

TOLTRAZOL

TOLTRAZURIL 200 mg
Coccidicida de amplio espectro

Indice:

A-TOLTRAZURIL

B-INDICACIONES PRINCIPALES

B-1: Coccidiosis Intestinal

B-2: Hepatozoonosis

C-INDICACIONES EN EXPERIMENTACIÓN

Cryptosporidium parvum

Toxoplasma gondii

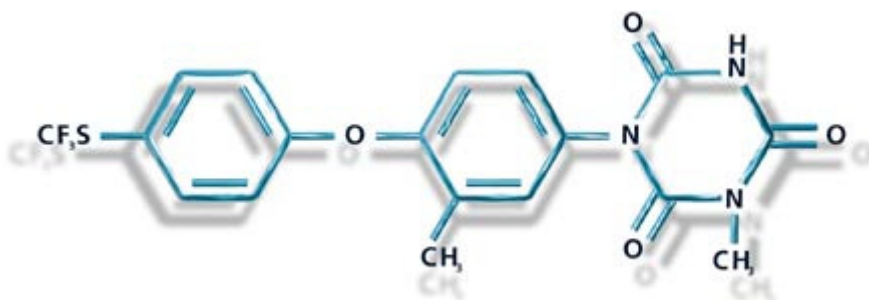
Sarcocystis spp

Neospora caninum

TOLTRAZURIL

El toltrazuril es un derivado triazinónico, que tiene un amplio espectro anticoccidiósico (Linsay). No tiene actividad antibacteriana ni antimicótica. Por lo tanto su acción esta limitada a protozoarios de diferentes especies.

Nombre químico: 1-methyl-3-[3-methyl-4-[4-(trifluoromethylsulfanyl)phenoxy]-phenyl]-1, 3, 5-triazinane-2, 4, 6-trione|

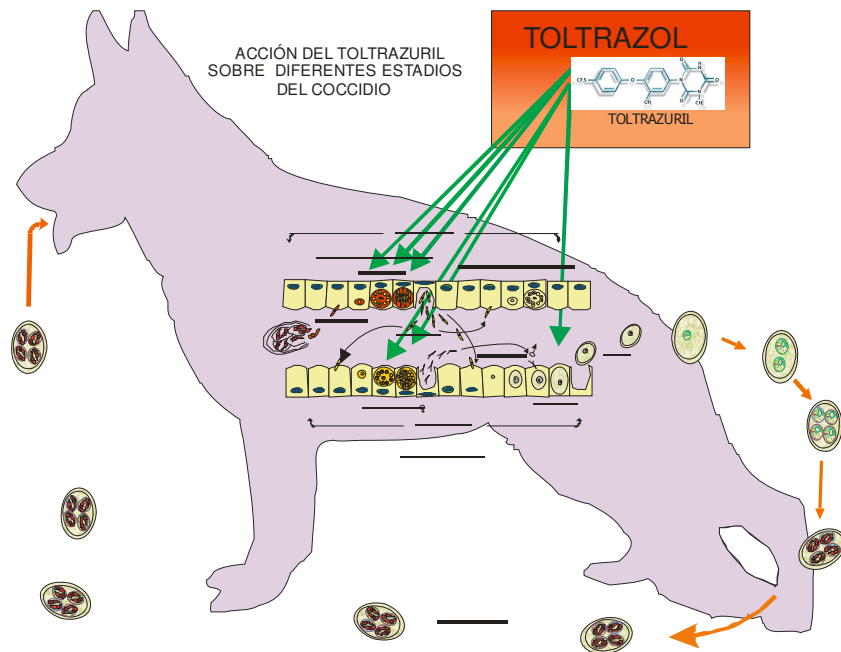


MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo de acción del toltrazuril se ha demostrado con métodos de microscopía electrónica. Se ha podido observar que el toltrazuril impide el desarrollo de los distintos estadios intracelulares de los coccidios (sexual y asexual) porque produce anomalías en el aparato de Golgi, retículo endoplasmático y espacio perinuclear, impidiendo la división celular y la formación de la pared del microgameto por modificación de los corpúsculos que conforman la pared del microgametocito.

Las modificaciones morfológicas observadas (mecanismo bioquímico) determinan que el toltrazuril produce una disminución de la actividad enzimática de la mitocondria con consecuente compromiso del metabolismo respiratorio y de la síntesis de ácidos nucleicos que se traduce en la destrucción del parásito.

Es una droga inhibidora del transporte de electrones en la fosforilación oxidativa.



El **toltrazuril** se ha utilizado con éxito para el tratamiento y la prevención de la coccidiosis en diferentes especies (Conejos, pollos, palomas, halcones, cerdos, vacas, ovejas, cabras, caninos y felinos)

Actúa contra todos los estadios intracelulares de *Cystoisospora spp.* (esquizontes de 1era, 2da generación y 3era generación, macrogametas y microgametas)

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DEL TOLTRAZURIL

Luego de la administración por vía oral, el toltrazuril, es lentamente **absorbido** a nivel del intestino y se **distribuye** por el plasma y diferentes tejidos (músculo, piel, grasa, hígado y riñones).

El **metabolismo** se produce en el hígado donde la droga sufre una oxidación en la citocromo P450 y una mínima cantidad de la droga se metaboliza por hidroxilación.

A partir de la droga madre, aparecen varios metabolitos: los más importantes son toltrazuril-sulfoxido y toltrazuril-sulfona, metabolito con actividad antiprotozoaria que se mantiene por largo tiempo y a altas concentraciones.

La **eliminación** del toltrazuril y sus metabolitos en las excretas es lenta. La mayor vía de eliminación es fecal. Solo una pequeña fracción de estos son eliminados por orina.

Luego de la administración de toltrazuril se produce una eliminación de todos los estadios intracelulares de los coccidios y a **las 24 hs., post administración, no hay eliminación de ooquistes por materia fecal con esto se comprobó la eficacia barredora del toltrazuril.**

Test y pruebas de campo han demostrado que el tratamiento con toltrazuril no interfiere en la inducción de la inmunidad contra la coccidiosis.

EFFECTOS COLATERALES POSIBLES

En caninos, gatos y otros animales donde se ha utilizado la droga no se observaron efectos colaterales.

No hay contraindicaciones de administrar Toltrazuril con otras drogas, ni con alimentos.

TOXICIDAD

El toltrazuril ha demostrado tener un amplio margen de seguridad, presenta un índice terapéutico elevado; sobredosis de 5-10 veces la dosis terapéutica, no produjo efectos colaterales. A estas dosis hay una reducción espontánea de la absorción del fármaco.

EFFECTOS BIOLÓGICOS NO DESEADOS

A las dosis recomendadas no se observan efectos carcinogénicos, teratogénicos y mutagénicos.

