

UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA



EFICACIA ANTIHELMINTICA DE UNA NUEVA FORMULACION
DE LEVAMISOL PARA BOVINOS POR VIA DERMICA.

TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

P R E S E N T A

HUGO CORTES IBANEZ

GUADALAJARA, JAL. DICIEMBRE DE 1990

182394/016287
V138
G A

D E D I C A T O R I A S

A MIS PADRES Y HERMANOS:

Una pregunta:

*¿Logré lo que Ustedes quisieron
de mí?*

*Reconozco su ayuda. He logrado
lo que aspiré de Ustedes.*

Gracias.

A MI ASESOR:

*Gracias por su orientación,
su paciencia y el profesiona-
lismo con que dirigió mis
primeros pasos.*

A MI ESCUELA Y MAESTROS:

*¿Me animaré a mencionar gratitud
hacia mi Escuela y mis Maestros?
Es tan rara la persona agrade -
cida... ¿No les fallaré algún -
día?*

A MIS COMPAÑEROS:

*¿Diré gracias a mis compañeros so -
lamente como un cumplido que se
dice al final de algo o esperaré
demostrárselos en el transcurso
de mi vida?*

I N D I C E

PAGINA:

I	INTRODUCCION	3
II	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
III	JUSTIFICACION	15
IV	HIPOTESIS	17
V	OBJETIVOS	19
VI	MATERIAL Y METODOS	21
VII	RESULTADOS	24
VIII	DISCUSION	37
IX	CONCLUSIONES	40
X	RESUMEN	42
XI	BIBLIOGRAFIA	44

CAPITULO I

I N T R O D U C C I O N

El parasitismo como problema en la explotación pecuaria, ha ocupado en nuestro país un lugar muy importante; anteriormente la ganadería extensiva propiciaba y hacía más graves los problemas parasitarios debido a los períodos de desnutrición que padecían los animales.

Esta situación ha cambiado en los últimos años, durante los cuales el problema se ha desplazado a regiones altamente productivas, en las que se concentran gran número de animales y como consecuencia, ha surgido un creciente interés en el control y tratamiento del parasitismo.

Día a día se investigan nuevas drogas que ataquen eficientemente este problema, pero también se perfeccionan las ya existentes; basándonos en esto, consideramos conveniente verificar la actividad del Levamisol con respecto a su forma de administración, en comparación con las vías tradicionales de aplicación.

En los últimos años, la utilización del Levamisol por vía inyectable, ha presentado cierta intolerancia en algunos casos, como lo demostró, en E.U.A., la Administración de Drogas y Alimentos, señalando que en veintidos denuncias

correspondientes a 1,039 bovinos inyectados con Levamisol se reportaron 283 animales con efectos secundarios, como: náuseas, cólicos, ataxia y edema pulmonar; en los que, 187 casos fueron letales. (2)

En los U.S.A. se reportó que el riesgo de rechazo en la aplicación parenteral del Levamisol es elevado, en un caso donde por error se inyectaron 6 ml. de Levamisol a una concentración de 13.65 %, a 25 cerdos entre 18 y 28 kg. (29-45 mg. por kg. de peso vivo), presentaron en un lapso de 1 a 5 minutos: vómito, salivación, ataxia y prostración; 14 de los animales murieron y los sobrevivientes se recuperaron en un lapso máximo de 48 horas; (6) así mismo, fue reportado cierto rechazo a la vía dérmica en el sitio de aplicación, como pelo hirsuto y piel seca, un día después del tratamiento y dos semanas después se detectó en el 10 % de los animales tratados, áreas de alopecia y pelo seco. (13)

El Levamisol ha sido descrito como un antiparasitario de amplio espectro, que es rápidamente absorbido y distribuido en todo el organismo, (5) que alcanza su máxima concentración en sangre después de una hora de aplicación por vía intramuscular y cuatro horas después por la vía dérmica. (2)

Este antihelmíntico permanece circulante en torrente sanguíneo, aproximadamente por cuatro horas, (19) manteniéndose en los tejidos ciertos niveles durante más de cinco días; siendo capaz de atravesar la barrera encefálica, por lo que llega a producir ciertos signos de intolerancia, es metabolizado en el hígado, se excreta principalmente por orina el 60 %, durante 24 a 48 horas y el resto por las heces fecales. (5)

Su efecto en los nematodos es como estimulante de las estructuras ganglionares, produciendo contracción del músculo y con esto la inhibición neuromuscular que conduce a una parálisis, a continuación los nematodos son eliminados por peristalsis. (5)

La eficacia del método de aplicación dérmica del Levamisol, se basa en el hecho de que al penetrar una droga por vía dérmica, es en el estrato córneo donde ocurre la disolución de ésta, así como la liberación de su vehículo, evitando exponer la molécula de Levamisol a los efectos metabólicos del hígado antes de penetrar al torrente sanguíneo. (3)

Se afirma también que la barrera de la piel es vulnerable a ciertos solventes y ácidos orgánicos que aumentan su

permeabilidad y por lo tanto, pueden ser utilizados como vehículo de la droga. (3)

La biodisponibilidad del Levamisol de aplicación dérmica empezó a ser estudiada en el año de 1981, en Australia, cuando se revisó la permeabilidad de la piel frente a ciertas variantes, como son: la comparación contra la piel humana, la diferencia de permeabilidad de la piel del ganado *in situ* contra la piel congelada y reconstituida; también se analizaron las variantes de permeabilidad respecto a la temperatura y época del año. En todas estas pruebas la droga utilizada fue el Levamisol y se demostró que la piel del ganado bovino es 400 veces más permeable que la piel humana, que la piel *in situ* y la piel congelada tratada apropiadamente, poseen casi el mismo coeficiente de difusión, ya que este valor es una constante; la permeabilidad de la piel del ganado es mayor durante el verano y otoño, al aumento de temperatura, aumenta su permeabilidad y la absorción de moléculas, en este caso del Levamisol ocurre en gran parte en los apéndices de la piel, como son: los folículos pilosos, ductos sebáceos y sudoríparos. (21, 22, 23)

