

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
“ANTONIO NARRO”**

UNIDAD LAGUNA

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



**“Determinación de eficacia de lactonas macrocíclicas
sobre nemátodos de equinos”**

POR

FLORIBERTO SORIANO HERNÁNDEZ

TESINA

**PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL
TÍTULO DE:**

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

TORREÓN, COAHUILA

DICIEMBRE DEL 2008

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
“ANTONIO NARRO”**

UNIDAD LAGUNA

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



**“Determinación de eficacia de lactonas macrocíclicas
sobre nemátodos de equinos”**

TESINA


Aprobada por el

PRESIDENTE DEL JURADO


MVZ. MC. Francisco J. Carrillo Morales

**COORDINADOR DE LA DIVISIÓN REGIONAL
DE CIENCIA ANIMAL**


MVZ. MC. José Luis Fco. Sandoval Elías


**COORDINACIÓN DE LA DIVISIÓN
REGIONAL
CIENCIA ANIMAL**

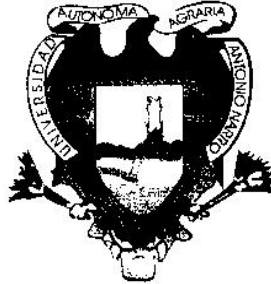
TORREÓN, COAHUILA

DICIEMBRE 2008

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
“ANTONIO NARRO”**

UNIDAD LAGUNA

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL

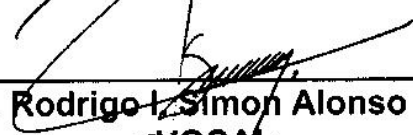


**“Determinación de eficacia de lactonas macrocíclicas
sobre nemátodos de equinos”**

Tesina aprobada por el H. jurado examinador



MVZ. Francisco J. Carrillo Morales
PRESIDENTE



MVZ. Rodrigo I. Simon Alonso
VOCAL



MVZ Cuauhtémoc Félix Zorrilla
VOCAL



MVZ Silvestre Moreno Avalos
VOCAL SUPLENTE

TORREÓN, COAHUILA

DICIEMBRE DE 2008

AGRADECIMIENTOS

A la *Universidad Autónoma Agraria Antonio Narro - Unidad Laguna*, por haberme abierto sus puertas y brindarme la oportunidad de adquirir una carrera profesional, que sin ella no hubiera sido posible.

Al M.V.Z. MC. Francisco J. Carrillo Morales por su atención brindada durante la elaboración de este trabajo y formar parte de su investigación, por sus oportunas correcciones al mismo y por su amabilidad durante mi estancia en esta universidad.

Al M.V.Z. Rodrigo I. Simón Alonso por sus oportunas correcciones al presente trabajo y haber colaborado con su experiencia y conocimientos para el mismo. Ya que fueron de suma importancia.

Al M.V.Z. Cuauhtémoc Félix Zorrilla por haberme brindado su apoyo y dedicación como catedrático, así como para la elaboración de este trabajo de investigación.

Al M.V.Z. Silvestre Moreno Avalos por su amistad incondicional durante la vida estudiantil así como por su participación en esta investigación.

A los maestros que me brindaron su amistad, conocimientos y experiencias en las aulas durante mi paso por la universidad, ya que sin ellos, mi formación profesional no hubiera sido posible.

A la Ing. Luz Maria Salazar Sánchez por haberme motivado siempre a superarme en mi vida profesional, por todos los momentos difíciles que pasamos durante la etapa estudiantil, gracias por apoyarme en todo momento.

Al Ing. Isidro Hernández Cruz por haberme motivado a realizar mis estudios dentro de esta universidad, por haber compartido sus experiencias y por brindarme su apoyo incondicional en todo momento.

Al Lic. Félix Rubén Hernández Cruz por sus valiosos consejos brindados y su motivación para seguir superándome profesionalmente hasta lograr mi meta.

DEDICATORIAS

Principalmente a *Dios* por haberme dado la oportunidad de continuar mi preparación profesional, por haberme permitido superar etapas difíciles en mi vida.

A mis padres *Clemente Soriano Pérez (+)* y *Josefina Hernández Cruz*, por haberme dado la vida y apoyarme incondicionalmente en todo momento, así como compartir sus experiencias y por la confianza brindada.

A mi tía *Francisca Hernández Cruz (+)* por todo su amor, paciencia, apoyo, confianza depositada en mi y por su dedicación brindada desde mi niñez hasta mi formación profesional, y por ser mi segunda madre. Mil gracias tía!

A mis hermanos

Maria (+) por su cariño, paciencia y amor en mi niñez.

Lorenzo por su gran apoyo a lo largo de mis estudios, motivación, dedicación, coraje y por toda la confianza que deposito en mí, para mi formación profesional, mil gracias hermano!

Hugo por su apoyo en todo momento, motivación, que me ha brindado siempre, así como su confianza infinita.

Julián por todos los momentos que compartimos conocimientos durante nuestra etapa estudiantil.

A mi abuelo *Miguel Soriano Cruz* por ser un padre para nosotros, quien nos motivo con sus sabios consejos, ejemplo de trabajo y nos condujo a la superación constante.

A mi sobrina *Josefina Irais Soriano Pérez* quien con su ternura llena mis días de alegría en los momentos difíciles.

INDICE DE CONTENIDOS

PAGINAS

Agradecimientos	i
Dedicatorias	ii
Índice de contenidos	iii
Resumen	iv
I INTRODUCCION	1
1.1 Objetivos	3
1.2 Hipótesis	3
1.3 Metas	3
II REVISION DE LITERATURA	4
2.1 Especies parasitarias del equinos	4
2.2 Aspectos generales de antihelmínticos	5
2.3 Familia de avermectinas o lactonas macrocíclicas	6
2.4 Lactonas macrocíclicas	7
2.4.1 Ivermectina	8
2.4.2 Doramectina	9
2.4.3 Moxidectina	9
2.5 Toxicidad y efectos adversos	10
2.6 Impacto ambiental	11
2.7 Antecedentes de trabajos realizados en diversos países sobre caballos y otras especies	11
2.8 Resistencia a los antihelmínticos	16
III MATERIALES Y METODOS	18
3.1 Ubicación del estudio	18
3.2 Animales	20
3.3 Material farmacológico	20
3.4 Metodología	21
IV RESULTADOS	22
V DISCUSION	28
VI CONCLUSION	31
VII LITERATURA CITADA	32

DETERMINACIÓN DE EFICACIA DE LACTONAS MACROCÍCLICAS SOBRE NEMÁTODOS DE EQUINOS

Resumen

En caballos infectados naturalmente con nemátodos gastrointestinales se evaluó mediante recuentos coproparasitarios (hpg) la eficacia parasiticida de tres antihelmínticos, Las avermectinas y sus análogos estructurales la milbemicinas, son compuestos orgánicos que comparten un origen (*streptomyces*) y una estructura molecular común denominada "lactona macrocíclica", como son la Ivermectina, Doramectina y Moxidectina administrados vía oral e intramuscular a 49 caballos clínicamente sanos con recuentos fecales positivos a huevos tipo estróngilos. Se distribuyeron al azar en 7 grupos de 7 animales cada uno. Grupo I control sin tratamiento, Grupo II; tratado con Ivermectina Intramuscular (Ivervet) en dosis de 0,2 mg/Kg, Grupo III; tratados con Ivermectina Oral (Ivervet) en dosis de 0,2 mg/Kg, Grupo IV; tratado con Moxidectina Intramuscular (Cydectin) en dosis de 0,4 mg/Kg, Grupo V; tratado con Moxidectina Oral (Cydectin) en dosis de 0,4 mg/Kg, Grupo VI; tratado con Doramectina Intramuscular (Dectomax) en dosis de 0,2 mg/Kg, Grupo VII; tratado con Doramectina Oral (Dectomax) en dosis de 0,2 mg/Kg. Se obtuvo muestra de heces para recuento de huevos mediante la técnica de Mc Master, antes del tratamiento y a los 7, 21, 35, 49, 63, 91 y 126 días post tratamiento. Los resultados indican una reducción significativa ($p < 0.05$) en los recuentos desde el día 7 al 126 entre los grupos tratados con respecto al grupo control. Entre los diferentes grupos tratados y vía de administración no se presentó una diferencia significativa pero si una persistencia en la efectividad del grupo tratado con moxidectina intramuscular con respecto al resto de los grupos tratados. No se observaron efectos clínicos secundarios en los animales tratados.

Palabras claves: Antihelmínticos, lactonas Macrocíclicas, caballos, nemátodos.

II. SUMMARY

In horses naturally infected with gastrointestinal nematodes, the effectiveness of three anthelmintics, Ivermectin, Doramectin and Moxidectin, was evaluated via coproparasite counts administered orally or intramuscularly to 49 clinically healthy horses with positive fecal strongyle egg counts. They were randomly distributed to 7 groups of 7 horses each. Group 1 was the control without treatment; Group II, treated with Ivermectin intramuscularly (Ivervet) at a dose of 0.2 mg/kg; Group III, treated with Ivermectin orally (Ivervet) at a dose of 0.2 mg/kg; Group IV, treated with Moxidectin intramuscularly (Cydectin) at a dose of 0.4 mg/kg; Group V, treated with Moxidectin orally (Cydectin) at a dose of 0.4 mg/kg; Group VI, treated with Doramectin intramuscularly (Dectomax) at a dose of 0.2 mg/kg; Group VII, treated with Doramectin orally (Dectomax) at a dose of 0.2 mg/kg. Fecal samples for egg counts were obtained using the McMaster technique, before treatment and at 7, 21, 35, 49, 63, 91 and 126 days post-treatment. The results indicate a significant reduction ($p < 0.05$) in the counts from day 7 to 126 between the treated groups and the control. Within the different treated groups there were no significant differences due to the administration route but there was a difference in the persistence in the effectiveness of the group treated with Moxidectin intramuscularly with respect to the other treated groups. Secondary clinical effects were not observed in the treated animals.

Key words: antihelminthic, horses, Nematodes, Ivermectin, Doramectin, Moxidectin

I.INTRODUCCIÓN.