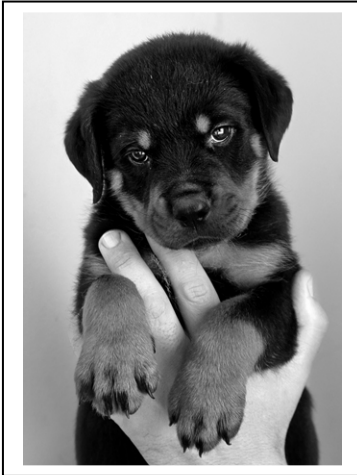
No se han encontrado reportes sobre resistencia en agentes patógenos, neurotoxicidad, discrasias sanguíneas e hipersensibilidad

BENEFICIOS DE LA UTILIZACIÓN DE TOLTRAZOL

- **Rápido efecto barredor (no hay eliminación de ooquistes a las 24 hs de la administración)**
- **UNA SOLA TOMA.**
- **Solo actúa contra coccidios (no modifica flora intestinal)**
- **Se puede administrar con otras drogas.**
- **Efecto sobre otros coccidios:**
 - Hepatozoon canis*
 - Toxoplasma gondii*
 - Cryptosporidium parvum*
 - Sarcocystis* spp.
 - Neospora caninum*

B-INDICACIONES PRINCIPALES

B-1:Coccidiosis intestinal.



La coccidiosis intestinal es una enfermedad provocada por protozoarios del *pyilum Apicomplexa*, parasito intracelular obligado que afecta el tracto gastrointestinal y se transmite por medio de ooquistes infectantes.

Afecta a diferentes especies como conejos, pollos, palomas, halcones, cerdos, vacas, ovejas, cabras, **caninos y felinos**.

Los coccidios que afectan a perros y gatos son del género *Isospora* o *Cystoisospora*.

Los más importantes en caninos son:

C. ohioensis,
C. canis,
C. burrowsi

y en felinos: *I. felis*,
I. rivolta.

También los felinos son afectados por coccidios de la especie *Haemonidia*: *H. hammondi*, *H. heydoni*

Son causantes de diarreas, pérdida de peso o disminución del crecimiento de cachorros y gatitos, por lo que es importante realizar un diagnóstico precoz o una prevención en ambientes contaminados para disminuir las pérdidas.

Ciclo biológico

Asexual

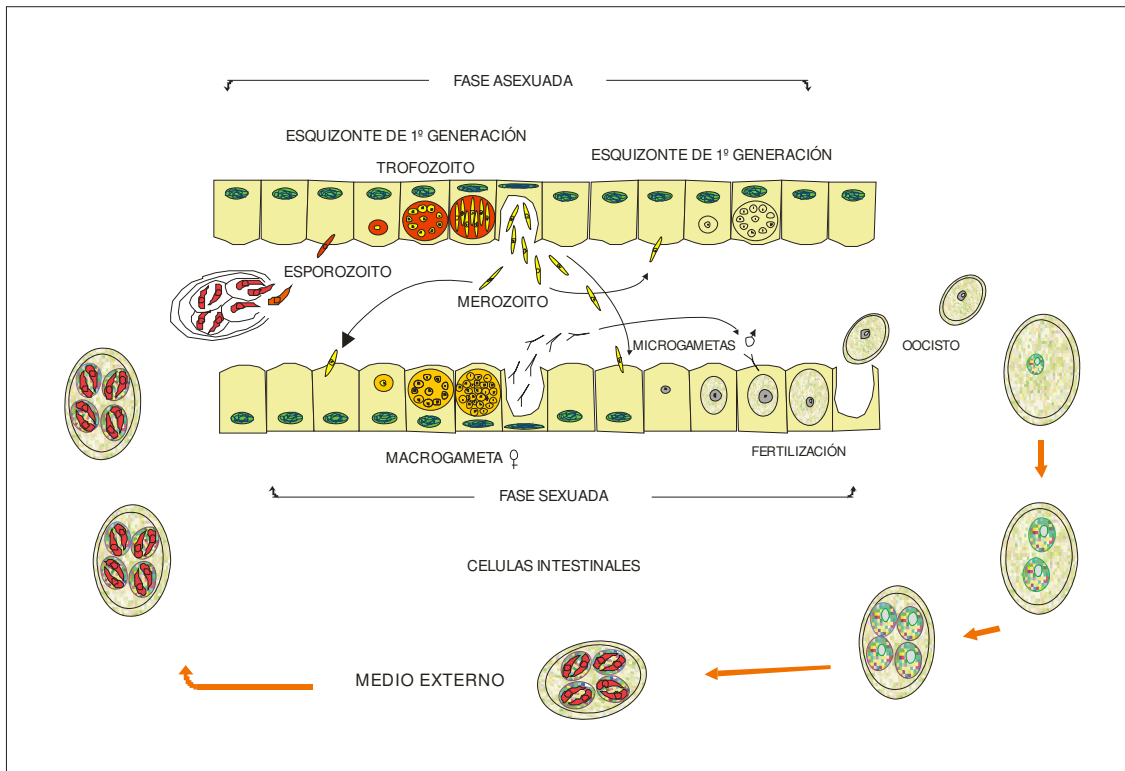
Los ooquistes infectantes contienen 2 esporocistos, cada uno de los cuales contiene 4 esporozoitos. Cuando el ooquiste es ingerido, se liberan los 8 esporozoitos e invaden las células epiteliales y las células de la lamina propia de la última porción del intestino delgado.

El esporozoito una vez dentro de la célula huésped se redondea y se transforma en un trofozoito que en unos pocos días sufre una fisión binaria en una fase que se denomina esquizogonia que da lugar a los merozoitos (1^o generación esquizogónica) que abandonan la célula huésped, **la que queda destruida**, y van a invadir otra célula intestinal adyacente para dar lugar a una nueva fase de esquizogonia con la producción de merozoitos de 2 o 3 generación.

Sexual

Al quinto o sexto día post infección los merozoitos que ingresan a una nueva célula huésped experimentan la fase de gametogonia. Los telomerozoitos se diferencian en macrogametocitos (gametas femeninas) y microgametocitos (gametas masculinas), estos últimos tienen flagelos que les permiten llegar hasta los macrogametocitos fecundarlo y dar lugar al cigoto. El paso final de la

gametogonia es la formación de una pared quística hialina alrededor del cigoto dando lugar al ooquiste que abandona la célula hospedadora y sale al medio con las heces.



Epidemiología

La extrema resistencia de los ooquistes a las condiciones adversas del medio exterior es un factor importante en la epidemiología, puesto que pueden mantenerse viables durante varios meses en el suelo.