En 1983 se cuantificó la biodisponibilidad del Levamisol de aplicación dérmica y se estableció que 24 horas des-

pués de aplicarse el tratamiento, éste es entre 60 y 70 % más biodisponible en verano que en invierno. (25)

Después de establecer que la absorción del Levamisol de aplicación dérmica se encuentra influenciada por la temperatura, siendo los climas cálido y templado donde alcanza rápidamente niveles altos en sangre, se comprobó su alta eficacia contra los géneros *Haemonchus*, *Ostertagia*, *Trichostrongylus*, *Cooperia*, *Desophagostomun* y *Dictyocaulus*; señalando así mismo que en climas fríos la eficacia contra los géneros *Ostertagia*, *Trichostrongylus* y *Dictyocaulus*, se ve disminuída y se hace necesario aumentar la dosis de 10 mg/kg a 20 mg/kg de peso vivo, para igualar los resultados en la comparación con la inyección intramuscular. (10)

Esta variación se debe no al engrosamiento de la capa del ganado, sino a la disminuciónde la vascularización y permeabilidad de la piel, por lo que se recomienda un incremento en la dosis en los meses de invierno. (11)

La eficacia de esta droga en su aplicación dérmica depende en gran medida de su concentración plásmica, por lo que en Francia se determinó que en la aplicación de un tratamiento intramuscular con Levamisol, a una dosis de

7.5 mg/kg y una aplicación de Levamisol dérmico, a una dosis de 10 mg/kg, en ganado lechero, alcanzó la misma concentración plásmica de la droga en 3 y 6 horas, respectivamente. (12)

En Dinamarca se hizo la comparación de 3 rutas de aplicación del Levamisol, demostrando que la aplicación dérmica y la subcutánea, alcanzan igualmente una concentración en sangre similar en 6 y 3 horas, respectivamente, superando en gran medida a la toma general que por la variación de los resultados lo hacen el método menos confiable. (19)

El efecto antihelmíntico de esta droga en su aplicación dérmica se empezó a establecer en 1981, cuando se aplicó en Francia una formulación de Levamisol al 10 % a una dosis de 10 mg/kg de peso vivo, acompañado de un solvente orgánico propagador, en 232 bovinos de distintas edades y sexo, la eficacia antiparasitaria fue la siguiente: contra *Ostertagia*, 99 %; *Trichostrongylus*, 99 %; *Cooperia*, 99.9 %; *Nematodirus*, 99.9 %; *Disctyocaulus*, 100 % y contra *Oesophagostomun*, 86 %. (9)

En Cuba también fue establecida una buena actividad antihelmíntica del Levamisol dérmico, al aplicarse una formu-

lación de 10 mg/kg de peso vivo, a ganado ovino criollo y al conteo de huevecillos se comprobó una alta eficacia contra los géneros *Haemonchus*, *Trichostrongylus* y *Oesophagostomun*. (16)

En Holanda, en 1984, la aplicación dérmica del Levamisol fue comparada contra la inyección intramuscular de Ivermectina y la toma oral de Oxafendazole, para lo que se utilizaron 24 vaquillas Freisian y las tres drogas fueron altamente efectivas contra los géneros *Ostertagia*, *Cooperia* y *Nematodirus*. (11)

También en 1984, se experimentó en México con ganado lechero y de carne, en cinco distintas regiones, que van desde el ambiente tropical hasta el desértico, el Levamisol dérmico se utilizó a tres distintas dosis de 7.5, 10 y 12.5 mg/kg de peso vivo, siendo la dosis de 10 mg/kg la que presentó una efectividad ligeramente mayor en los resultados de los exámenes coproparasitológicos, alcanzando 90 y 100 % de efectividad contra las formas adultas de los géneros *Trichostrongylus*, *Haemonchus*, *Ostertagia*, *Cooperia*, *Oesophagostomun*, *Nematodirus* y *Bunostomun*. (13)

Cada parásito presenta efectos patógenos distintos; en el ganado bovino de nuestro país, las parasitosis más fre-

cuentes son las originadas por los géneros: *Haemonchus*, *Bunostomun*, *Trichostrongylus*, *Cooperia*, *Oesophagostomun* y *Ostertagia*. (4, 13)

En Abomaso atacan *Haemonchus*, con su acción hematófaga y *Ostertagia*, causando gastritis, (16) en el intestino delgado encontramos los géneros *Cooperia*, con acción hematófaga principalmente en duodeno, *Trichostrongylus* frecuentemente ataca también Abomaso y actúa causando hiperemia y necrosis de la mucosa; *Bunostomun* con un voraz efecto hematófago, en colon y algunas otras partes del intestino, se aloja el género *Oesophagostomun*, con una acción perforante de la pared intestinal, provoca posteriormente la formación de nódulos, el gusano adulto tiene predilección por el colon, donde causa severa irritación por medio de secreciones. (15, 4)

Los géneros que mayores daños causan en ganado lechero son: *Haemonchus*, *Bunostomun* y *Cooperia*. (17) Así mismo se ha reportado que *Ostertagia* es el parásito gastrointestinal de mayor importancia económica de zonas frías y templadas, ya que el desarrollo del tercer estado larvario tiene lugar en el estiércol y la migración de esta larva sólo sucede si el ambiente es húmedo. (8)

CAPITULO II

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infección por nematodos gastrointestinales en el ganado vacuno, origina grandes pérdidas económicas, ocasionadas por reducción del número de crías; bajas en la producción de carne y leche; bajas por muerte, principalmente en animales jóvenes de seis meses a dos años de edad; predisposición a otros padecimientos y enfermedades que secundan la mayoría de los procesos parasitarios; disminución de la eficacia alimenticia, que finalmente viene a incrementar los costos de producción. (4, 7, 18)

CAPITULO III

JUSTIFICACION

Debido a los efectos de intolerancia del Levamisol anteriormente descritos, se considera que el desarrollo de una nueva formulación de aplicación dérmica, puede demostrar ser un eficiente método antiparasitario por su lenta absorción y liberación en los tejidos, eliminando así el efecto de rechazo de los casos señalados. (2, 6, 13)

Así mismo, se busca obtener porcentajes de eficiencia similares a los de la inyección intramuscular del Levamisol. La aplicación dérmica se puede hacer de dos formas: la denominada Spot-on, que consiste en la aplicación sobre una zona única sobre el dorso del animal; y la llamada Pour-on, que permite la exposición de la solución sobre una superficie mayor que es a lo largo de toda la columna vertebral y es la forma que se utilizó en este trabajo. (2)

CAPITULO IV

H I P O T E S I S

Se considera que la aplicación dérmica del Levamisol proporciona una efectividad antihelmíntica similar a la obtenida en la aplicación por vía intramuscular. La utilización en el presente trabajo de un solvente orgánico propagador menos irritante, permite suponer la ausencia de los efectos de rechazo local, así como evitar la intolerancia sistémica mediante este medio de administración.