El zonas de la Comarca Lagunera, los caballos son destinados a faenas de carga, transporte y a actividades deportivas, en las que destaca fuertemente la charrería, y el rodeo, Las enfermedades parasitarias y de tipo infeccioso en esta especie, son de gran importancia, ya que son animales muy susceptibles a estas. Durante mucho tiempo, los nemátodos parásitos han sido considerados como una de las principales causas de pérdidas económicas en las ganaderías del mundo, generando consecuentemente el desarrollo y empleo de productos antihelmínticos dirigidos al control parasitario y a la reducción de las pérdidas de producción que éstos provocan causando en el equino manifestaciones clínicas muy evidentes, con severos cuadros de cólicos, que en muchas ocasiones terminan con la muerte del animal. (Alva y Castro, 1998; Sánchez Silva *et al.*, 2003).

Dentro de las parasitosis anteriormente mencionadas, destacan por su importancia el *Strongylus vulgaris*, cuyo ciclo produce en el equino cólicos, debido a la formación de aneurisma, pudiendo ocasionar casos de muerte súbita, así como también el *Parascaris equorum* y *Gasterophilus sp.* que producen laceraciones y úlceras, pudiendo causar peritonitis, produciendo la muerte del animal. Asimismo, todos los casos de parasitosis causan en los equinos depresión del animal, con pérdida de peso, debidas principalmente a la pérdida del apetito, por el efecto traumático de los parásitos (Alva y Castro, 1998; Sánchez Silva *et al.*, 2003).

Las parasitosis en el ganado equino son un problema importante de controlar ya que provocan una variedad de cuadros clínicos y subclínicos que involucran la salud y bienestar animal, con pérdida de la capacidad productiva del hospedador. Por lo anterior, el control de los parásitos debe integrarse como parte del sistema productivo, junto con un manejo básico necesario para asegurar la integridad y salud del animal, que se refleja en un rendimiento productivo adecuado.

Para controlar el ciclo hospedador-parásito-medio ambiente, además de los métodos naturales como el pastoreo rotativo que aseguran una contaminación baja en el medio, el mercado ofrece una variedad de productos farmacológicos para el tratamiento contra nemátodos gastrointestinales.

En este estudio se comparó la eficacia de las avermectinas y sus análogos estructurales las milbemicinas, las cuales son compuestos orgánicos que comparten un origen (*streptomyces*) y una estructura molecular común denominada "lactona macrocíclica", siendo estas la ivermectina, doramectina y moxidectina administrados vía oral e intramuscular en equinos de 3 a 15 años promedio, poniendo atención en la eficacia y persistencia en el tiempo sobre nemátodos gastrointestinales en equinos de estas edades. Como parte de memorias de experiencia profesional en varios de los trabajos que se me han asignado me llamo la atención la respuesta favorable que tuvieron los caballos que fueron sujetos de este estudio.

1.1 Objetivo general.

Comparar la eficacia medida a través de los recuentos de huevos tipo estróngilos de diferentes antiparasitarios de la familia de las avermectinas y milbemicinas, administradas vía oral e intramuscular en caballos de 3 a 15 años de edad.

Objetivos particulares

- Medir la reducción en la eliminación de huevos tipo estróngilos posterior a aplicación del tratamiento.
- Medir y comparar mediante recuentos de huevos tipo estróngilos la persistencia de efectividad de las Lactonas Macroclínicas: Doramectina, Ivermectina, y Moxidectina administradas por vía oral e intramuscular, sobre nemátodos gastrointestinales.

1.2 Hipótesis.

Entre antiparasitarios pertenecientes a la familia de las lactonas macroclínicas administradas por diferentes vías, no hay diferencias en la eficacia sobre el recuento de huevos de nemátodos gastrointestinales en caballos.

1.3 Metas

Comparar la eficacia de estos antihelmínticos, para así ayudar y orientar de mejor manera a las personas relacionadas con la crianza de caballos en la elección del producto correcto.

II. REVISION DE LITERATURA.

2.1 Especies parasitarias del equino

En el equino, como en otras especies de interés zootécnico, los parásitos internos producen un grado variable de daño dependiendo fundamentalmente de la cantidad en la que se encuentran, la especie de parásito y el estado inmunitario del hospedador (Blood *et al.*, 1992).

En nuestro país, entre los parásitos mas importantes en lo equinos, se encuentran los trematodos (*Fasciola hepática*), cestodos (*Anoplocephala* sp. y *Paranoplocephala* sp.), nemátodos (*Strongylus* sp., *Triodontophorus* sp., *Trichostrongylus axei*, *Dyctiocalus arnfieldi*, *Oesophagostomum* sp., *Cyathostomum* sp., *Strongyloides westeri*, *Parascaris equorum*, *Oxyuris equi*, *Drachia megastoma*, *Habronema muscae*, entre otros), parásitos causantes de miasis (*Gasterophilus* sp., *Callitroga* sp.), ácaros (*Sarcoptes equi*, *Psoroptes equi*, *Chorioptes bovi equi* y *Demodex equi*), garrapatas (*Boophilus microplus*, *Otobius* sp.), piojos (*Haematopinus asini*) y pulgas (*Echidnophaga gallinacea*, *Pulex irritans* y *Tunga penetrans*) (Zaldívar, 1991).

El daño provocado no sólo se debe a los nemátodos sexualmente maduros en la luz intestinal, sino principalmente a las larvas III y IV durante su migración o por su evolución histótropa en la mucosa intestinal. Los perjuicios indirectos como trastornos del desarrollo, disminución del rendimiento por lo general sobrepasan en mucho los perjuicios directos como la muerte del animal (Boch y Supperer, 1988).

Los grupos de parásitos más importantes en los equinos adultos, son los grandes y pequeños estróngilos, mientras que en los potrillos la atención está dada por *Strongyloides westeri* y *Parascaris equorum* (Forbes, 1993).

Dentro de los grandes estróngilos los más importantes en el caballo son *Strongylus vulgaris*, *Strongylus edentatus* y *Strongylus equinus*. Las formas adultas de estos parásitos viven en el intestino grueso y los parásitos hembras producen huevos ovales de cáscara delgada, los cuales son eliminados en las heces (Duncan, 1976). Estas tres especies son succionadoras de sangre y las formas adultas viven en el ciego y colon, pero lo más importante es que sus estados de larvas producen migraciones que provocan un gran daño especialmente en potrillos y caballos jóvenes (Georgi y Georgi, 1990).

Las larvas de *S. vulgaris* invaden y migran por las paredes de las arterias del intestino delgado y grueso, causando trombos y émbolos, asociadas a inflamación hemorrágica, produciendo el clásico aneurisma verminoso (Drudge y Lyons, 1966). La migración de larvas de *S. edentatus* es por vía portal, hígado y bajo el peritoneo, el daño primario es producido en el hígado (Drudge y Lyons, 1966).

Los ciatostomas o pequeños estróngilos son parásitos de distribución mundial que prácticamente infectan el 100% de los caballos. Son poco patógenos pero, por acumulación de larvas en la mucosa intestinal y/o su salida masiva a la luz, pueden causar una enfermedad grave; la ciatostomiasis larval (Ríos Centeno *et al.*, 2000).

2.2 Aspectos generales de antihelmínticos.

La medicación antihelmíntica representa uno de los medios más eficaces para combatir el parasitismo en los animales y constituye una medida apropiada para disminuir la contaminación del medio (Pérez, 1992). En algunas especies de nemátodos los huevos y/o larvas son bastante resistentes; a veces pueden hibernar en las pasturas, factor de gran importancia epidemiológica. Dado que en los establecimientos de cría de caballos las medidas sanitarias de los campos resultan a menudo difíciles, la quimioterapia sistemática es la medida más utilizada y eficaz (Boch y Supperer, 1988).

Los medicamentos antiparasitarios se pueden clasificar de varias maneras, lo más conveniente es realizarlo de acuerdo a la familia química a la cual pertenecen ya que la resistencia, así como el mecanismo de acción, generalmente es común a toda la familia (Barriga, 2002).

2.3 Familia de avermectinas o lactonas macrocíclicas.

Las avermectinas y sus análogos estructurales la milbemicinas, son compuestos orgánicos que comparten un origen (*streptomyces*) y una estructura molecular común denominada “lactona macrocíclica”, de la que derivan su mecanismo de acción y propiedades farmacológicas similares, con una elevada eficacia sobre nemátodos y artrópodos (Pérez *et al.*, 2001).

Incluyen una serie de 5 moléculas naturales y semisintéticas, tales como ivermectina, doramectina, y moxidectina. Las Lactonas Macrocíclicas, son compuestos derivados de la fermentación de hongos, su principal efecto es inducir una parálisis de los parásitos al estimular la liberación del ácido gama aminobutírico, un neurotransmisor de tipo inhibitorio que impide la transmisión de impulsos nerviosos en las uniones neuromotoras y neuromusculares del parásito.

El espectro antiparasitario y patrones de eficacia de los diferentes antihelmínticos son similares; sin embargo, sus diferencias en cuanto a propiedades físico-químicas dan lugar a diferencias en la formulación, potencia y persistencia de su actividad antiparasitaria (Lifschitz *et al.*, 1999).

La principal vía de excreción de estos fármacos la presenta la vía biliar, desde donde son secretadas hacia el intestino y eliminados bajo su forma activa a través de las heces (Pérez *et al.*, 2001).

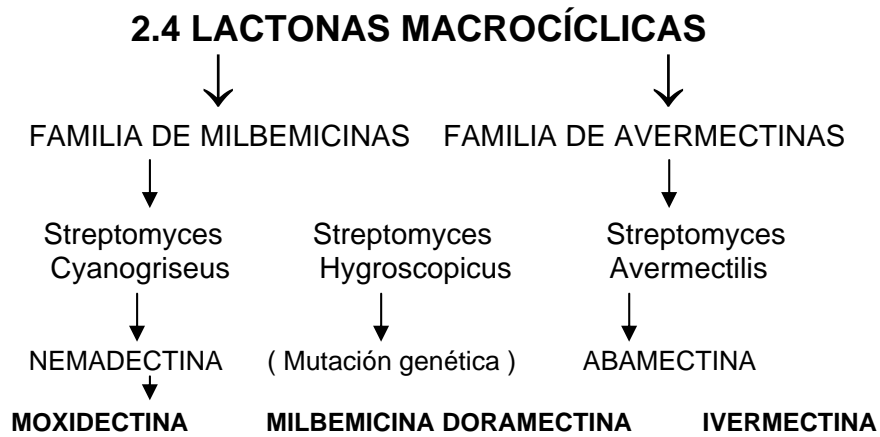


Figura 1. Esquema de la secuencia en la producción de avermectinas y milbemicinas. Tomado de Villegas, 2003.