Los más susceptibles son los cachorros a partir de los 20 días de edad, momento en el que comienzan a ingerir alimento y levantan del medio los ooquistes esporulados

En criaderos o lugares de alta carga de animales (refugios, pensionados, etc.) donde conviven animales adultos (portadores asintomáticos, eliminadores de ooquistes) con animales jóvenes (huéspedes susceptibles) aumenta la posibilidad de contagio.

El desarrollo de la inmunidad disminuye las posibilidades de desarrollar la enfermedad.

Patogenia

Por ser parásitos de vida intracelular obligada producen la destrucción de las células parasitadas, ocasionando la eliminación de las vellosidades del intestino delgado en su última porción (yeyuno e ileon).

En un intento por cubrir las zonas lesionadas aparece un epitelio cuboide cubriendo la lámina propia, células inmaduras con poca capacidad funcional.

Todo esto origina un aplanamiento y atrofia de las vellosidades.

Síntomas y lesiones.

La coccidiosis produce anorexia, diarreas severas, pérdidas de peso, crecimiento enlentecido, deshidratación, muerte.

Las diarreas comienzan como verdes-grisáceas para luego transformarse en sanguinolentas por la destrucción de las células intestinales donde se desarrolla la reproducción sexual y asexual.

Si las lesiones intestinales son muy extensas, es frecuente la septicemia a Gram. negativos, con deshidratación grave, que en ocasiones produce la muerte. Los pacientes pueden presentar anemia por la asociación con otros parásitos hematófagos como ancylostomas. Los adultos son menos susceptibles por la inmunidad.

La coccidiosis en los gatitos produce una enteritis perdedora de proteínas asociada con diarreas de intestino delgado, vómitos y mala absorción. También pueden presentar anemia, cólicos, inapetencia, deshidratación y pérdida de peso.

Diagnóstico



El diagnóstico se realiza mediante el hallazgo de ooquistes en materia fecal por métodos de enriquecimiento por flotación. Los síntomas pueden aparecer antes de que aparezcan ooquistes en materia fecal, ya que los primeros ooquistes aparecen a los 6 días post infestación.

Cystoisospora spp. X 400

Tratamiento

Caninos y Felinos:

Dosis curativa: 20 mg/kg. Administración por vía oral. Se puede administrar como única dosis o repetir a los 14 o 21 días si la carga parasitaria del medio ambiente es alta o según criterio profesional.

Dosis preventiva: 20 mg/kg. Administrada en cachorritos a partir de los 20 días de vida en criaderos con alta infestación. Puede repetirse cada 14- 21 días según la carga parasitaria del medio ambiente o según criterio profesional.

En pacientes con malas condiciones sanitarias, luego de la eliminación de los coccidios puede producirse un sobre crecimiento bacteriano – disbacteriosis - con la consecuente diarrea.

A las 24 hs post tratamiento se obtienen OPG igual a 0.

Luego de la administración de toltrazuril los análisis de materia fecal permanecen negativos durante 4 semanas.

B-2: Hepatozoonosis

Desde el primer reporte de la enfermedad en 1905 en India se han encontrado animales enfermos en todo el mundo, incluyendo Japón, Israel, África, las Filipinas, Malasia y el sur de Europa. En Argentina se describió por primera vez en 1998 y desde ese momento ha aumentado la prevalencia de la enfermedad.

El *Hepatozoon canis* infecta a perros de cualquier edad y sexo. Es una enfermedad parasitaria sistémica, transmitida por la ingestión de garrapatas del género *Rhipicephalus sanguineus* infectadas.

En el sur de Estados Unidos la enfermedad, mucho más grave, esta causada por *Hepatozoon americanum* y es transmitido por la garrapata *Amblyomma maculatum*.



Ciclo biológico

El ciclo del H.canis se divide en tres fases: esquizogonia, gametogonia y esporogonia.

El perro se infecta al ingerir una garrapata *Rhipicephalus sanguineus* infectada con esporozoitos. Una vez liberados del hemocele de la garrapata ingerida, los esporozoitos atraviesan la pared del intestino del perro y colonizan distintos órganos (hígado, bazo, ganglios linfáticos, músculo cardíaco y esquelético). El esporozoito penetra en una célula huésped y se forma una vacuola parasitófaga a su alrededor. El parásito aumenta de tamaño, su citoplasma adquiere un aspecto espumoso y aparecen masas de cromatina que se distribuyen en la periferia de los esquizontes en formación. Cada una de las masas de cromatina se convierte en el núcleo de los merozoitos.

Luego la célula parasitada y el esquizonte se rompen liberando los merozoitos que van a invadir nuevas células dando lugar a merozoitos de 2 y 3 generación. La última generación de esquizontes produce telomerozoitos que penetran en

los leucocitos y experimentan la gametogonia.

La fase canina de infección dura aproximadamente 3 meses.

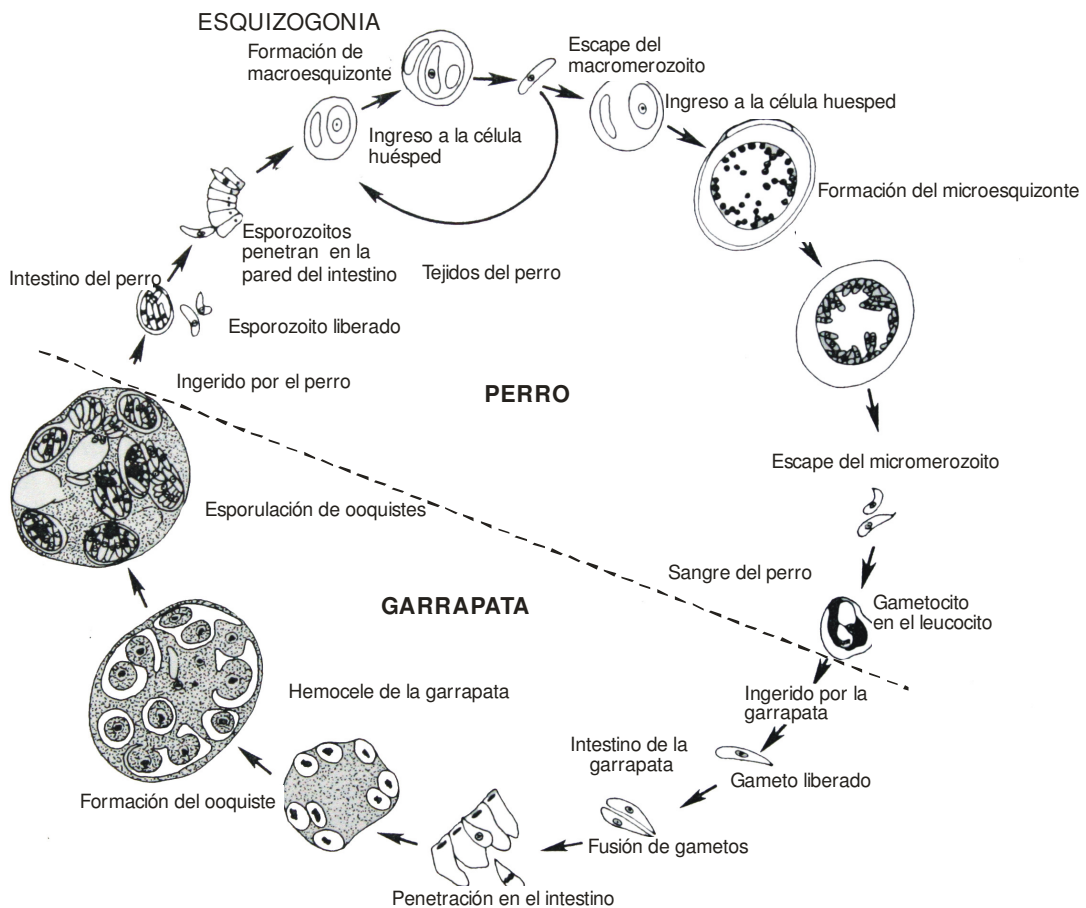
La gametogonia comienza en el perro y finaliza en la garrapata. Los telomerozoitos penetran en el citoplasma de monocitos y neutrófilos donde se desarrollan y maduran a gametocitos masculinos y femeninos. Cuando una garrapata ingiere sangre de un perro infectado, los gamontes se liberan de los leucocitos y una gameta masculina