CAPITULO V

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar el efecto antihelmíntico de la nueva formulación del Levamisol, de aplicación dérmica, en ganado bovino infestado de manera natural.

OBJETIVOS PARTICULARES

Comparar su efectividad contra la inyección intramuscular del Levamisol.

Observar los efectos de rechazo que pudiera presentar la aplicación dérmica del Levamisol.

Evaluar los resultados por medio de un análisis estadístico.

CAPITULO VI

MATERIAL Y METODOS

El presente trabajo se realizó en dos distintas explotaciones de ganado lechero; la primera de ellas se localiza en el poblado de Manuel López Cotilla, en el municipio de Guadalajara, Jalisco; a los 20°38' de Latitud Norte y 103°22' Longitud Oeste, del Meridiano de México, a 1,400 m. s.n.m.; la segunda explotación pecuaria se encuentra próxima al poblado de San José del Valle, en el mismo municipio que la anterior, a los 20°32' de Latitud Norte y 103°22' de Longitud Oeste; el clima de la región es templado, subhúmedo, con lluvias en verano, una precipitación anual de 800 a 1,000 ml. y precipitación invernal menor al 5 %.

FORMACION DE GRUPOS

Previo muestreo, se seleccionaron animales con infestación parasitaria gastrointestinal, que al exámen coproparasitoscópico presentaron un contéo de huevecillos más o menos uniforme y superior a los 500 huevecillos por gramo de heces (hpg).

Se identificaron con aretes en cada explotación, tres grupos con conteos hpg, lo más homogéneos posible, de

seis animales cada uno. El primer grupo recibió como tratamiento: Levamisol en solución inyectable, el segundo recibió Levamisol por aplicación dérmica, el tercer grupo actuó como testigo.

EXAMEN COPROPARASITOSCOPICO

Estos exámenes se realizaron en su mayor parte por el método de McMaster, sirviéndonos en algunas ocasiones del método de flotación, para verificar resultados en el conteo de huevecillos.

La diferenciación de huevecillos se realizó de acuerdo a las referencias 8, 15 y 14; según su morfología, tamaño del huevo y parasitosis más frecuentes, nos resultaron seis géneros a identificar, principalmente: *Oesophagostomun*, *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Bunostomun*, *Cooperia* y *Ostertagia*.

La frecuencia del examen se realizó como sigue: durante tres días consecutivos antes del tratamiento desparasitante, después de éste se repitió a los siete, catorce y veintiun días, también durante tres días consecutivos.

DOSIFICACION

El presente trabajo se realizó directamente en el campo, por lo que no fue posible disponer de una báscula para el pesaje de los animales, por lo que el cálculo de peso se realizó según el tamaño y estado de carnes de los animales, este criterio se utilizó para la aplicación de ambos tratamientos.

La aplicación de Levamisol inyectable por vía intramuscular, se hizo a una dosis de 1 ml. por cada 15 kg. de peso vivo (8 mg/kg) de una solución al 12 %, la aplicación dérmica (Pour-on) se realizó a una dosis de 5 ml. por cada 10 kg. de peso vivo, a una concentración de 2 % (10 mg/kg)

Los resultados fueron evaluados por medio de un análisis de varianza completamente aleatorio.

CAPITULO VII

R E S U L T A D O S

CUADRO No. 1

PRIMER EXAMEN COPROPARASITOSCOPICO (DIA 1). TRATAMIENTO (DIA 4)

MANUEL LOPEZ COTILLA. GUADALAJARA. JAL.

C O N C E P T O	A. DERMICA	A. INYECTABLE	TESTIGO
Número de animales tratados	6	6	
Número de animales infestados	6	6	6
Promedio de hpg en el primer examen coproparasitoscópico	2,735	1,305	1,438
Promedio de hpg posterior al tratamiento (7, 14, 21 días)	151	142	1,316
Porcentaje de eficiencia del tratamiento	94.4	89.1	8.4