Las avermectinas y milbemicinas son de gran afinidad sobre las subunidades de los canales iónicos selectivos a cloro de los nemátodos y artrópodos. Los canales están constituidos por cinco subunidades proteicas, de las cuales las subunidades se recombinan para formar el pentámero, siendo el glutamato (Glu) el responsable de la ligadura en estos receptores, por lo que éstos son denominados receptores GluCl, los cuales están localizados principalmente en las células musculares somáticas, en la faringe y el útero, y en sus neuronas asociadas.

Entonces cuando estos fármacos se unen a los receptores la permeabilidad de la membrana al cloro aumenta, originándose una hiperpolarización de la membrana de la célula muscular y/o neuronal, afectando, en consecuencia, la capacidad de alimentación y fecundidad del parásito, lo mismo que la habilidad para mantenerse en sus sitios de localización por parálisis flácida del parásito (Márquez, 2003), como se muestra a continuación en la figura 2.

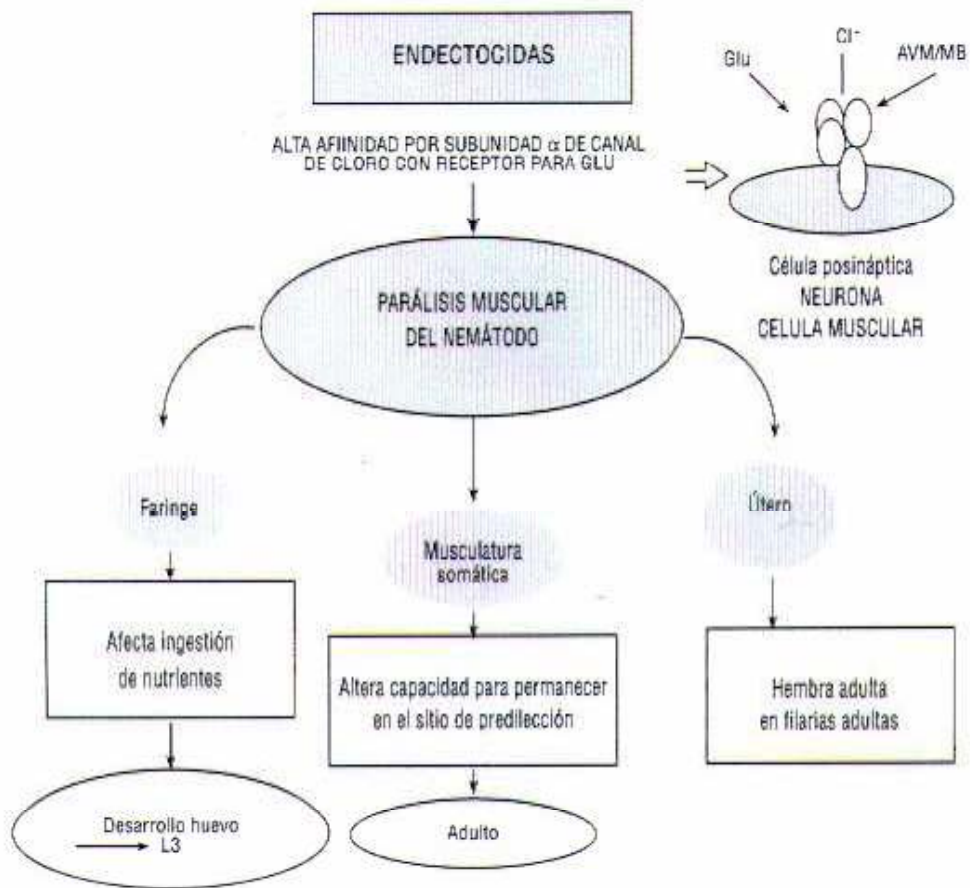


Figura 2. Esquema de un mecanismo de acción de los antihelmínticos en nemátodos.
Tomado de Márquez, 2003.

2.4.1 Ivermectina.

La introducción de ivermectina en los años 80 revolucionó el control de los parásitos en Medicina Veterinaria. Esta droga es usada como un agente antiparasitario para ganado, cerdos, perros y caballos, con actividad sobre organismos de clase nemátoda y artrópoda (Ewert *et al.*, 1991).

La Ivermectina tiene una eficacia de 95 a 100% sobre pequeños estróngilos, incluidos los adultos, cadenas de parásitos resistente a benzimidazoles y larvas alojadas en el lumen y mucosa. La droga tiene aproximadamente un 99% de efectividad sobre adultos y estados arteriales larvales de *Strongylus vulgaris* y adultos de *Strongylus edentatus*.

Eficacia de 99% fue mostrada sobre *Gasterophilus spp*, *Trichostrongylus axei*, *Strongyloides westeri* y *Dictyocaulus arnfieldi* (adultos y larvas) (Bennett, 1986).

Debido a su alta lipofilicidad, esta droga es de distribución amplia y de eliminación lenta desde el organismo, en especial desde el hígado y la grasa, debido a su alta afinidad con el tejido adiposo y sustancias lipofílicas. Por esta característica puede ser determinada en mucus, plasma, fluidos gastrointestinales, bilis y leche (Bogan y McKeller, 1988; McKeller y Benchaoui, 1996; Lanusse *et al.*, 1997).

2.4.2 Doramectina.

Es un agente antihelmíntico derivado semisintético de la Avermectinas, posee un amplio espectro de actividad antiparasitaria con alto grado de eficacia sobre nemátodos y artrópodos (Pérez, 2004). A diferencia de las primeras avermectinas obtenidas por modificaciones químicas de los productos originales de la fermentación del actinomiceto, la doramectina se obtiene por biosíntesis mutacional (Mazzini *et al.*, 2000).

Doramectina es un producto altamente efectivo para nemátodos económicamente importantes en el ganado como *D. viviparus*, *O. ostertagi* y *C. oncophora* administrado vía subcutánea (Goudie *et al.*, 1993). Las características farmacocinéticas de doramectina en el plasma luego de una administración intravenosa revelan una vida media de aproximadamente 89 horas (Goudie *et al.*, 1993).

2.4.3 Moxidectina.

A principio de los años 90 se introdujo la moxidectina al mercado, antihelmíntico que demuestra una amplia actividad contra la mayoría de los parásitos nemátodos de animales. En equinos, moxidectina posee una elevada y amplia eficacia contra nemátodos gastrointestinales. Sin embargo, se describe que moxidectina es ineficaz contra larvas de tercer estado de *Gasterophilus intestinalis*, en cambio, presenta una mayor actividad que ivermectina contra larvas enquistadas de cyatostomidos (Rubilar *et al.*, 2001).

Las propiedades físico-químicas de Moxidectina incluyen un alto peso molecular y una alta lipofilidad, almacenándose principalmente en las grasas, lo que resulta en un mayor tiempo de residencia en el organismo, como ha sido demostrado en bovinos y en equinos. La principal vía de excreción de estos fármacos la presenta la vía biliar, desde donde son secretadas hacia el intestino y eliminados bajo su forma activa a través de las heces (Pérez *et al.*, 2001).

2.5 Toxicidad y efectos adversos.

La toxicidad de las avermectinas y milbemicinas sobre invertebrados puede estar asociada con su distribución farmacocinética. La ivermectina se distribuye pobremente hacia el cerebro de especies mamíferas. Además en mamíferos no han sido descubierto los canales de glutamato-cloruro, pudiendo ser esto otra razón para la selectividad de estas drogas antihelmínticos (McKeller y Benchaoui., 1996).

Una de las mayores diferencias entre invertebrados y mamíferos es que en los mamíferos los nervios mediados por GABA sólo existen en el sistema nervioso central, mientras que en muchos invertebrados nervios periféricos semejantes regulan los músculos. Por lo tanto, como la ivermectina actúa sobre nervios mediados por GABA, muestra un amplio margen de seguridad en mamíferos porque no atraviesa la barrera hematoencefálica (Campbell *et al.*, 1983).

En general la ivermectina es una droga bastante segura sobre todo en rumiantes donde presenta un amplio margen de seguridad. En cambio en monogástricos como caballos y perros se han descrito cuadros de intoxicación por sobredosis con depresión, ataxia, ceguera y síntomas generales derivados de la acción depresora de la estimulación de los receptores de GABA en el SNC (Pérez, 2004). En el caballo, al administrar ivermectina, se observan signos tóxicos al aumentar la dosis a 3 y 12mg/Kg, es decir, 60 veces la dosis recomendada (Pérez, 2004).

A dosis oral de 1,200 ug/Kg, no se presentan reacciones adversas pero si presentaban ataxia, depresión y alteración de la visión, a dosis de 2,000 ug/Kg. tampoco se evidencia efectos adversos en el desarrollo de un embrión durante la preñez. Yeguas a las cuales se les administró una dosis de 600 ug/Kg vía oral con 2 semanas de intervalo en la preñez temprana y 2 meses de intervalo durante los últimos dos trimestres tuvieron un parto y cría normales (Bennett, 1986). Entre los efectos adversos más destacados, se han descrito algunos casos de miositis clostridial asociados a la administración de ivermectina por vía intramuscular (Pérez, 2004).

2.6 Impacto ambiental.

La toxicidad de las avermectinas contra los artrópodos beneficiosos para el ecosistema ha sido reportada en USA, Inglaterra, Dinamarca y Australia (Herd *et al.*, 1993). De los antihelmínticos disponibles y actualmente usados, son las ivermectinas/milbemicinas las que probablemente ejercen más efectos negativos sobre el medio ambiente, especialmente en las poblaciones de insectos benéficos asociados al estiércol, principalmente en sus formas larvarias.

Se ha demostrado que algunos dípteros son particularmente sensibles a efectos residuales en las heces de estos antiparasitarios en rumiantes, observándose desde mortalidad larval hasta el desarrollo de anomalías en los estados adultos, lo cual afecta el ecosistema de las praderas al impedirse la degradación normal de las fecas (Márquez, 2003).