se une con una femenina para formar un cigoto móvil que atraviesa la pared intestinal y entra en el hemocele de la garrapata y se transforma en ooquiste.



La esporogonia tiene lugar en el hemocele . Los ooquistes maduros tienen entre 30 y 50 esporocistos con 16 esporozoitos cada uno.

El ooquiste no migra a la glándula salival de la garrapata por la que el perro debe comerse la garrapata para infectarse.



Ciclo del *Hepatozoon canis*, Green.

Patogenia

Las observaciones de perros infectados natural y experimentalmente indican que el síndrome de hepatozoonosis es complejo y que se requieren otros factores, además del microorganismo para inducir el síndrome clínico.

Signos y lesiones

La mayoría de los animales infectados no presentan signos de la enfermedad y por lo general el parásito se encuentra fortuitamente en animales sanos o que padecen otra enfermedad.

Sin embargo, *H.canis* también puede provocar una enfermedad clínica grave caracterizada por fiebre, postración, inapetencia y trastornos locomotores. Otros signos: anorexia con pérdida de peso, debilidad en miembros posteriores y dolor a la palpación del dorso con resistencia al movimiento, esto último se debe a la miositis inflamatoria que se produce por la multiplicación del parásito en los músculos.

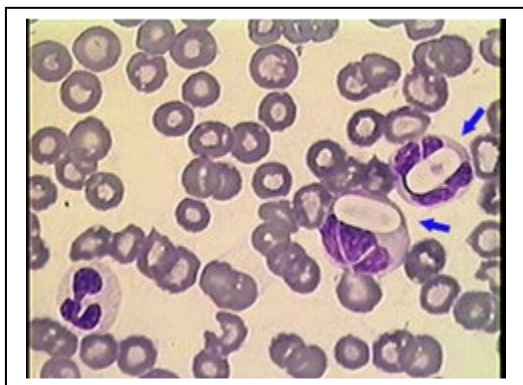
Algunos pacientes presentan diarrea sanguinolenta.

Se han observado signos radiológicos de formación perióstica de hueso nuevo, resultado posiblemente, de la inflamación local del músculo cerca de los puntos de inserción, estas lesiones se observaron en animales jóvenes de rápido crecimiento.

Los exámenes hematológicos revelan una marcada leucocitosis neutrofílica con desviación a la izquierda y monocitosis en casi todos los casos de hepatozoonosis clínica.

Generalmente aparece una ligera anemia y la aparición de neutrófilos y monocitos infectados con gametocitos de *H.canis*, es de valor diagnóstico

Diagnóstico



El diagnóstico puede realizarse por signos clínicos, alteraciones en perfiles sanguíneos, radiografías, identificación de gamontes, serología e histopatología.

Se pueden observar los gamontes en los leucocitos (neutrófilos y monocitos), en frotis de sangre coloreado con diferentes tinciones, como por ejemplo Giemsa donde se ven de color azul hielo. El frotis de sangre debe hacerse rápidamente debido a la salida de los gamontes de las

células blancas o refrigerar inmediatamente la muestra.

También puede identificarse en biopsias de músculo, bazo o hígado.

La identificación de anticuerpos anti *H.canis* puede realizarse con los test de ELISA o IFA.

La reacción de PCR es la técnica más actual para el diagnóstico de esta enfermedad, la cual nos permite además del diagnóstico la diferenciación entre *H.canis* y *H.americanum*.

Tratamiento

El toltrazuril resulta muy eficaz para el tratamiento de la hepatozoonosis, obteniendo muy buenos resultados, disminuyendo la parasitemia y logrando la negatividad del paciente por períodos prolongados.

Caninos - dosis recomendada : 14 mg/Kg por vía oral, cada 24 hs durante 7 días.

Con la administración de 5 mg/Kg por vía oral cada 12 hs durante 5 días, se logra una mejoría clínica rápida pero a menudo aparecen recidivas. También se

han utilizado 10mg/Kg cada 24hs por 10 días solo o combinado con sulfatrimetropima o clindamicina obteniendo muy buenos resultados con una mejoría clínica inmediata, pero a los 3-4 meses se observaron recidivas.

También de acuerdo a las manifestaciones clínicas, los pacientes, necesitan tratamientos no específicos de sostén.

Para el *Hepatozoon americanum* se usó toltrazuril a la misma dosis, los animales tratados manifestaron mejoría pero no se pudieron prevenir las recaídas y la sobrevida fue de 6 meses.

Profilaxis

La prevención de las garrapatas es la forma más efectiva para la profilaxis de esta enfermedad.

TOLTRAZOL ha resultado un tratamiento efectivo en la reducción de la parasitemia e inclusive en la cura de los animales enfermos.

C-INDICACIONES EN EXPERIMENTACIÓN

C-1: *Cryptosporidium parvum*

La cryptosporidiosis está producida por protozoos coccidios pertenecientes al género *Cryptosporidium* y ha sido descrita en numerosos hospedadores vertebrados, aunque afecta fundamentalmente a los mamíferos y al hombre. Se consideran de significación epidemiológica al: *Cryptosporidium parvum*, *Cryptosporidium felis* y el *Cryptosporidium muris*, siendo la especie de mayor interés, desde el punto de vista sanitario, el *C. parvum*, puesto que debido a su escasa especificidad de hospedador puede transmitirse al hombre a partir de los animales.