CUADRO No. 2

EFICACIA ESPECIFICA PROMEDIO CONTRA PARASITOS EN LOS EXAMENES COPROPARASITOSCOPICOS

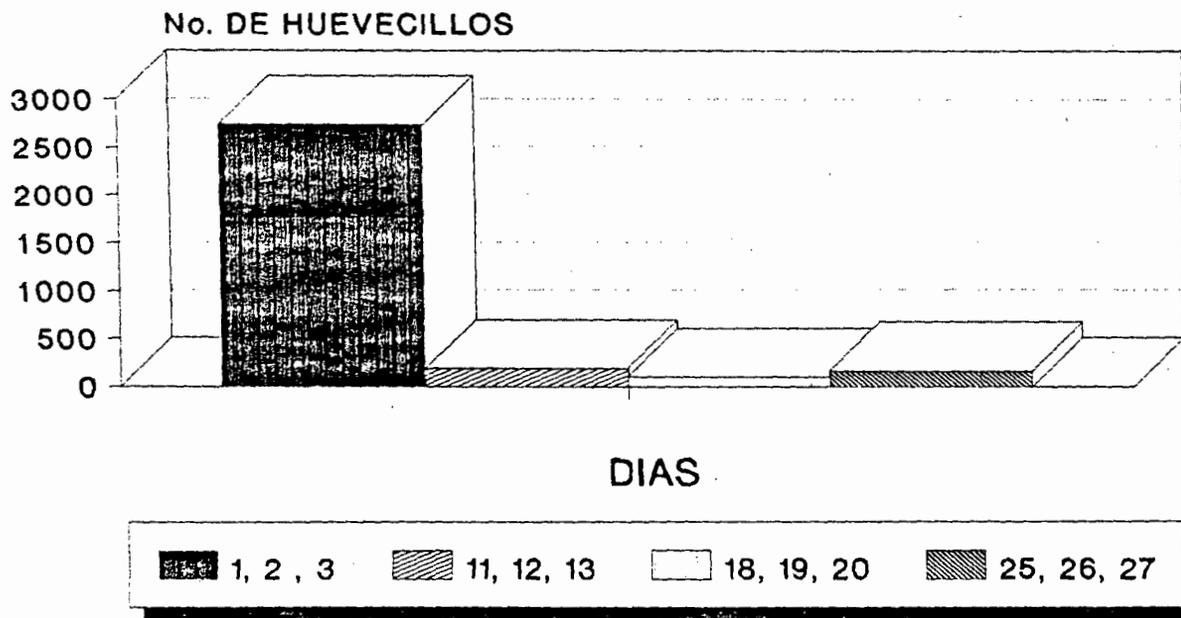
7, 14 y 21 DIAS DESPUES DEL TRATAMIENTO

MANUEL LOPEZ COTILLA. GUADALAJARA, JALISCO

C O N C E P T O	A. DERMICA	A. INYECTABLE	TESTIGO
<i>Trichostrongylus</i>	87.5	92.2	
<i>Haemonchus</i>	95.5	89.9	
<i>Bunostomun</i>	84.7	80.2	
<i>Cooperia</i>	94.3	85.9	
<i>Desophagostomun</i>	96.2	92.2	
<i>Ostertagia</i>	100	89.6	

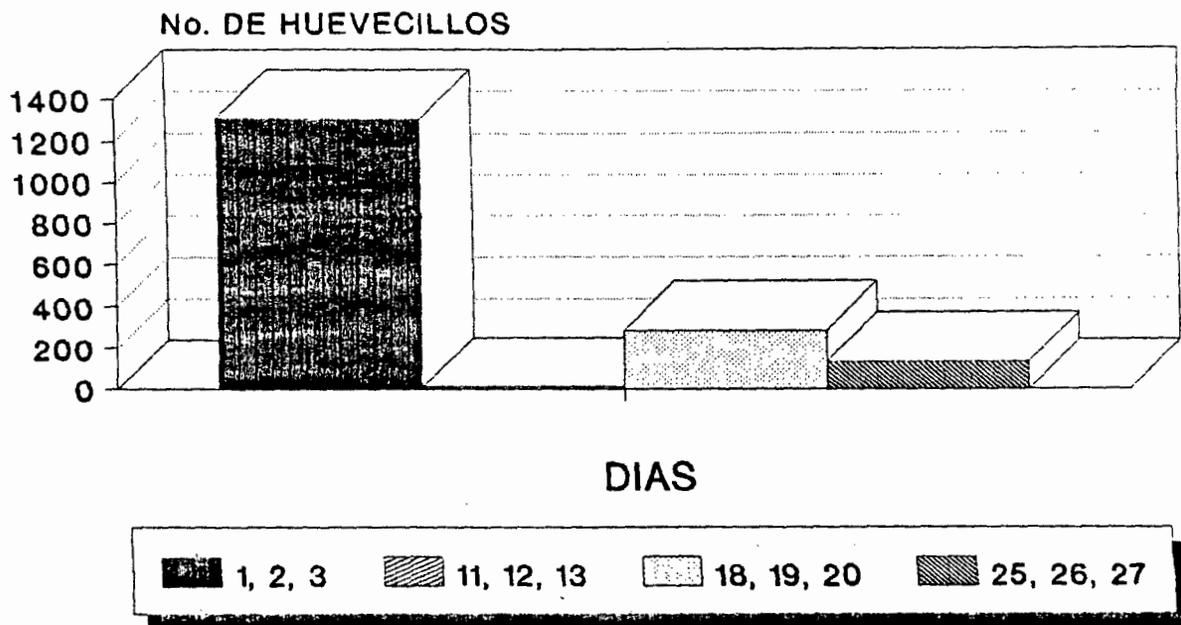
MANUEL LOPEZ COTILLA, JAL.