2.7 Antecedentes de trabajos realizados en diversos países sobre caballos y otras especies.

Steel J.W. Farmacocinética y metabolismo de Avermectinas en el ganado. Vet Parasitol. En 1993 Jun; 48 (1-4):45-57. de la división de Sanidad Animal, Laboratorio de McMaster, Glebe, NSW, Australia.

Realizo un estudio sobre La cinética de avermectina disposición y el metabolismo en el ganado de rumiantes y los caballos son revisados con especial énfasis en la

influencia de la ruta de la administración y la formulación de la persistencia de residuos en los tejidos y en la excreción de las heces. Porque la información no está a disposición del público en otros compuestos de esta clase actualmente en desarrollo (por ejemplo, moxidectina, doramectina), sólo la ivermectina se considera. La vida media biológica de la ivermectina en el plasma es similar en el ganado bovino y ovino, pero a causa de un mayor volumen de distribución, el aclaramiento plasmático es más rápido en el ganado ovino. Sin embargo, la inyección subcutánea de la formulación de ivermectina plasma prolonga el tiempo de residencia y la persistencia de residuos de medicamentos especialmente en el hígado y la grasa. El aumento del contenido en disolventes orgánicos subcutánea de formulaciones frena la liberación de la droga desde el lugar de la inyección y, por tanto, prolonga su presencia en el torrente sanguíneo. Debido a que la ivermectina y sus metabolitos son excretados principalmente en la bilis, los residuos siguen apareciendo en las heces de duración tras la inyección subcutánea después de la dosificación oral acuosa basada en formulaciones inyectables en el ganado bovino, por tanto, reducen los efectos de la ivermectina sobre el tratamiento de estiércol. El enmascaramiento de Avermectinas digiere las partículas durante el tránsito intestinal y esto hace que exista en menor biodisponibilidad la droga y contribuir en menor grado en los residuos fecales. La investigación ulterior sobre la formulación de estrategias y la dosis se propone para aumentar la biodisponibilidad en el sitio gastrointestinal de acción a fin de que tanto la tasa de dosis y residuos fecales puede reducirse.

Imperiale F, Lifschitz A, J Sallovitz, Virkel G, Lanusse C. en el 2004 del Laboratorio de Farmacología, Núcleo FISFARVET, Departamento de fisiopatología, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires, realizan un estudio Comparando el agotamiento de la ivermectina y moxidectina en residuos de la leche en productos lácteos de ovinos y oral después de la administración subcutánea. Y en su escrito nos dicen que la Ivermectina (GIV) y moxidectina (MXD) son de amplio espectro endectocides pertenecientes a la avermectina / milbemycin clase de fármacos antiparasitarios no aprobado para su uso en los productos lácteos de ovino. Sin embargo, estos compuestos se utilizan

ampliamente extra-etiqueta para el control de endo y ecto-parásitos en ovejas lecheras en lactancia. Efectos de la vía de administración sobre el plan de GIV y MXD excreción en la leche se caracteriza comparativamente en ovejas lecheras en lactancia. La relación entre la leche y el plasma después de la cinética de eliminación subcutánea (sc) y la administración oral de 200 microg / kg de peso corporal también fue evaluado. GIV MXD y perfiles de concentración se midieron en la leche y plasma mediante HPLC una metodología basada en. MXD GIV y se distribuye ampliamente desde el torrente sanguíneo a la glándula mamaria y grandes cantidades, sobre todo para MXD, se excreta en la leche. Concentraciones residuales de la GIV se recuperaron en la leche hasta 11 d (tratamiento oral) o 25 d (sc tratamiento) después del tratamiento. Sin embargo, las altas concentraciones de MXD se han detectado en la leche entre 1 h y 35 días después de su exposición oral y la administración subcutánea. MXD concentraciones tan altas como 3,77 ng / ml (oral) y 30,3 ng / ml (sc) se midieron en la leche en los 35 días después de la administración. MXD una mayor excreción en la leche, en comparación con la de GIV, se obtuvo para ambas vías de administración. Una extensa plasma a la leche patrón de distribución se observó, siendo el área bajo la concentración-tiempo de la curva de MXD obtenidos en la leche hasta 14 veces más alto que el medido en el torrente sanguíneo. El total de la fracción de la dosis administrada se excreta en la leche para MXD fue significativamente mayor que la de GIV, que está de acuerdo con la conocida mayor MXD lipofilia. La larga persistencia de la leche residual concentraciones de MXD y GIV en ovejas lecheras en lactancia debe considerarse seriamente antes de su extra-etiqueta se recomienda el uso. *J Dairy Res.* 2004 Nov; 71 (4):427-33.

Gokbulut C, Nolan A M, McKellar QA. En el 2001 de la División de Farmacología Veterinaria de la Universidad de Glasgow, Reino Unido. En su estudio. Farmacocinética plasmática y la excreción fecal de la ivermectina, y doramectina moxidectina después de la administración oral en caballos. Se llevó a cabo para investigar si la farmacocinética de Avermectinas milbemycin podría tener eficacia en el caballo. El Avermectinas, la ivermectina (GIV) y doramectina (DRM), y la milbemycin, moxidectina (MXD), cada uno se administra por vía oral a los caballos a 200 microg / kg bwt.

Trastornos de la sangre y las muestras fecales fueron recogidos en momentos determinados de más de 80 días (197 días para MXD) y 30 días, respectivamente, y farmacocinética plasmática y la excreción fecal determinado. Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) (GIV: 21,4 ng / ml; DRM: 21,3 ng / ml; MXD: 30.1 ng / ml) se obtuvieron en (T_{max}) 7,9 h (GIV), 8 h (DRM) y 7,9 h (MXD). El área bajo la curva concentración tiempo (AUC), de MXD (92,8 ng x día / ml) fue significativamente mayor que el de GIV (46,1 ng x día / ml), pero no de DRM (53,3 ng x día / ml) y medio de residencia tiempo de MXD (17,5 días) fue significativamente más larga que la de cualquiera de avermectina, mientras que la de los DRM (3 días) fue significativamente más larga que la de la GIV (2:3 días). El más alto (el peso en seco) las concentraciones fecales (GIV: 19.5 microg / g; DRM: 20,5 microg / g; MXD: 16,6 microg / g) fueron detectados a las 24 h para todas las moléculas de cada compuesto y se ha detectado (> o = 0,05 microg / g) en las heces entre las 8 h y 8 días después de la administración. El Avermectinas milbemycin y con residencia ya veces puede haber ampliado la actividad profiláctica en los caballos y puede ser más eficaz contra los nuevos y maduros cyathostomas durante la terapia. Esto dependerá de la potencia relativa de los medicamentos y debe ser confirmado en estudios de eficacia. *Equinos Vet J.* 2001 Sep; 33 (5):494-8.

Gokbulut C, y Boyacioglu M, Karademir U. del Departamento de Farmacología y Toxicología de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad de Adnan Menderes, Isikli Koyu, Aydin, Turquía. Administran Ivermectina (GIV-Eqvalan pasta, 1,87%) y doramectina (DRM-Dectomax 1%) las cuales fueron administradas por vía oral a los burros a 200 microg/kg (-1) corporal. Muestras de la sangre y las muestras fecales fueron recogidas en momentos determinados de más de 30 días y farmacocinética plasmática y la excreción fecal fueron determinadas. Las concentraciones plasmáticas máximas (C (max)) de la GIV (23,6 ng/ml (-1)) y DRM (33,9 ng/ml (-1)) se obtuvieron en (t (max)) 19,2 y 24, respectivamente. El área bajo la curva de concentración (AUC) de DRM (228,9 ngday/ml (-1)) fue significativamente mayor que el de GIV (119,3 ngday/ml (-1)) y tiempo medio de residencia (MRT) fue de 6,5 días para GIV y 9,1 días para DRM. El más alto (el peso en seco) las concentraciones fecales (9,33 microg (-1) – GIV, 12.12 microg (-1) - DRM) se

detectaron en 55,9 y 48,0 h, respectivamente, y cada compuesto se ha detectado (0,05 microgg (-1)) en heces entre 11h y 9 días después de la administración oral en burros. *Res Vet Sci. 2005 Dic; 79 (3):233-8.*

Amanda Chávez V, Gina Casas V, y Eva Casas A. del Lab. Microbiología y Parasitología Sección Parasitología, F.M.V. – U.N.M.S.M. En el 2006 realizaron un estudio de Evaluación de la eficacia de un antiparasitario en solución conteniendo Triclabendazole, Ivermectina y Fenbendazole (Triverfen), para el control de la nematodiasis gastrointestinal en equinos de equitación, durante un período de 35 días post tratamiento. El estudio se realizó en la Escuela de Equitación del Ejército de La Molina, Departamento de Lima-Perú, ubicada a una altura aproximada de 500 msnm., entre los meses de mayo a junio del 2006. Se seleccionaron 40 equinos, cuyas edades en promedio fueron de 5 años, naturalmente infectados con endoparásitos como: *Strongylus sp.*, *Parascaris equorum* y *Taenia sp.*, y con cargas parasitarias de huevos Tipo Strongylus mayores de 200 HPG. Los equinos, fueron distribuidos equitativamente, según su carga parasitaria, en dos grupos, un control (no tratado), y otro grupo tratado con **Triverfen® 22.2** (triclabendazole 12gr., ivermectina 0.2gr., fenbendazole 10g. y excipientes c.s.p.100ml.), por vía oral, a dosis de 1ml. por cada 10 Kg. de peso. Todos los animales permanecieron juntos durante el tiempo que duró el experimento. Los resultados evidenciaron que **Triverfen® 22.2**, por la vía oral mostró una eficacia del 100% contra tenias, durante todo el tiempo que duró el estudio, mientras que la eficacia contra nematodos, durante los días 7 y 35 post tratamiento, varió desde 100 a 90.9%, respectivamente. No se observaron reacciones adversas al realizar la dosificación oral en los equinos. Los resultados del presente estudio indican que el **Triverfen® 22.2** fue efectivo contra nematodos gastrointestinales y altamente efectiva contra tenias en equinos, durante los 35 días que duró la evaluación.

Pérez R, Cabezas I, Sutra JF, Galtier P, Alvinerie M. del Laboratorio de Farmacología, Facultad Medicina Veterinaria, Universidad de Concepción, Chile. En el 2001. Realizaron un estudio para evaluar y comparar la excreción fecal de moxidectina y la ivermectina en caballos después de la administración oral de preparados comercialmente disponibles.