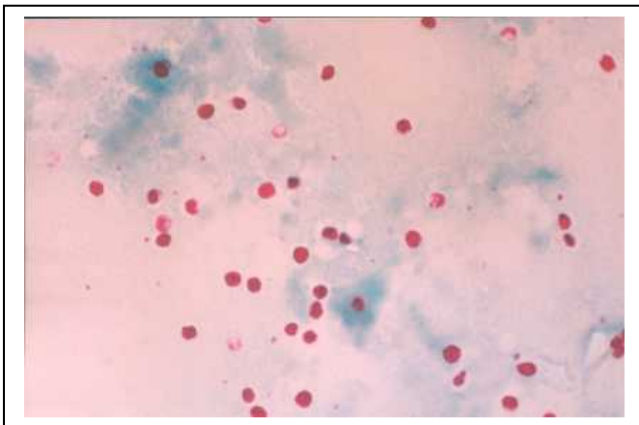
Síntomas y lesiones

La manifestación clínica principal de la cryptosporidiosis es un síndrome diarreico que cursa con la eliminación de heces amarillentas, de consistencia pastosa o líquida, acompañado de otros síntomas tales como apatía, dolor abdominal, deshidratación y anorexia. Este último es un síntoma bastante constante, responsable del retraso del crecimiento y la pérdida de peso de los animales afectados

Diagnóstico

El diagnóstico de la cryptosporidiosis se debe realizar preferentemente mediante la identificación del parásito en muestras de materia fecal.

Se utiliza la coloración Kinyou, la que permite la visualización de los quistes en frotis de materia fecal fresca.



Cryptosporidium spp
Laboratorio Diagnotest Atlas fotográfico

Tratamiento

A pesar del elevado número de antibióticos o antiprotozoarios que se han utilizado en la cryptosporidiosis los resultados no han sido del todo satisfactorios.

El **toltrasuril** usado a la dosis de a 30mg/Kg. demostró, *invitro*, actividad anticriptosporidial, por lo que es una droga a tener en cuenta, para el tratamiento y prevención de la cryptosporidiosis en animales y en humanos.

El tratamiento de los síntomas de la enfermedad debe ser realizado al mismo tiempo.

C-2: *Toxoplasma gondii*

El *Toxoplasma gondii* es un coccidio intracelular obligado que puede infectar todas la especie de animales de sangre caliente, incluyendo el humano.

Los gatos domésticos y otros felinos son los hospedadores definitivos.

Los hospedadores no felinos son intermedios.

Hay tres formas infecciosas: ooquistes con esporozoitos que se excretan en heces,

taquizoitos (que se multiplican activamente), y bradizoitos (que se multiplican lentamente) que se encuentran en los tejidos.

Los tres modos principales de transmisión son a través de infecciones congénitas, ingestión de tejidos infectados, e ingestión de alimentos o de agua contaminados con ooquistes.



Síntomas y lesiones

La toxoplasmosis clínica es más severa en los gatitos infectados en forma transplacentaria. Los gatitos pueden morir al nacer o antes del destete.

Los signos clínicos pueden incluir: inflamación del hígado, de los pulmones, y del CNS. Los gatitos afectados pueden tener un abdomen agrandado debido al hígado agrandado y por ascitis. Los gatitos con encefalitis pueden dormir la mayor parte del tiempo o gritar continuamente. La Anorexia, el letargo, y la disnea debido a la pulmonía han sido características comúnmente reconocidas de toxoplasmosis postnatal. Otras muestras clínicas incluyen fiebre persistente o intermitente, anorexia, pérdida del peso e ictericia debido a la hepatitis o la colangiohepatitis, vómitos, diarrea, efusión abdominal, la hiperestesia en la palpación del músculo, pasos rígidos, dolores de los miembros y déficit neurológico.

Los signos clínicos pueden ser repentinos o pueden tener un inicio lento.

La uveítis anterior o posterior que implica uno o ambos ojos es común.

La toxoplasmosis ocular ocurre en algunos gatos sin muestras de la enfermedad clínicas polisistémica.

En perros, la toxoplasmosis es una enfermedad primaria rara.

La mayoría de los informes refieren a perros que son inmunosuprimidos. Las muestras clínicas más dramáticas de perros viejos se han asociado a las afecciones de los sistemas nervioso y muscular.

Los síntomas neurológicos dependen del sitio de la lesión en el cerebro, el cerebelo, o la médula espinal. Temblores, ataxia, y paresias o parálisis pueden ser observados. Los perros con miositis pueden demostrar inicialmente paso anormal, pérdida de masas y tonos musculares.

La toxoplasmosis canina es clínicamente similar a la infección de *Neospora caninum*, por lo que a menudo se confunden. Pero aunque estas enfermedades son similares, la toxoplasmosis parece ser más frecuente en gatos y la neosporidiosis en perros.

Diagnostico

Pueden observarse cambios hematológicos como: neutrofilia, caracterizada por linfocitosis, monositosis y eosinofilia.

Las anomalías bioquímicas durante la fase aguda de la enfermedad incluyen hipoproteinemia y hipoalbuminemia.

Los aumentos marcados de GPT, GOT y FAS son característicos en pacientes con patologías hepáticas. La CPK aumenta de casos de necrosis musculares. Los gatos o los perros que desarrollan pancreatitis pueden demostrar actividades crecientes de la amilasa y de la lipasa del suero.

Estudios citológicos de tejidos o fluidos corporales puede detectar a los taquizoitos durante enfermedad aguda.

Muchos test serológicos fueron utilizados para el diagnóstico de la toxoplasmosis.

Tratamiento

El **toltrazuril** en el futuro, debe tenerse en cuenta para el tratamiento del *T. gondii*.

Se ha demostrado la eficacia de la droga contra las etapas de esquizogonia y gametogonia, del protozoario, que se producen en el intestino delgado del hospedador, (Rommel 1987) esto produce una disminución de la excreción de ooquistes en materia fecal de los gatos infectados, lo que resulta beneficioso para la epidemiología de la enfermedad. Para disminuir el desarrollo de las etapas extraintestinales del *T.gondii* se necesitan tratamientos más prolongados (21 días).

La dosis recomendada es de 20mg/Kg.

Prevención

La prevención de toxoplasmosis en perros y gatos implica las medidas previstas para reducir la incidencia de infecciones felinas y el vertimiento de ooquistes en el ambiente. Los gatitos que viven al aire libre generalmente se infectan poco después del destete o cuando comienzan a cazar. Los gatos deben ser alimentados preferentemente con comida para gatos seca.

El porcentaje de la toxoplasmosis en caninos y felinos ha sido más alto en los países en donde se alimentan a los animales domésticos con carne cruda.

El congelar, frizar o cocinar el alimento, **mata los quistes** de los tejidos sin afectar calidad de la carne. Se debe restringir a los animales domésticos de cazar hospedadores intermedios potencialmente infectados o a los vectores mecánicos, tales como cucarachas, gusanos, y roedores.