PROMEDIO DE HUEVECILLOS POR GRAMO DE HECES



Gpo. POUR-ON

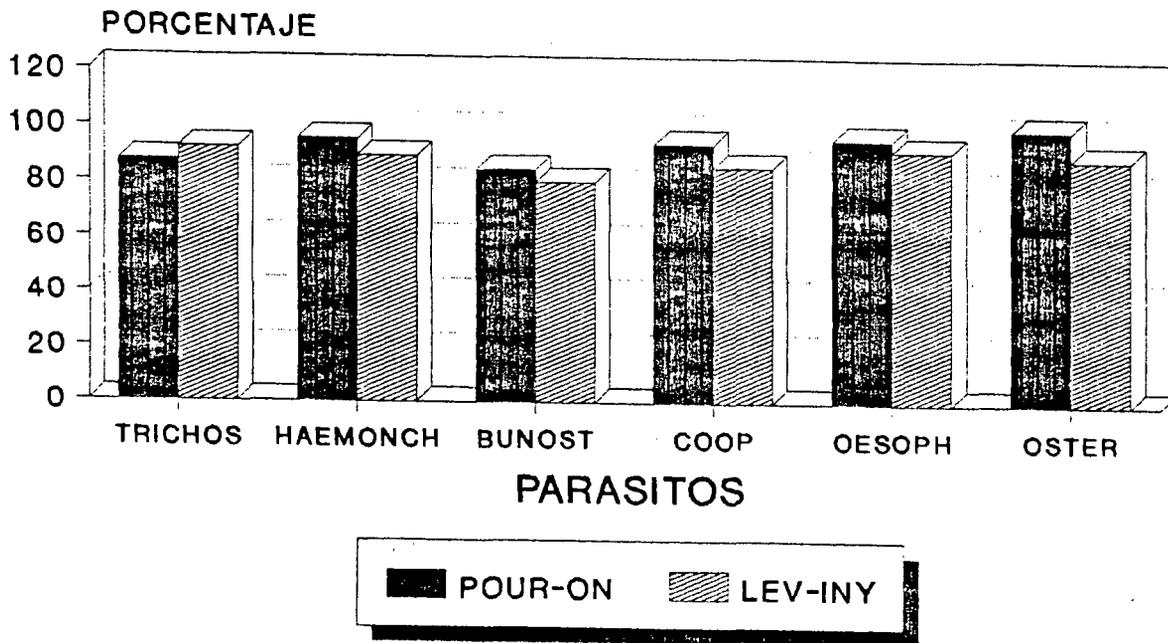
MANUEL LOPEZ COTILLA, JAL. PROMEDIO DE HUEVECILLOS POR GRAMO DE HECES



Gpo. Levamisol inyectable

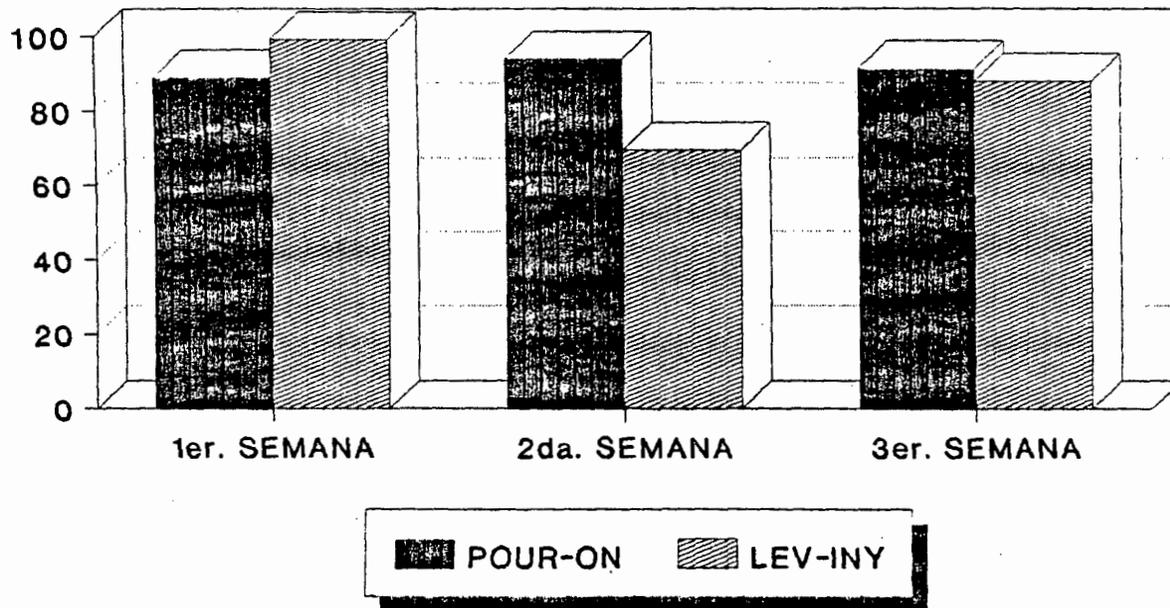
MANUEL LOPEZ COTILLA, JAL

EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS ESPECIFICA POR GENERO



MANUEL LOPEZ COTILLA, JAL.

PORCENTAJE DE EFICACIA A LOS 7, 14, 21 DIAS POSTRATAMIENTO



CUADRO No. 3

PRIMER EXAMEN COPROPARASITOSCOPICO (DIA 1). TRATAMIENTO (DIA 4)

SAN JOSE DEL VALLE. GUADALAJARA. JALISCO

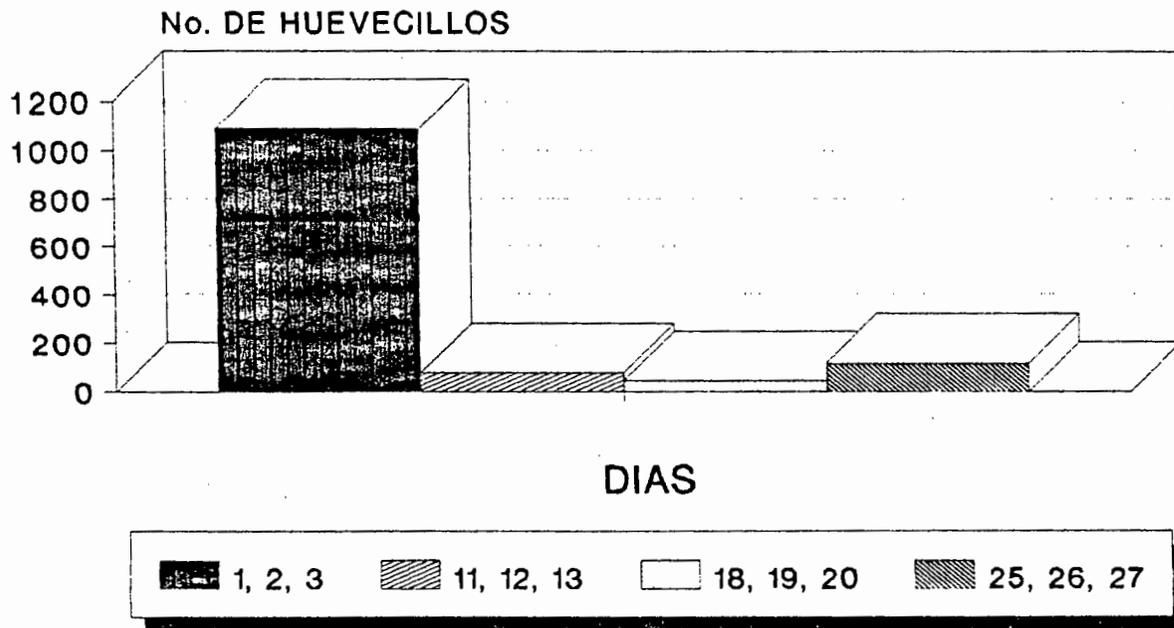
C O N C E P T O	A. DERMICA	A. INYECTABLE	TESTIGO
Número de animales tratados	6	6	
Número de animales infestados	6	6	6
Promedio de hpg en el primer examen coproparasitoscópico	1,088	566	710
Promedio de hpg posterior al tratamiento (7, - 14 y 21 días)	79	44	611
Porcentaje de eficiencia del tratamiento	92.3	91.7	13.9