Diez adultos clínicamente sanos caballos, con un peso de 390-446 kg de peso corporal (pc), fueron asignados a dos grupos experimentales. Grupo I fue tratado con un gel oral de formulación de moxidectina en el fabricante de la dosis terapéutica recomendada de 0,4 mg / kg de peso corporal Grupo II fue tratado con una pasta de formulación oral de la ivermectina a la dosis recomendada de 0,2 mg / kg de peso corporal Muestras fecales se recogieron en diferentes momentos entre el 1 y 75 días post-tratamiento. Después de la extracción de drogas fecal y derivados, las muestras fueron analizadas por cromatografía líquida de alta eficacia mediante detección por fluorescencia y un análisis computarizado de la cinética. Para ambos fármacos el máximo nivel de concentración se alcanzó a 2,5 días después de la administración. La ivermectina grupos de tratamiento "sigue siendo las concentraciones fecales por encima del nivel detectable durante 40 días (0.6 + / - 0,3 ng / g), mientras que el grupo de tratamiento moxidectina se mantuvo por encima del nivel detectable de 75 días (4.3 + / - 2,8 ng / g). Ivermectina presentan una tasa de eliminación más rápida de moxidectina, alcanzando el 90% del total de la droga se excreta en las heces en cuatro días post-tratamiento, mientras que moxidectina alcanzado niveles similares en ocho días post-tratamiento. No se observaron diferencias significativas para los valores máximos de concentración fecal entre ambos grupos de caballos, demostrando patrones similares de transferencia de drogas de plasma para el tracto gastrointestinal. Los resultados demuestran niveles más altos de dosis de moxidectina en concentración plasmática y la excreción más prolongada y la secreción intestinal en relación a la ivermectina. Esto sugiere un mayor grado de metabolización de moxidectina en el caballo.

2.8 Resistencia a los antihelmínticos.

Se define la resistencia de los helmintos como un aumento significativo en la capacidad de los vermes de tolerar dosis de fármacos que normalmente son letales (Booth y McDonald,1987).

Los parásitos con cepas resistentes a antihelmínticos se han detectado principalmente en parásitos de ovejas, aunque también algunos grandes estróngilos (*Strongylus vulgaris* y *S. edentatus*) y varios géneros de pequeños 'estróngilos' equinos han desarrollado resistencia a la fenotiazina y más resistencia a los benzimidazoles. Actualmente, no ha habido informes de cepas de parásitos equinos que sean resistentes al pirantel o morantel, la piperazina u órgano fosforados (diclorvos, triclorfón, halaxón). Sólo hay una descripción de resistencia de parásitos en el ganado vacuno. Sin embargo, la intensidad con la que el levamisol y los benzimidazoles se están usando en el ganado vacuno, sugiere el establecimiento final de cepas resistentes de parásitos en ovinos. (Booth y McDonald, 1987).

Algunos estudios reportaron que nemátodos resistentes a ivermectina y abamectinas fueron susceptible a moxidectina, pero en dosis de tres veces a la indicada por lo tanto el grado de resistencia entre ivermectina y moxidectina puede ser aparente (Adams, 2001).

Para evitar el problema de resistencia de los antihelmínticos se sugieren algunas medidas que se deben aplicar, tales como:

1. Tratamientos infrecuentes: cada vez que se trata a un animal, se está seleccionando a los parásitos que son resistentes a la droga; cuanto menos tratamientos se efectúen, menor será la selección para resistencia.
2. Alta eficiencia y dosis apropiada: El uso de drogas poco eficientes o de dosis inferiores a las óptimas, deja una población cada vez mayor de parásitos resistentes para contribuir con su genoma a las futuras generaciones.
3. Alternación de diferentes parasiticidas: como los antiparasitarios a menudo despiertan resistencia a familias de drogas o fármacos, es necesario alternar drogas con diferentes mecanismos de acción.
4. Manejo de los potreros: Alrededor de un 5% de los parásitos está dentro de los animales y el otro 95% está en los pastos, por lo que se recomienda tratar a los animales y moverlos a potreros libres de parásitos para disminuir la contaminación de las praderas.

5. Vigilancia de los animales propios e introducidos: con excepción de los artrópodos, los parásitos tienen escasa movilidad propia, las poblaciones resistentes se introducen en la granja misma o se adquieren con animales introducidos (Barriga, 2002).

III MATERIALES Y METODOS.

Materiales

3.1 Ubicación del estudio

El estudio se realizó en diversos sitios de la Comarca Lagunera, comprendiendo municipios de Torreón Coahuila, así como de Cd. Lerdo Durango, región del país, en donde geográficamente corresponde La **Comarca Lagunera**, siendo esta la novena área metropolitana de México.

La Comarca Lagunera, región mexicana ubicada en el centro-norte de México, está conformada por parte de los Estados de Coahuila y Durango, y debe su nombre a las anteriormente existentes trece lagunas en el área, entre las que estaba la Laguna de Mayrán, la más grande de Latinoamérica, que se formaban alimentados por dos ríos: el Nazas y el Aguanaval, hasta antes de la construcción de las presas Lázaro Cárdenas y Francisco Zarco, que en la actualidad regulan su afluente y por lo que las lagunas han desaparecido.

Población Urbana: 912,822. **Rural:** 336,620 **Total:** 1,249,442.

Altitud 1,120 metros (3,674 pies) Latitud 24° 22' Norte Longitud 102° 22' Oeste

Extensión 44,887 km² (17,330 mi²)

Huso horario (UTC) –6 GMT (Tiempo del Centro)

Fuentes: INEGI



Figura 3. Localización de la Comarca Lagunera en México.

La Laguna, como comúnmente es conocida ésta próspera región, está integrada por 16 municipios, 11 del Estado de Durango y 5 del Estado de Coahuila:

Comarca Lagunera de Coahuila:

1. Torreón
2. Matamoros
3. San Pedro de las Colonias
4. Francisco I. Madero
5. Viesca

Comarca Lagunera de Durango:

1. Gómez Palacio
2. Lerdo
3. Tlahualilo de Zaragoza
4. Mapimí
5. San Pedro del Gallo
6. San Luis del Cordero
7. Rodeo
8. Nazas
9. Cuencamé de Ceniceros
10. General Simón Bolívar
11. San Juan de Guadalupe

3.2 Animales.

Para este estudio se utilizaron 49 equinos de ambos sexos, con edades entre 3 y 15 años, naturalmente infectados con nemátodos gastrointestinales. Los 49 equinos utilizados se dividieron en 7 grupos de 7 animales cada uno, los que se distribuyeron según su carga parasitaria en los diferentes grupos de prueba, y su tratamiento como se presentan a continuación en la tabla 1.

Tabla 1. Grupos de prueba, vía de administración y presentación utilizados

Grupos de prueba	Vía de administración	Presentación utilizada
I. Control.	Placebo VIT. ABCE	Placebo VIT. ABC.
II. Ivermectina IM	10 ml. (500kg-pv) en la tabla del cuello	Ivermectina al 1% s. i
III. Ivermectina Oral	10 ml. (500 Kg-pv)	Ivermectina al 1%,s.o.
IV. Doramectina IM,	10 ml. (500 kgs.) en la tabla del cuello.	Doramectina al 1%, s. i
V. Doramectina Oral	10 ml. (500 Kg.-pv)	Doramectina al 1%,s.o.
VI. Moxidectina IM	10 ml. (500 Kgs.) en la tabla del cuello	Moxidectina al 1 %,s.i.
VII. Moxidectina Oral	10 ml. (500 Kg-pv)	Moxidectina al 1 %,s.o.

3.3 Material farmacológico.

Se aplicaron los tres antiparasitarios vía oral e intramuscular a los diferentes grupos de prueba. La dosis única administrada fue considerada según un promedio de peso de los caballos de 500 Kg (Dosis práctica 2 ml, cada 100 Kg) ivermectina al 1%. Presentación de 500 ml, solución inyectable. Dosis práctica 1 ml cada 50 Kg,

dosis terapéutica utilizada en el estudio 0,2 mg/Kg, administrada vía intramuscular y oral. Dectomax: doramectina al 1%. , presentación de 500 ml, solución inyectable. Dosis práctica 1 ml cada 50 Kg, dosis terapéutica utilizada en el estudio 0,2 mg/Kg, administrada vía intramuscular y oral. Moxidectina al 1%. Laboratorio, presentación de 500 ml, solución estéril inyectable. Dosis práctica de 1 ml por 50 Kg, dosis terapéutica utilizada en el estudio 0,4 mg/Kg, administrada vía intramuscular y oral.

3.4 Metodología.

Recolección de muestras. Se obtuvo muestras de heces desde el recto de los 49 equinos. Todos los animales pertenecían al mismo criadero, por lo cual al momento del estudio, estaban sometidos al mismo manejo y en condiciones de pastoreo, naturalmente infectados.

Frecuencia de muestreo. Los tiempos de recolección de muestras correspondieron a un muestreo previo al tratamiento luego el día 7; 21; 35; 49; 63; 91; hasta el día 126 post tratamiento.

Procesamiento de muestras. Las muestras tomadas se identificaron con el nombre del animal y fecha de recolección y fueron transportadas al Laboratorio de Parasitología de la Universidad Autónoma Agraria “Antonio. Narro” Unidad Laguna, con sede en la ciudad de Torreón, Coahuila. El recuento coproparasitario se realizó mediante la técnica de Mc Master para medir cuantitativamente los huevos de nemátodos tipo estróngilos. En equinos, 500 hpg sugieren una infección leve, 800 a 1000 hpg una infección moderada y 1500 a 2000 una infección seria (Soulsby, 1986).

Análisis estadístico. La evaluación de la eficacia de los antihelmínticos se midió mediante el recuento fecal previo y posterior al tratamiento en los diferentes grupos de prueba y se compararon con el recuento obtenido con el grupo control sin tratamiento. Para cada grupo se determinó la media geométrica del recuento fecal de huevos en cada uno de los periodos de muestreo considerados en el estudio. El nivel de eficacia se expresó en porcentaje y se calculó utilizando la fórmula descrita por Vercruyse et al. (1997), donde:

$$\% \text{ Eficacia} = \frac{\text{m.g.c} - \text{m.g.t}}{\text{m.g.c}} \times 100$$

IV RESULTADOS

Los resultados fueron analizados según el test de comparaciones múltiples de Tukey con un nivel de probabilidad $P < 0.05$, para establecer diferencias significativas entre los tratamientos y vías de administración.