C-3 : *Sarcocystis* spp

Introducción

En Inglaterra, se observó una alta prevalencia de *Sarcocystis* spp. en materias fecales de perros que viven en el campo. También se registraron casos en EEUU y en Nueva Zelanda.

En Argentina, Pérez Tort et. al. (2004), encontraron en un criadero del norte de la provincia de Buenos Aires 10 perros con *Sarcocystis* spp.

Patogenia

Este protozoo requiere dos huéspedes para completar su ciclo biológico, los herbívoros que actúan como intermediarios, y por otro lado los carnívoros y las aves que son los definitivos.

Esta enfermedad afecta tanto a los perros adultos como a los jóvenes a diferencia de los gatos adultos que se infectan menos por efecto de la inmunidad.

En los perros, una infección de *S.spp* no genera inmunidad por lo que pueden reinfectarse.

Los huéspedes definitivos se infectan por la ingesta de carnes mal cocidas con quistes, los que en el intestino liberan los bradizoitos que a las 6 hs se reproducen sexualmente. Los ooquistes eliminados por materia fecal (esporulados) son infectantes para los huéspedes intermediarios.

Presentación Clínica

Los signos clínicos pueden incluir: fiebre, diarrea, náuseas y vómitos.

La sarcocystosis intestinal puede ser transitoria y generalmente autolimitada y la mayoría de los casos son asintomáticos.

En Estados Unidos se ha reportado un caso de un perro de dos años con sintomatología neurológica, hepatitis y signos de dermatitis.

Diagnóstico

Pueden ser diagnosticadas detectando esporocistos esporulados en las heces, usando el método de flotación con sulfato de Zinc.



El *Sarcocystis* spp. se puede encontrar en los músculos por examinación microscópica de una biopsia muscular.

Sarcocystis (ooquiste) 12-16 μm \times 8-18 μm » Perro y gato
Laboratorio Diagnostest Atlas fotográfico

Tratamiento: Para el tratamiento se utiliza toltrazuril a dosis de 10mg/Kg. cada 24hs por 4-5 días.

C-4: *Neospora caninum*

La neosporidiosis es una enfermedad que afecta el desarrollo de los fetos en el ganado bovino y en el perro. Puede causar una disfunción neuromuscular en los recién nacidos. Los animales infectados, durante la preñez por la inmunosupresión, permiten una diseminación del parásito al descendiente.

En estudios de experimentación, Gottstein y col, han probado la eficacia del toltrazuril en ratones para evitar la diseminación del parásito y la formación de lesiones cerebrales.

La administración estratégica del toltrazuril (20mg/Kg. de peso /día durante 6 días consecutivos) en animales durante la preñez puede prevenir el paso transplacentario del parásito o disminuir los abortos.

Por lo tanto, esta en experimentación la utilización del el toltrazuril no como tratamiento curativo sino preventivo, evitando la transmisión transplacentaria de la enfermedad, la instalación de una enfermedad crónica en las crías nacidas de madres infectadas, y para la disminución de las perdidas pre y perinatales (abortos, muertes perinatales, etc.).

Bibliografía

1. **Ammann,P.; Waldvogel,A.; Breyere,I.; Esposito,M.; Gottstein,B.** "The role of B-and T-cell immunity in toltrazuril-treatment C57BL/6WT, micro MT and nude mice experimentally infected with *Neospora caninum*" *Parasitol Res.* 2004 Jun;93(3):178-87.
2. **Armson, A.; Melodni, B.P.; Reynolds, J.A.; Thompson,R.R.** "Assessment of drugs against *Cryptosporidium parvum* using a simple in vitro screening method" *FEMS Microbiol Lett.* 1999 Sep 15;178(2):227-33
3. **Balicka-Ramisz,A.** "Studies on coccidiosis in goats in Poland" *Vet Parasitol.* 1999 Mar 15;81(4):347-9
4. **Bayer:** "Baycox Piglet Coccidiocide" April 09 1999
5. **Benoit, E.; Buronfosse, T.; Moroni, P.; Delatour, P.; Riviere, L.** "Stereoselective S-oxygenation of the corresponding sulfone by rat liver cytochromes P450" *Unité associée de Toxicologie Métabolique et d'Ecotoxicologie INRA- ENVL Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon BP83 69280, Marcy l'Etoile, France .Received 11 February 1993; accepted 8 September 1993. ; Available online 20*
6. **Bohrmann R.** "Treatment with toltrazuril in a natural outbreak of coccidiosis in calves." *Dtsch Tierarztl Wochenschr.* 1991 Sep;98(9):343-5 *Veterinary Laboratory, Directorate Veterinary Services, Windhoek, Namibia Central*
7. **Castro-Hermida, J.A.; Pors, I.; Ares-Mazas, E.; Chartier, C.** "In vitro activity on *Cryptosporidium parvum* oocyst of different drugs with recognized anticryptosporidial efficacy" *Revue.Med.Vet.* 2004,155,8-9,453-456.
8. **Cuteri,V.; Nisoli,L.; Preziuso,S.; Attili,AR.; Guerra,C.; Lulla,D.; Traldi,G.** "Application of a new therapeutic protocol against *Neospora caninum*-induced abortion in cattle: a field study." *Journal-of-Animal-and-Veterinary-Advances.* 2005; 4(5): 510-514 *Matelica (MC), Italy.*
9. **Chapman, H.D.** "Chemotherapy of caecal coccidiosis: Efficacy of toltrazuril, sulphaquinoxaline/pyrimethamine and amprolium/ethopabate, given in drinking water, against field isolates of *Eimeria tenella*" *Res Vet Sci* 46(3):419-420, 1989
10. **Darius,A.K.; Mehlhorn,H.; Heydorn,A.O.** "Effect of toltrazuril and ponazuril on the fine structure and multiplication of tachyzoites of the NC-1 strain of *Neospora caninum* (a synonym of *Haemondia heydorni*) in cell cultures" *Parasitol Res.* 2004 Apr;92(6):453-8. Epub 2004 Feb 12
11. **Darius,A.K.; Mehlhorn,H.; Heydorn,A.O.** "Effects of toltrazuril and ponazuril on *Hammondia heydorni* (syn. *Neospora caninum*) infections in mice" *Parasitol Res.* 2004 Apr;92(6):520-2. Epub 2004 Feb 12
12. **Dauguschies, A.; Mundt, H.C.; Letkova, V.** "Toltrazuril Treatment of cystoisosporosis in dogs under experimental and field conditions" *Parasitol Res* (2000)86: 797-799
13. **Driesen SJ, Fahy VA, Carland PG.** "The use of toltrazuril for the prevention of coccidiosis in piglets before weaning." *Aust Vet J.* 1995 Apr;72(4):139-41 *Bendigo Agriculture Centre, Victoria*
14. **Drugueri, L.; Modern,D.** "Coccidiosis en bovinos" *Zoe Tecno campo* Sept 2002
15. **El Banna,H.A.; El Bahy,M.M.; El Zorba,H.Y.; El Hadv, M.** "Anticoccidial efficacy of drinking water soluble Diclazuril on experimental and field coccidiosis in broiler chickens." *Journal-of-Veterinary-Medicine-Series-A.* 2005; 52(6): 287-291 *Giza, Egypt*
16. **EMEA** Committee for Veterinary Medicinal Products. "Toltrazuril" (Extension to cattle) Summary Report (4) June 2004.
17. **EMEA** Committee for Veterinary Medicinal Products. "Toltrazuril" Summary report. June 2000
18. **EMEA** Committee for Veterinary Medicinal Products. "Toltrazuril" (extension to pigs) Summary Report (2) June 1999.
19. **EMEA** Committee for Veterinary Medicinal Products. "Toltrazuril" Summary Report. April 1998
20. **Epe,C.; von Samson-Himmelstjerna,G.; Wirtherle,N.; von der Heyden,V.; Welz,C.; Beening,J.; Radeloff,I.; Hellmann,K.; Schnieder,T.; Krieger,K.** "Efficacy of Toltrazuril as a metaphylactic and therapeutic treatment of coccidiosis in first-year grazing calves" *Parasitol Res* (2005)97:S127-S133
21. **Eraslan, G.; Cam,Y.; Eren, M. and Liman, B.** "Changes in malondialdehyde level and catalase activity and effect of toltrazuril on these parameters in chicks infected with *E. tenella*" *Bull Vet Inst Pulawy* 48, 251-254, 2004
22. **Farmer, J.N.; Herbert,I.V.; Partridge, M. and Edwards, G.T.** "The prevalence of *Sarcocystis* spp in dogs and red foxes" *The Veterinary Record*, Vol 102, Issue 4, 78-80. 1978 by British Veterinary Association
23. **Froyman, R.; Irion, T. and Greif,G.** "Recent efficacy data of toltrazuril, against turkey coccidiosis in cage and floor pen studies" *Bayer Animal Health Business Group, D-51368 Leverkusen, Germany*
24. **Georgi,J.; Georgi,M.** "Protozoarios" *Parasitología en clínica canina.* Pag: 59-101 Ed. Interamericana-Mc Graw-Hill. Mexico.
25. **Gjerde B, Helle O.** "Chemoprophylaxis of coccidiosis in lambs with a single oral dose of toltrazuril." *Vet Parasitol.* 1991 Mar;38(2-3):97-107. *Section of Parasitology, Norwegian College of Veterinary Medicine, Oslo.*