CUADRO No. 4

EFICACIA ESPECIFICA PROMEDIO CONTRA PARASITOS EN LOS EXAMENES COPROPARASITOSCOPIOS
7, 14 y 21 DIAS DESPUES DEL TRATAMIENTO
SAN JOSE DEL VALLE. GUADALAJARA. JALISCO

C O N C E P T O	A. DERMICA	A. INJECTABLE	TESTIGO
<i>Trichostrongylus</i>	87.11	95.9	
<i>Haemonchus</i>	96.7	89.6	
<i>Bunostomun</i>	95.6	100	
<i>Cooperia</i>	100	97.4	
<i>Desophagostomun</i>	89.7	94.	
<i>Ostertagia</i>	100	91.6	

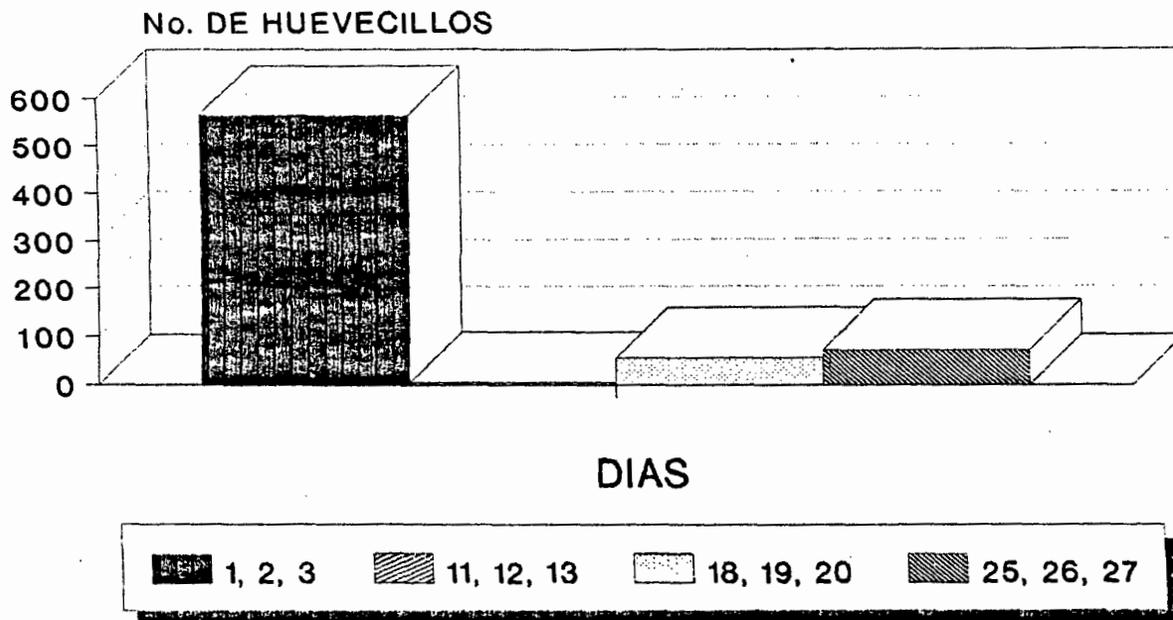
SN. JOSE DEL VALLE, JAL. PROMEDIO DE HUEVECILLOS POR GRAMO DE HECES



GRUPO POUR-ON

SN. JOSE DEL VALLE, JAL

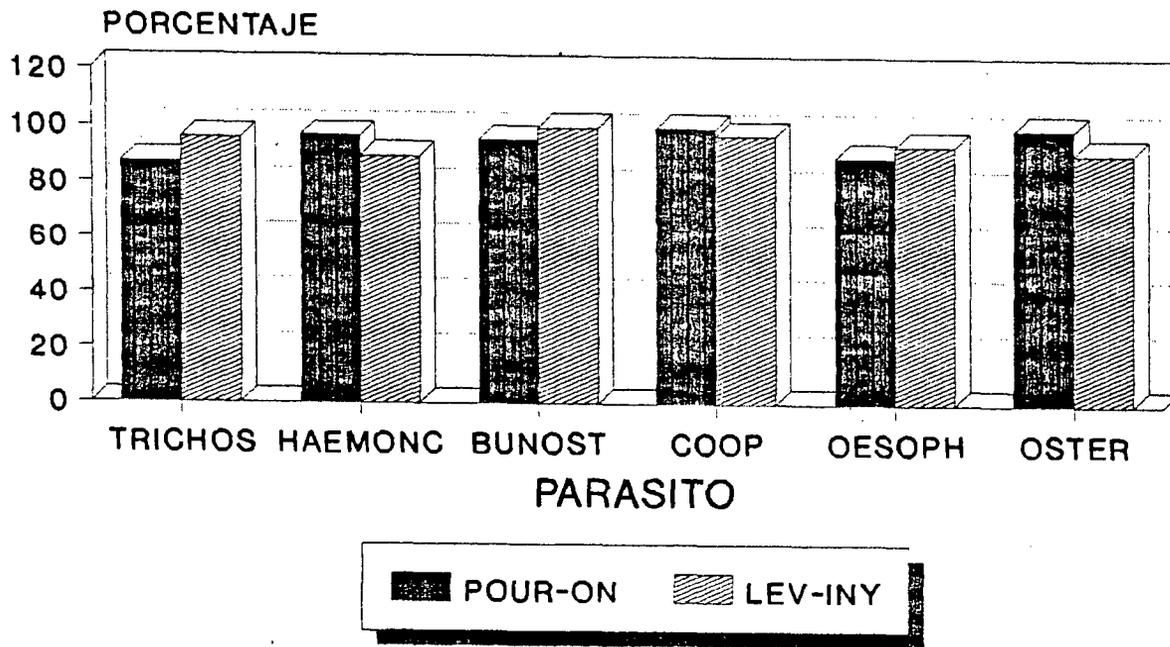
PROMEDIO DE HUEVECILLOS POR GRAMO DE HECES



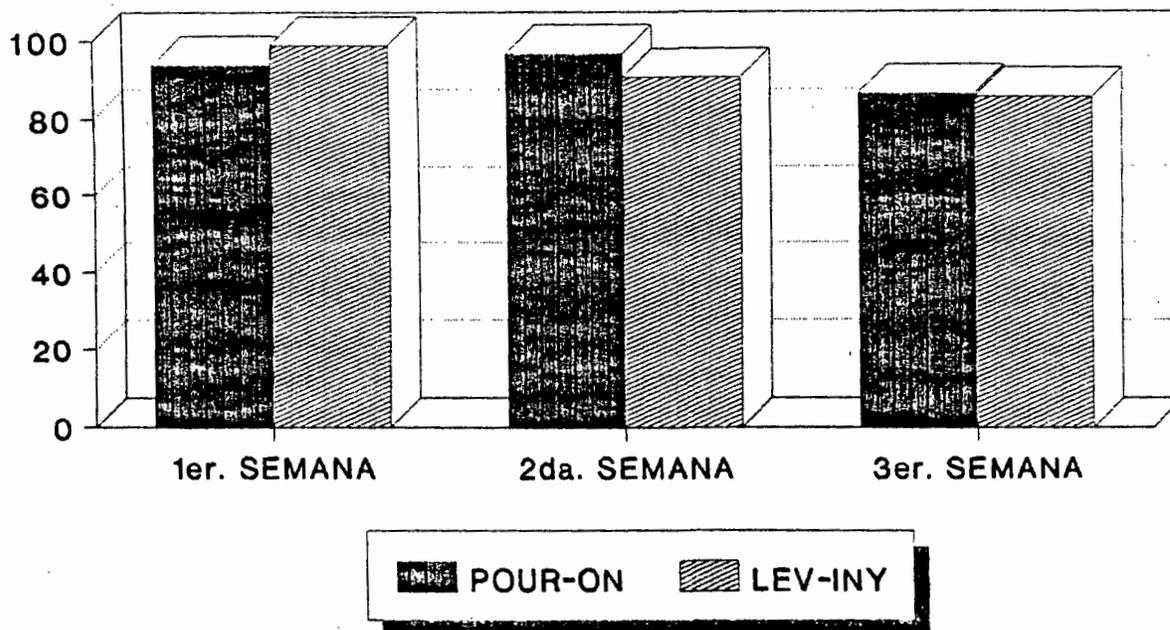
LEVAMISOL INYECTABLE

SN. JOSE DEL VALLE, JAL.

EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS ESPECIFICA POR GENERO



SN. JOSE DEL VALLE, JAL. PORCENTAJE DE EFICACIA A LOS 7, 14, 21 DIAS POSTRATAMIENTO



CAPITULO VIII

D I S C U S I O N

Los porcentajes de eficiencia de la aplicación dérmica (Pour-on) resultaron ligeramente más elevados que el método inyectable, a pesar de tener este último los conteos de huevecillos por gramo de heces (hpg) más reducidos que los que presentaba el grupo de aplicación dérmica, aunque en general, estadísticamente no hay diferencia entre ambos grupos, a diferencia del grupo testigo, que aunque tuvo un ligero descenso de hpg, se mantuvo con conteos altos.

Cuadros 1 y 3. Págs. 25 y 31.

En el conteo de los días 1, 2, 3, ante tratamiento de acuerdo al conteo de hpg, los grupos Pour-on y Levamisol inyectable son iguales, ya que estadísticamente no hay diferencia entre ellos.

Gráficas. Págs. 27, 28, 33 y 34.

En los conteos de los días 11, 12, 13, se observa que el grupo Levamisol inyectable proporciona un 99.05 % promedio de reducción de hpg, mientras que el grupo Levamisol aplicación dérmica redujo un 91.35 % la cantidad de hpg, siendo estadísticamente diferentes.

