac{(773 - 333)}{773} \times 100 = 61.2717236$$

$$E \text{ Lote 3} = \frac{(773 - 166)}{773} \times 100 = 78.5252264$$

$$\%E \text{ Lote 4} = \frac{(773 - 86)}{773} \times 100 = 88.8745149$$

**c) Porcentaje de eficiencia de los tratamientos para el total de larvas de *Toxocara canis* enquistadas en el músculo esquelético.**

$$\%E \text{ Lote 1} = \frac{(1414.5 - 1052.2)}{1414.5} \times 100 = 25.6132909$$

$$\%E \text{ Lote 2} = \frac{(1414.5 - 555.1)}{1414.5} \times 100 = 60.756451$$

$$\%E \text{ Lote 3} = \frac{(1414.5 - 287.2)}{1414.5} \times 100 = 79.6960057$$

$$\%E \text{ Lote 4} = \frac{(1414.5 - 91.8)}{1414} \times 100 = 93.5100742$$