26. **Gottstein, B.; Kritzner, S.; Sager, H. and Grief, G.** "Toltrazuril/ponazuril highly affects *Neospora caninum* in experimentally infected mice and calves" *Parasit Res* (2001)87: 43-48
27. **Greene, C.** "Enfermedades infecciosas, perros y gatos" 1993/2000. Editorial Interamericana-Mc Graw Hill
28. **Greif, G.** "Immunity to coccidiosis after treatment with toltrazuril" *Parasitol Res* (2000)86:787-790
29. **Greuel E, Mundt HC, Cortez S** "Sulfonamide and toltrazuril therapy of experimental turkey coccidiosis" *Dtsch Tierarztl Wochenschr.* 1991 Apr;98(4):129-32 Institut fur Anatomie, Physiologie und Hygiene, Universitat Bonn.
30. **Gutiérrez, J.F.** "Tratamientos y profilaxis de la coccidiosis en el conejo" *Rev Cunicultura Barcelona* Abril 2003. Pág. 97-106
31. **Haberkorn, A.** "Chemotherapy of human and animal coccidiosis: state and perspectives" *Parasitol Res* 199682:193-199.
32. **Harder, A. and Haberrkrn, A.** "Possible mode of action of toltrazuril. Studies on two Eimeria species and mammalian and Ascaris suum enzymes" *Parasitol Res* 76:8-12, 1989
33. **Harold, S.** "New treatment for EPM" Michigan State University EPM Bulletin. Part two.
34. **Kritzner, S.; Sager, H., Blum, J.; Krebber, R.; Greif, G.; and Gottstein, B.** "An explorative study to assess the efficacy of Toltrazuril-sulfone (Ponazuril) in calves experimentally infected with *Neospora caninum*." *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials.* 2002; 1:4
35. **Laczay, P., Voros, G and Semjer, G.** "Comparative studies on the efficacy of sulphachlorpyrazine and toltrazuril for the treatment of caecal coccidiosis in chicken" *J Infect* 25:753-756, 1995
36. **Lakkundi, Javan; Jagannath, MS D'Souza, Placid E** "Effect of toltrazuril and amprolium on body weight and feed efficiency of broiler chicken experimentally infected with Eimeria tenella." [Indian-Journal-of-Animal-Sciences](#), 2002; 72(10): 835-837 Belgaum, India
37. **Lakkundi, Javan; Jagannath, MS; Vijayasarithi, SK; D'souza, Placid E** "Histopathological evaluation of anticoccidial activity of toltrazuril and amprolium in experimental Eimeria tenella infection in chicken" [Indian-Journal-of-Animal-Sciences](#), 2002; 72(5): 372-374, Belgaum, India
38. **Levy Michel** "Equine Protozoal Myeloencephalitis" Issue No 1, 1998
39. **Lindsay, D., Blagburn, B.** "Farmacos antiprotozoarios" Cap. 49 Pag. 1063-1089 *Farmacología y terapéutica veterinaria*. 2da. edición.
40. **Maes D, Vyt P, Rabaeps P, Gevaert D.** "Effects of toltrazuril on the growth of piglets in herds without clinical isosporosis." *Vet J.* 2005 Aug 23 Merelbeke, Belgium
41. **MacKay, R.J.; Granstrom, E.D.; Saville, W.J.; Reed, S.M.** "Equine protozoal myeloencephalitis" *Vet Clin North Am Equine Pract.* 2000 Dec; 16(3):405-25.
42. **Mancintire, D.K.; Vincent-Johnson, N.; Dillon, A.R.; Blagburn, B.; Lindsay, D.; Whitley, E.M.; Banfield, C.** "Hepatozoonosis in dog: 22 cases (1989-1994)" *J Am Vet Med Assoc.* 1997 Apr 1; 210(7):916-22
43. **Mancintire, D.K.; Vincent-Johnson, N.A.; Kane, C.W.; Lindsay, D.S.; Blagburn, B.L.; Dillon, A.R.** "Treatment of dogs infected with *Hepatozoon americanum*: 53 Cases (1989-1998)" *J Am Vet Med Assoc.* 2001 Jan 1; 218(1):77-82
44. **Mancintire, D.K.** "*Hepatozoon americanum*: Identification of a new species" *Canine Infectious Diseases: From Clinics to Molecular Pathogenesis*, 1999-Ithaca, NY, USA
45. **Mathis, G.F.; Froyman, T.; Irion, T.; Kennedy, T.** "Coccidiosis control with Toltrazuril in conjunction with anticoccidial medicated or nonmedicated feed" *Avian Diseases*: Vol. 47, No. 2, pp. 463-469
46. **Mathis, G.F.; Froyman, T.; Irion, T.; Kennedy, T.** "Coccidiosis control by administering toltrazuril in the drinking water for a 2-day period" *Vet Parasitol.* 2004 May 7; 121(1-2):1-9
47. **McKenna, P.B.** "Coccidiosis important in kids" *Goat Advisory Practice-refresher Course for veterinarians proceeding 135.* Post Graduate Committee in veterinary science, University of Sydney
48. **Mulder, P.P.J.; Balzer-Rutger, P.; Brinke, E.M.; Bolck, Y.J.C.; Berendsen, B.J.A.; Gercek, H.; Schat and van Rhijn.** "Deposition and depletion of the coccidiostats toltrazuril and halofuginone in eggs" *RIKILT Institute of food Safety, Bornsesteeg 45, P.O. Box 230, 6700 AE Wageningen, The Netherlands*