Al inicio del estudio, los recuentos promedios de huevos en las heces (hpg), en los diferentes grupos fueron similares, de 857 hpg para el grupo control, 857, 871, 857, 864, 857 y 864 hpg para los grupos tratados con Ivermectina Oral, Ivermectina Intramuscular, Doramectina oral, Doramectina Intramuscular, Moxidectina oral y Moxidectina Intramuscular, respectivamente. Luego de aplicado los tratamientos se presentaron diferencias en los recuentos, lo que se muestra en la tabla 2, a través de los promedios de los recuentos en los diferentes tiempos del estudio.

Tabla 2. Recuentos promedios de huevo tipo *Strongylus* por gramo de heces (hpg) en caballos controles y tratados con Ivermectina (IVM), Doramectina (DRM) y Moxidectina (MXD) intramuscular y oral en diferentes tiempos

Tiempo Días	Control hpg (X)	IVM Oral hpg (X)	IVM IM hpg (X)	DRM Oral hpg (X)	DRM IM hpg (X)	MXD Oral hpg (X)	MXD IM hpg (X)
0	857	857	871	857	864	857	864
7	1143	0	0	0	0	0	0
21	171	0	0	14	14	0	0
35	1279	7	14	14	21	0	0
49	1107	21	57	36	43	7	0
63	986	21	136	86	100	7	14
91	871	164	250	214	436	36	171
126	900	264	379	386	571	129	93

Al analizar estadísticamente el nivel de significancia entre los promedios de hpg del grupo control y los tratados, se presentaron diferencias significativas ($p < 0.05$) desde el día 7, hasta el término del estudio, día 126 post tratamiento.

El día 7, se observó una reducción significativa ($p < 0.05$) en los recuentos promedios de los grupos que recibieron tratamiento respecto al grupo control, como

se muestra en la tabla 2 y figura 3, con valores para todos los grupos tratados de 0 hpg. El día 21 post-tratamiento los grupos tratados con Ivermectina oral, Ivermectina Intramuscular, Moxidectina oral y Moxidectina intramuscular siguen con un recuento de 0 hpg a diferencia de Doramectina oral y Doramectina intramuscular que ya aparecen con huevos en las heces (14 hpg).

Desde el día 35 hasta el final del estudio tanto Ivermectina oral, Ivermectina intramuscular, Doramectina oral y Doramectina intramuscular presentan huevos en las heces aumentando progresivamente su hpg llegando a un promedio de 264, 379, 386 y 571 para cada grupo, respectivamente.

El grupo tratado con Moxidectina el día 35 siguió presentando recuentos negativos, desde el día 63 ambos grupos tratados con moxidectina tanto oral como intramuscular empezaron a presentar huevos en las heces hasta llegar a un promedio de 129 hpg para el grupo tratado con Moxidectina oral y 93 hpg para el grupo tratado con Moxidectina Intramuscular a los 126 días. Sin embargo, entre los grupos tratados no se presentaron diferencias significativas ($p < 0.05$) pero si una marcada tendencia a la reducción de huevos en el grupo de Moxidectina administrada vía Intramuscular teniendo un promedio de 21.43 hpg versus 24.49, 68.37, 108.16, 119.39 y 169.39 para Moxidectina oral, Ivermectina oral, Doramectina oral, Ivermectina Intramuscular y Doramectina intramuscular, respectivamente, lo que implicaría un efecto eficaz en la reducción de huevos.

Para normalizar los resultados y calcular la eficacia de los antihelmínticos usados en este estudio, los resultados obtenidos se expresaron en base a su logaritmo natural $\ln(x + 1)$, obteniéndose los promedios que se presentan en la figura 4, donde se observa claramente las diferencias y semejanzas de los recuentos entre los grupos tratados en los diferentes tiempos de estudio.

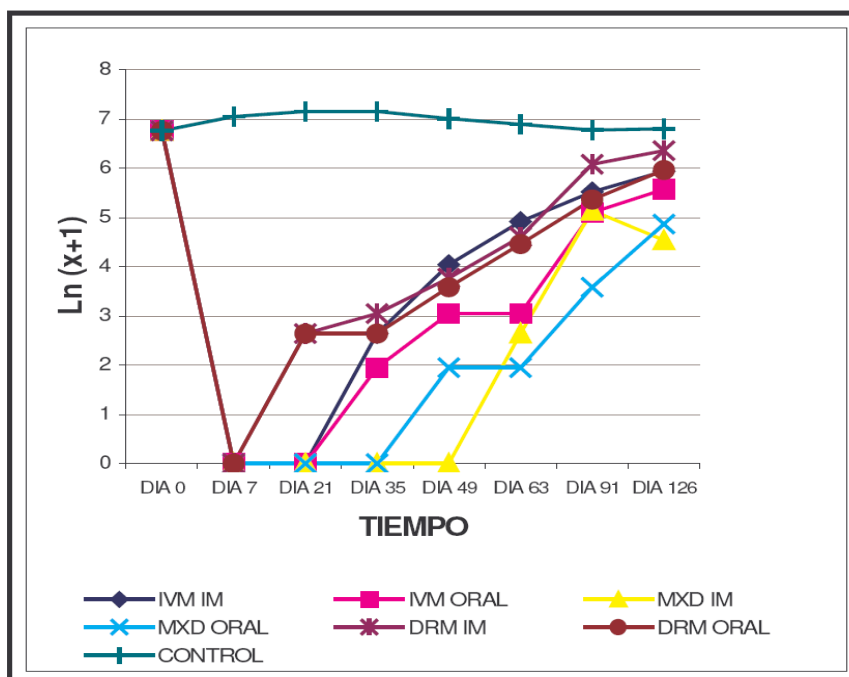


Figura 4. Recuentos promedios de huevos expresados en su logaritmo natural $\ln(X + 1)$ en los grupos control Ivermectina oral, Ivermectina intramuscular, Doramectina oral, Doramectina intramuscular, Moxidectina oral y Moxidectina intramuscular a los distintos tiempos de muestreo.

Con respecto a la eficacia de los diferentes tratamientos, mostrados en la tabla 3 y figura 5, se observa que hay diferencias en las eficacias entre los diferentes grupos. Para todos los grupos tratados solo al día 7 post tratamiento se observó una eficacia del 100%, y al día 21 de estudio los grupos de Doramectina intramuscular y oral presentaron una eficacia del 99,7% mientras el resto de los grupos siguió manteniendo un 100% de eficacia.

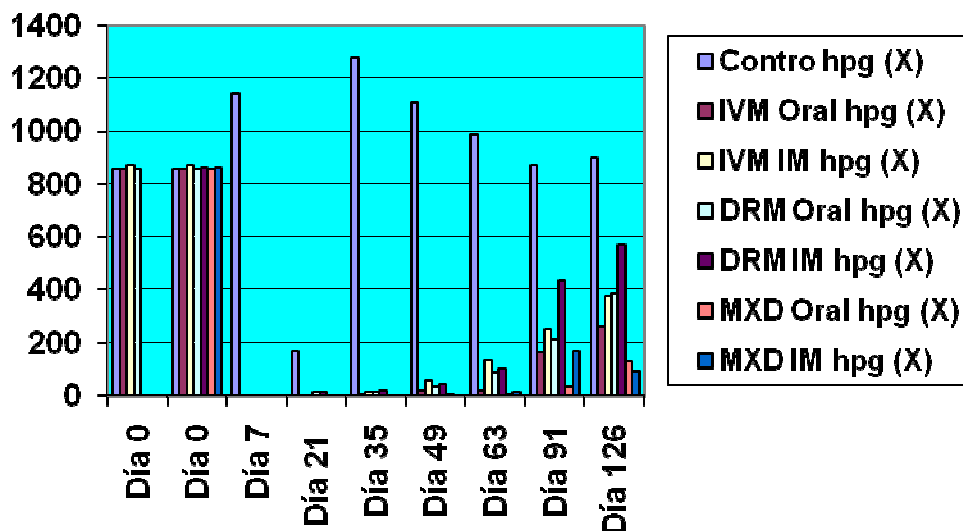
El día 35 post tratamiento solo los grupos tratados con Moxidectina presentaron una eficacia del 100% mientras los grupos tratados con Ivermectina y Doramectina empezaron a bajar paulatinamente su eficacia. Para el día 49 sólo el grupo tratado con Moxidectina intramuscular presentó una eficacia del 100% mientras el resto de los grupos seguían bajando su eficacia llegando al día 91 con 88.5, 91.9, 87.6 y 98.5 para Ivermectina oral, Ivermectina intramuscular, Doramectina intramuscular y Moxidectina oral.

El ultimo día de estudio Ivermectina oral (62,2%), Ivermectina intramuscular (57,06%), Doramectina oral (79,8%) y Doramectina intramuscular (30,06%) bajaron notoriamente su eficacia mientras los grupos de Moxidectina oral (95,4%) y Moxidectina intramuscular (93,2%) seguían mostrando una alta eficacia.