Gráficas. Págs. 27, 28, 33 y 34.

En los conteos de los días 18, 19, 20, en el grupo Levamisol inyectable, hubo una reducción promedio de hpg del 80.1 % y en el grupo Levamisol aplicación dérmica la reducción fue del 95.35 %, siendo este último estadísticamente diferente al anterior y presentándose como el mejor de los grupos.

Gráficas. Págs. 27, 28, 33 y 34.

En los conteos de los días 25, 26, 27, ambos grupos resultaron ser iguales estadísticamente y su reducción de hpg fue del 86.75 % para el grupo inyectable y del 88.85 % para el grupo por vía dérmica.

Gráficas. Págs. 27, 28, 30, 33, 34 y 36.

Se observó una ligera reducción de la eficacia del Levamisol dérmico contra el género *Trichostrongylus* (87.5 - 87.1 %).

Gráficas. Págs. 29 y 35. Cuadros 2 y 4. Págs. 26 y 32.

Comparando los resultados de ambos métodos, resultaron ser ligeramente menores que los reportados en pruebas anteriores, donde se obtienen porcentajes de efectividad que oscilan entre 96 y 98 %; (13, 9); mientras que en el presente trabajo la efectividad del método dérmico presentó una eficacia entre 92 y 94 %.

CAPITULO IX

C O N C L U S I O N E S

De acuerdo a los resultados obtenidos, podemos afirmar que el método de aplicación dérmica es un eficiente método antiparasitario, ya que presentó una actividad anti-helmíntica bastante aceptable y similar a la obtenida en el método inyectable del Levamisol, además se observó una notable reducción en el trabajo de desparasitación de los animales en la aplicación dérmica (Pour-on) de la droga, ya que no resulta necesario inmovilizar por completo a los animales. Así mismo, no se observó ninguna reacción de rechazo después de la aplicación dérmica (Pour-on) e inyectable del Levamisol.