49. **Mundt, H.C.; Haberkorn, A.** (1989) "New experiences with toltrazuril in control of poultry coccidiosis. In Yvore P (ed) *Coccidia and intestinal coccidiomorphs*. INRA, Paris, pp 401-406
50. **Mundt, H.C.; Bangoura, B.; Rosenbruch, M.; Dauschies, A.** "Pathology and treatment of Eimeria zuernii coccidiosis in calves: Investigations in an infection model." *Parasitol Int.* 2005 Dec; 54(4):223-30
51. **Núñez, R.; Basso, N.; Caro, R.; Perez Tort, G.; Prieto, O.; Ribicich, M.; Rosa, A.; Vizio, E.; Welch, E.** "Protozoarios" *Bases de Parasitología Veterinaria* Pág: 127-152 Ed. Hemisferio Sur 1988
52. **O'Brien, C.; Malik, R.** "Vomitin, diarrhoea and inappetence in a young cat with hipoproteinaemia" *Aust Vet Journal* Vol 80, N 9, September 2002. Pag 550-551
53. **Peeters, J.E. and Geeroms, R.** "Efficacy of toltrazuril against hepatic coccidiosis in rabbits" *Vet Parasitol* 22(1-):21-35, 1986.
54. **Perez Tort, G.; Welch, L.E.** "Enfoque clínico de las enfermedades parasitarias de los perros y gatos" *Edit Agro Vet* 1998.
55. **Ramadan, A.; El-Soound, K.A. and El-Bahy, M.M.** "Anticoccidial efficacy of toltrazuril and halofuginone against E. tenella infection in broiler chickens in Egypt" *Res. Vet Sci* 62:175-178, 1997
56. **Renau, S.** *Eimeria du lapin: étude de la migration extra-intestinale du sporozoïte protectrice.* Thèse présentée le 18 avril 2001 à l'Université Francois Rabelais-Tous pour obtenir le titre de docteur de l'université de Tours. Ecole Doctorale: Santé, Science, Technologies. Discipline: Science de la vie et de la Santé.
57. **Reynaud, M.C.; Chauve, C.M.; Gastellu, L.; Gounet, J.M.** "Administration of toltrazuril during experimental coccidiosis in mule ducks: comparison of the efficacy of a single administration at two different endogenous stages." *Vet Parasitol.* 1999 Mar 15; 81(4):265-74.
58. **Ricketts, A.P.; Pfeifferkorn, E.R.** "Toxoplasma gondii: susceptibility and development of resistance to anticoccidial drugs in vitro." *Antimicrob Agents Chemother.* 1993 Nov; 37(11):2358-63.
59. **Rojas Cairampola, M.** "Neosporosis canina" *Rev. virt parasitol vet peru.* 2003; 3
60. **Romero J Roberto** "Impacto productivo de coccidios en rumiantes" *CEDIVE, Cátedra de Parasitología y E. Parasitarias. Facultad de Cs. Veterinarias. UNLP.* 2003
61. **Schmid, H.P.; Weber, R.; Schwarzer, C, Mundt, H.C. and Dorn, P.** "Use of toltrazuril in pullet breeding flocks raised on floors with anticoccidial-free feed" *Dtsch Tierarztl Wochenschrift* 98: 141-144, 1991/00
62. **Schott, H.** "New Treatments for EPM" Part Two Michigan State University EPM Bulletin
63. **Smith, D** "Cryptosporidiosis: Guarded Progress" *AIDS treatment news* No 111-september 21, 1991
64. **Stafford KJ, West DM, Vermunt JJ, Pomroy W, Adlington BA, Calder SM.** "The effect of repeated doses of toltrazuril on coccidial oocyst output and weight gain in suckling lambs." *N Z Vet J.* 1994 Jun; 42(3):117-9. Department of Veterinary Clinical Sciences, Massey University, Palmerston North, New Zealand.
65. **Steinfelder, S.; Lucius, R.; Greif, G.; Pogonka, T.** "Treatment of mice with the anticoccidial drug Toltrazuril does not interfere with the development of a specific cellular intestinal immune response to *Eimeria falciformis*." *Parasitol Res.* 2005 Sep 15
66. **Ushikoshi, W.** "Síndromes miopáticos" 2003, Pag 217-224. Pelegrino, A; Garibaldi, L. Intermédica. Buenos Aires.
67. **Van Reeth K, Vercruyse J.** "Efficacy of toltrazuril against experimental infections with Eimeria labbeana and E. columbarum in racing pigeons." *Avian Dis.* 1993 Jan-Mar; 37(1):218-21 Faculty of Veterinary Medicine, Department of Parasitology, Gent, Belgium.
68. **Vercruyse J.** "Efficacy of toltrazuril and clazuril against experimental infections with Eimeria labbeana and E. columbarum in racing pigeons." *Avian Dis.* 1990 Jan-Mar; 34(1):73-9. Faculty of Veterinary Medicine, Department of Parasitology, Gent, Belgium.
69. **Voyvoda, H.; Pasa, S.; Uner, A.** "Clinical *Hepatozoon canis* infection in a dog in Turkey" *J Small Anim Pract.* 2004 Dec; 45(12):613-7
70. **Wright, B** "Equine Protozoal Myeloencephalitis (EPM)" *Ministry of Agriculture Food and Rural Affairs. Ontario* July 2003