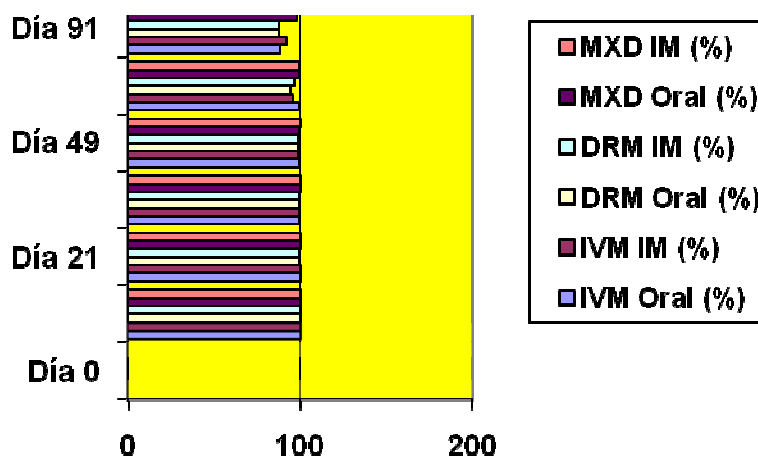
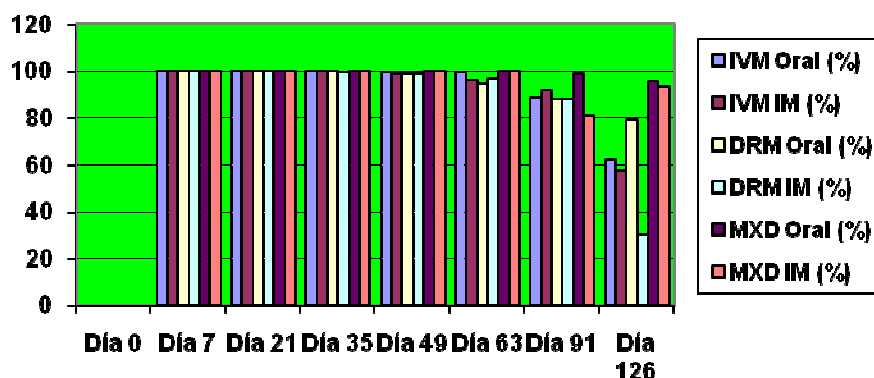
Tabla 3. Porcentaje de eficacia (%) de Ivermectina, Doramectina y Moxidectina administradas vía intramuscular y oral en los distintos muestreos

Tiempo Días	IVM Oral %	IVM IM %	DRM Oral %	DRM IM %	MXD Oral %	MXD IM %
0	-	-	-	-	-	-
7	100	100	100	100	100	100
21	100	100	99.7	99.7	100	100
35	99.8	99.7	99.7	99.5	100	100
49	99.4	98.6	98.9	98.8	99.8	100
63	99.4	95.8	94.4	96.3	99.7	99.6
91	88.5	91.9	87.6	87.6	98.5	80.6
126	62.2	57.06	79.08	30.06	95.4	93.2

Gráficas de la tabla 2



Gráficas de la tabla 3.



El día 35 post tratamiento solo los grupos tratados con Moxidectina presentaron una eficacia del 100% mientras los grupos tratados con Ivermectina y Doramectina empezaron a bajar paulatinamente su eficacia. Para el día 49 sólo el grupo tratado con Moxidectina intramuscular presentó una eficacia del 100% mientras el resto de los grupos seguían bajando su eficacia llegando al día 91 con 88.5, 91.9, 87.6 y 98.5 para Ivermectina oral, Ivermectina intramuscular, Doramectina intramuscular y Moxidectina oral.

El último día de estudio Ivermectina oral (62,2%), Ivermectina intramuscular (57,06%), Doramectina oral (79,8%) y Doramectina intramuscular (30,06%) bajaron

notoriamente su eficacia mientras los grupos de Moxidectina oral (95,4%) y Moxidectina intramuscular (93,2%) seguían mostrando una alta eficacia.

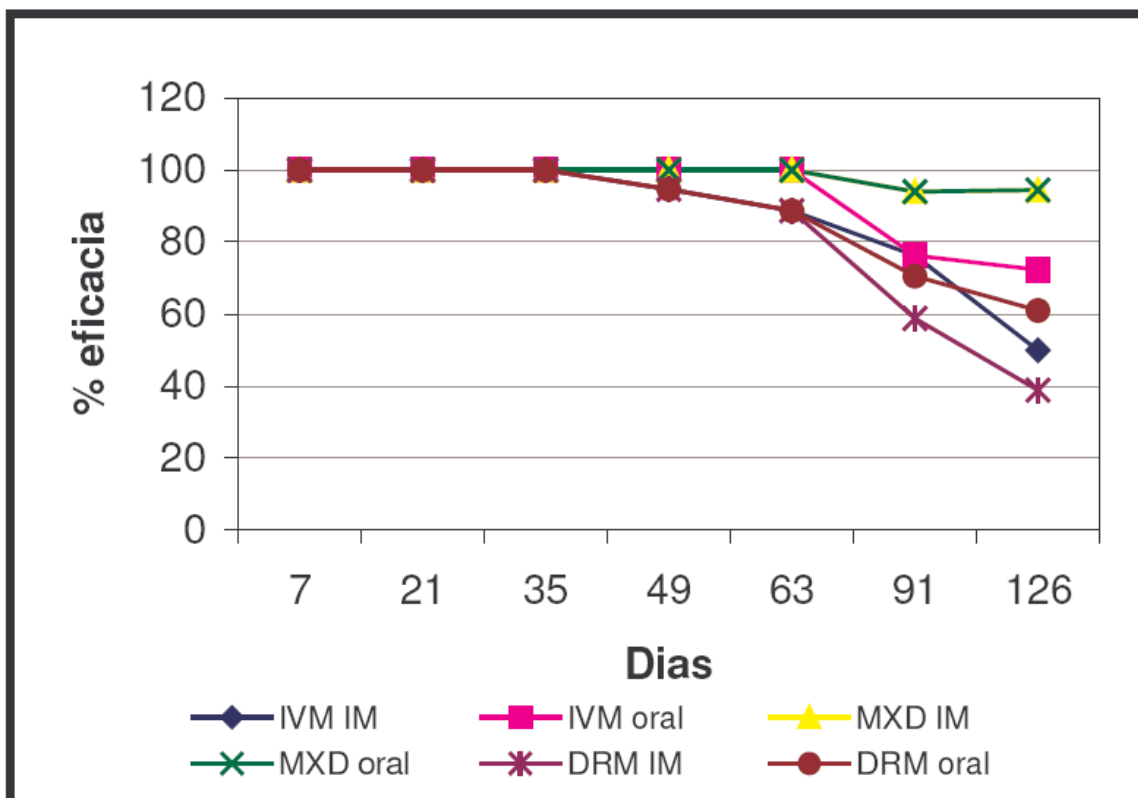


FIGURA 5. Curva de eficacia de Ivermectina, Doramectina y Moxidectina administradas vía oral e intramuscular en los distintos tiempos de muestreo de los diferentes antihelmínticos utilizados.

Si comparamos la persistencia de estos antihelmínticos, Moxidectina administrada vía intramuscular y oral fue la de mayor duración en el tiempo del efecto antihelmíntico sobre nemátodos gastrointestinales del caballo obteniendo un recuento promedio de 93 y 129 hpg respectivamente comparados con IVM oral 8264), IVM IM (379), DRM oral (386) y DRM IM (571) hpg para cada grupo en estudio a los 126 días post tratamiento. Durante todo el tiempo de estudio no se observó reacciones adversas a los tratamientos aplicados.

V DISCUSIÓN

En este estudio se evaluó la eficacia de tres antihelmínticos administrados vía oral e intramuscular que de acuerdo a los resultados obtenidos se puede concluir que son efectivos en la eliminación y reducción de huevos tipo estróngilos en caballos, reduciendo significativamente los recuentos de huevos de los grupos tratados comparados con el grupo control, mostrando un buen efecto, con algunas diferencias en su eficacia y en la persistencia de su efecto antihelmíntico.

La dosis utilizada fue la recomendada para su uso terapéutico en esta especie (Campbell *et al.*, 1983; Di Pietro *et al.*, 1993; Egerton *et al.*, 1981; Littlewood *et al.*, 1995). La vía de administración de los antihelmínticos no fue importante en la reducción de huevos en las heces ya que no se mostró estadísticamente una diferencia entre los antihelmínticos utilizados tanto intramuscular como oral. Para Ivermectina administrada vía oral, la eficacia entre los días 7 y 21 post-tratamiento fue de 100% en este estudio, en cambio Raizman (1997) obtuvo una eficacia del 100% entre los días 7 y 63 post-tratamiento. Yazminski *et al.* (1982), A los 3 días después de aplicado Ivermectina inyectable y en pasta, a la necropsia obtuvo un 100% de eficacia frente a parásitos como: *S. vulgaris* (intestinal), *S. edentatus*, L2 y L3 de *Gasterophilus nasalis* y *G. intestinalis* y sobre pequeños estróngilos, al igual que estudios realizados por Klei (1990 y 1993) donde Ivermectina presenta una alta eficacia sobre grandes y pequeños estróngilos. Villegas (2003) realizó otro estudio similar donde ivermectina intramuscular, obtuvo 100% de eficacia entre los días 10 y 40 post-tratamiento y disminuyó a 84,1% el día 175 post-tratamiento. Todo esto concuerda con la eficacia obtenida en estudios realizados por Craig y Kunde (1981) y Di Pietro *et al.* (1988), donde ivermectina es eficaz en un 99% sobre grandes y pequeños estróngilos.

Para Ivermectina administrada Intramuscular presentó una eficacia de 100% durante los días 7 y 21 post-tratamiento disminuyendo su eficacia hasta 57% el día 126, lo que se podría explicar por una menor disponibilidad y absorción con respecto a la vía oral, por la cual se logra una mayor concentración plasmática en condiciones de ayuno, por lo tanto una mejor biodisponibilidad del producto (Pérez *et al.*, 1999).

La aparición de recuentos de huevos positivos, se podría explicar por parásitos pertenecientes a pequeños estróngilos, que según Duncan (1976) tiene un periodo de entre 6-12 semanas, resultados que concuerdan con Rubilar *et al.* (2001) y Raizman (1997) en donde en un cultivo de larvas al día 63 post-tratamiento con Ivermectina, un 100% corresponde a pequeños estróngilos.

Para Doramectina tanto Intramuscular como oral la eficacia fue de 100 % el día 7, apareciendo recuentos positivos desde el día 21 hasta el 126 donde la eficacia fue de 79.8% para Doramectina oral y de 30.06% para Doramectina Intramuscular. La aparición de huevos podría explicarse por una menor actividad del fármaco sobre formas inmaduras de los parásitos, los cuales al alcanzar su madurez sexual, en las semanas subsiguientes, comenzarían con su postura (Salgado, 1998).

Al respecto, Raizman (1997) utilizó Doramectina Intramuscular y obtuvo una eficacia de 100% desde el día 7 hasta el día 42 post-tratamiento. En cambio Rubilar *et al.*(2001) administró Doramectina oral en caballos, obteniendo recuentos negativos de huevos desde los 6 días hasta los 60 días obteniéndose una mejor eficacia a través de la vía oral, lo que concuerda con este estudio, donde la eficacia de Doramectina oral fue mayor que la de Doramectina aplicada intramuscular.