La uniformidad de los resultados y la ausencia de signos de intolerancia, nos indican que la dosis de 8 mg/kg en el método inyectable y 10 mg/kg en el método dérmico, fueron óptimas.

CAPITULO X

RESUMEN

Se estudió la eficacia antihelmíntica de una solución de Levamisol al 2 % para la aplicación dérmica, a una dosis de 10 mg/kg de peso vivo, en ganado lechero de distintas edades y sexo; se hizo la comparación de su efectividad inyectando intramuscularmente Levamisol al 12 %, a una dosis de 8 mg/kg, con otro grupo de los mismos animales. Se realizaron exámenes coproparasitológicos a los dos grupos y otro grupo testigo; se agruparon según la homogeneidad de los conteos hpg, se administraron los tratamientos inyectable y dérmico (Pour-on) y se repitieron los exámenes coproparasitológicos a los 7, 14 y 21 días posteriores al tratamiento durante 3 días consecutivos en cada caso.

La eficacia antihelmíntica de ambos métodos fue similar, aunque el método dérmico fue ligeramente mejor, con una efectividad promedio de 93 % contra 90 % del método inyectable.

No se presentaron síntomas de rechazo local o sistémico en ninguno de los métodos.

CAPITULO XI

B I B L I O G R A F I A

1. Akhtar, J.; Borgsteede, F.H.M. and Chaudhry, N.I.; Hayatt, C.S. Comparative efficacy of three different anthelmintics in calves. *Pakistan Veterinary Journal*, 4:118-121 (1984).
2. Archambault, Ph; Ambroggi, G. et Ballon, J.M.: Le Levamisol en Application Cutanee Chez les Bovins Distribution Plasmatique, Elimination dans le Lait. *Recueil de Medicin Veterinaire.*, 159: 725-733 (1983).
3. Baggot, J.D.: *Principles of drug disposition in domestic animals*. 4th edition. E.U.A.; 1971.
4. Blood, C.G.: *Medicina Veterinaria*. 5a. ediciòn. Interamericana. Londres, 1983.
5. Brander, C.G.: *Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics*. 3ra. ediciòn. E.U.A., 1977.
6. Cook, W.O., Osweiler, G.D. and Hyde, W.; Stahr, H.M.: Levamisole toxicosis in swine. *Veterinary and Human Toxicology*. 27:388-389 (1985).

7. Dannenberg, H.D.: *Enfermedades del Cerdo*. 2a. edición. Acribia, España. (1982).
8. Donald, A.D.: *New Methods of Drug Application for Control of Helminths*. *Veterinary Parasitology*. 18:121-137 (1985).
9. Dorchies, P.: *Controle de l'activite anthelminthique de Levamisole Administre par Voie Transcutanee aux Bovins*. *Revue de Medicine Veterinaire*, 132:341-347 (1981)
10. Forsyth, B.A.; Gibbon, A.J. and Pryor, D.E.: *Seasonal Variation in Anthelmintic Response by Cattle to Dermal Applied Levamisole*. *Australian Veterinary Journal*. 60 141-146 (1983).
11. Forsyth, B.A.: *The Effect of the Coath Lenght on the Bioavalability of Levamisole Applied Topically to Cattle*. *Australian Veterinary Journal*. 61:241-242. (1984).
12. Frimmer, M.: *Farmacología y Toxicología Veterinaria*. 3ra. edición. Manual Moderno. Alemania. 1981.

13. Guerrero, J.; Campbell, B.; Newcomb, K.; Michael, B. and García Naranjo, F.; Rogiers, M.: *Controlled and Clinical Evaluations of the Anthelmintic Activity of a Levamisole Pour-on Formulation Against Gastrointestinal Nematodes in Cattle*. *Am. J. Vet. Res.* 45: 1086-1089 (1984).
14. Janssen Pharmaceutica. *Investigatio Coprologica Animalum. Laboratorios Chinoín. Ilustraciones.*
15. Lapage, G.: *Parasitología Veterinaria*. 5a. edición, Continental, México. 1981.
16. Méndez, M.: *Efectividad del Levamisol por Absorción Cutánea contra los Estrongilatos de los Ovinos*. *Ciencia y Técnica en la Agricultura Veterinaria*. 3:33-39 (1981).
17. MSDAGVET: *El Manual Merck de Veterinaria*. 2a. edición, Merck, E.U.A. 1981.
18. MSDAGVET: *Helminetos*. Merck. E.U.A. 1982.
19. Meyers, H.: *Farmacología Clínica*. 5a. edición. Acribia. España. 1978.

20. Nielsen, P.; Hansen, J.W. and Nansen, P.: Comparison of Three Routes of Administration of a Water Soluble Anthelmintic: Levamisole. 35:122-123 (1983).
21. Pitman, I.; Rostas, S.J. and Downes, L.M.: Effects of Breed Season, Temperature and Solvents on the Permeability of Frozen and Reconstituted Cattle Skin to Levamisole. Journal of Pharmaceutical Sciences. 72: 218-221 (1983).
22. Pitman, I. and Rostas, S.J.; A Comparison of Frozen and Reconstituted Cattle and Human Skin as Barriers to Drug Penetration. Journal of Pharmaceutical Sciences. 71: 427-430 (1982).
23. Pitman, I.; Downes, L.M.: Cattle and Sheep Skin Permeability. A Comparison of Frozen and Reconstituted Skin with that of Fresh Skin. Journal of Pharmaceutical Sciences. 71:846 (1982).
24. Rios, R.R.: Aplicación de Citarin L-Spot-On en ovejas de Raza Tropical. Veterinary Medical Review. 59: 312 (1979).

25. Taylor, D.C.: *Cutaneous Application of Levamisole to Cattle Variations in Bioavailability related to Season and Ambient Temperature. The Veterinary Record. 112:481 (1983).*