Moxidectina presentó una eficacia de 100% entre los días 7 y 35 post-tratamiento administrado oral e intramuscular bajando a un 95.4% el día 126 para el grupo tratado oralmente y 93.2 % para el grupo tratado intramuscular.

La mayor eficacia y persistencia obtenida por los grupos tratados con moxidectina vía oral e intramuscular, como se observó en este estudio, comparada con los otros dos antihelmínticos se debe a sus propiedades farmacocinéticas que son diferentes producto de una mejor retención en los tejidos, logra una permanencia más prolongada con una eliminación más lenta, lo cual explicaría el efecto más prolongado de Moxidectina (Pérez *et al.*, 1999 y Taylor *et al.*, 1993). Aunque la dosis de moxidectina fue el doble que para Ivermectina y Doramectina, la farmacocinética de las avermectinas y milbemicinas siguen una cinética de

eliminación de primer orden, donde la cantidad de fármaco eliminada es proporcional a la concentración alcanzada, por lo que es probable que aunque la dosis de Ivermectina o Doramectina se aumente, la eficacia y persistencia de los antihelmínticos debería ser similar al logrado en este estudio (Pérez *et al.*, 1999)

Shoop *et al.* (1993) estudió en poblaciones resistentes a Ivermectina la eficacia de Moxidectina y concluyó que las poblaciones resistentes a Ivermectina también son resistentes a Moxidectina, por lo tanto esto sugiere que tienen un mecanismo de acción común. Por otra parte, la larga persistencia de Moxidectina en el caballo tendría una importancia práctica ya que reduciría el número de tratamientos y contribuiría a reducir la utilización de fármacos que pueden causar la aparición de resistencia de los parásitos (Taylor y Kenny, 1995). Además, Kieran (1994) realizó un estudio sobre poblaciones de parásitos resistentes a otros antihelmínticos como: *Haemonchus*, *Ostertagia* y *Trichostrongylus* en ovejas en las cuales moxidectina fue aplicada en una dosis de 0,2 mg/Kg., obteniéndose una efectiva reducción de estos parásitos, por lo cual Moxidectina es recomendada para un buen programa de desparasitación.

VI CONCLUSIONES

Los antihelmínticos utilizados fueron efectivos en el tratamiento sobre nematodos gastrointestinales en equinos de 3 a 15 años de edad, independiente de la vía de administración usada.

No se observó una diferencia significativa entre los grupos tratados con diferentes antihelmínticos, pero si se observó una tendencia a la disminución de hpg más marcada en el grupo tratado con Moxidectina intramuscular.

La persistencia de la actividad antihelmíntica de Moxidectina fue mayor que la de Ivermectina y Doramectina administrada por vía oral o intramuscular.

Clínicamente no se observaron efectos colaterales generales ni locales luego de la aplicación de los diferentes antihelmínticos utilizados.

VII LITERATURA CITADA

Adams, R. 2001. Veterinary pharmacology and therapeutics. Iowa State University Ames, Iowa. USA.

Barriga, O. 2002. Las enfermedades parasitarias de los animales domésticos en la América latina. Editorial Germinal. Santiago, Chile.

Bennett, D.G. 1986. Clinical pharmacology of ivermectin. J.A.V.M.A. 189 (1):100-103.

Blood, D.C, O.M. Radostits, J.H. Arundel y C.C. Gay. 1992. Medicina veterinaria. Vol. 2. (7ª ed.) Nueva Editorial Americana. México.

Boch, J., R. Supperer. 1988. Parasitología en medicina veterinaria. Editorial Hemisferio Sur. Buenos Aires, Argentina.

Bogan J.A., Q. A. McKeller. 1988. The pharmacodynamics of ivermectin in sheep and cattle. J. Vet. Pharmacol. Therap. 11: 260-268.

Booth, N.H., L.E McDonald. 1987. Farmacología y terapéutica veterinaria. Vol.2. Editorial Acribia. Zaragoza, España.

Campbell, W.C., M.H. Fisher, E.O. Stapley, G. Albers-Schonberg and T.A. Jacob. 1983. Ivermectin: A potent new Antiparasitic agent. Science. 221: 823-827.

Craig T.M., J.M. Kunde. 1981. Controlled evaluation of ivermectin in Shetland ponies. Am. J. Vet. Res. 42 (8): 1422-1424.

Chávez V.A., et al., 2006. Evaluación de la eficacia de un antiparasitario en solución conteniendo Triclabendazole, Ivermectina y Fenbendazole (Triverfen), para el control de la nematodiasis gastrointestinal en equinos. Lab. Microbiología y Parasitología Sección Parasitología, F.M.V. – U.N.M.S.M.

Di Pietro J.A., T.F. Lock. 1988. Evaluation of ivermectin for larvicidal effect in experimentally Induced *Parascaris equorum* infections. Am. J. Vet. Res. 49: 1983-1985.

Di Pietro J.A., K. E. Ewert and K.S. Todd. 1993. Ivermectin treatment of horses: effect on the distribution of laws and roughs in horses pastures. Vet. Parasitol. 42: 241-246. 26

Drudge, J.H., E.T. Lyons. 1966. Control of internal parasites of the horse. J.A.V.M.A. 148: 378- 383.

Duncan, J.L. 1976. The anthelmintic treatment of horses. Vet. Rec. 98: 233 235.

Egerton J. R., E.S. Brokken, D. Suhayda, C.H. Eary, J.W. Wooden and R.L. Kilgore. 1981. The antiparasitic activity of ivermectin in horses. Vet. Parasitol. 8: 83-89.
Escudero E, Carceles CM, Diaz MS, Sutra JF, Galtier P, Alvinerie M. Pharmacokinetics of moxidectin and doramectin in goats. Res Vet Sci. 1999 Oct; 67(2):177-81.

Ewert, K.M., J.A. Di Pietro, C.S. Danner and L.M. Lawrence. 1991. Ivermectin treatment of horses: Effect on proportion of faecal-fouled areas in pastures. *Vet. Rec.* 129: 140-141.

Forbes, A.B. 1993. A review of regional and temporal use of avermectinas in cattle and horses worldwide. *Vet. Parasitol.* 48: 19-28.

Georgi, J.R., M.E. Georgi. 1990. *Parasitology for veterinarians.* (5th. ed.) W.B. Saunders Company. Philadelphia. USA.

Goudie, A.C., N.A. Evans, K.A.F. Gration, B.F. Bishop, S.P. Gibson, K.S. Holdom, B. Kaye, S.R. Wicks, D. Lewis, A.J. Weatherley, C.I Bruce, A. Herbert and D.J.

Seymour. 1993. Doramectin a potent novel endectocide. *Vet. Parasitol.* 49: 5-15.

Gokbulut C, Nolan AM, McKellar QA. Plasma pharmacokinetics and faecal excretion of ivermectin, doramectin and moxidectin following oral administration in horses. *Vet J.* 2001 Sep; 33 (5):494-8.

Gokbulut C, y Boyacioglu M, Karademir U. Plasma pharmacokinetics and faecal excretion of ivermectin (Eqvalan paste) and doramectin (Dectomax, 1%) following oral administration in donkeys. *Res Vet Sci.* 2005 Dec; 79(3):233-8.

.Herd R. P., B.R. Stinner and F.F. Pirrington. 1993. Dung dispersal and grazing area following treatment of horses with a single dose of ivermectin. *Vet. Parasitol.* 48: 229-240.

Imperiale F, Lifschitz A, Sallovitz J, Virkel G, Lanusse C. 2004 Comparative depletion of ivermectin and moxidectin milk residues in dairy sheep after oral and subcutaneous administration. *J Dairy Res.* Nov;71(4):427-33.

Kieran P. J. 1994. Moxidectin against ivermectin-resistant nematodes-a global view. *Aust. Vet. J.* 71 (1): 18-20.

Klei T. R., M. A. Turk, T. R. McClure, R. A. Holmes, V. A. Dennis and M. R. Champan. 1990. Effects of repeated *Strongylus vulgaris* inoculations and concurrent ivermectina treatments on mesenteric arterial lesions in the pony foals. *Am. J. Vet. Res.* 51 (4): 654- 660.

Klei T. R., D. Chapman, D. French and H. W. Taylor. 1993. Evaluation of ivermectin at an elevated dose against encysted equine *Cyathotome* larvae. *Vet. Parasitol.* 47: 99-106. 27

Lanusse C., A. Lifschitz, G. Virkel, L. Alvarez, S. Sanchez, J.F. Sutra, P. Galtier and M. Alvinerie. 1997. Comparative plasma disposition kinetics of ivermectin, moxidectin and doramectin in cattle. *J.Vet. Pharmacol. Therap.* 20: 91-99.

Lifschitz A., G.Virkel, A. Pis, F. Imperiale, S. Sánchez, L. Alvarez, R. Kuyanek and C. Lanusse. 1999. Ivermectin disposition kinetics after subcutaneous and intramuscular administracion of an oil-based formulation to cattle. *Vet. Parasitol.* 86: 203-215.

Littlewood J. D., J. F. Rose and S. Paterson.1995. Oral ivermectin paste for treatment of chorioptic mange in horses. Vet. Rec. 137: 661-663.

Márquez, D. 2003. Resistencia a los antihelmínticos: origen, desarrollo y control. Revista Corpoica. 4 (1):55-71.

Mazzini, R., Sequeira, G., Carreras, R., Picco, E., Boggio, J.C., Peralta, J.L. 2000. Eficacia de la doramectina sobre nematodos gastrointestinales del equino. Revista FAVE. 14 (1): 49- 53.

McKeller Q. A., H.A. Benchaoui. 1996.Avermectinsandmilbemycins.J.VetPharmacol. Therap. 19: 331-351.

Pérez, R. 1992. Farmacología de antihelmínticos de uso en medicina veterinaria. Universidad de Concepción, Fac. Med. Vet. Chillán, Chile.

Pérez, R., I. Cabezas, M. García, L. Rubilar, J.F. Sutra, P. Galtier and M. Alvinerie. 1999. Comparison of the Pharmacokinetics of moxidectin (Equest) and ivermectin (Eqvalan) in horses. J. Vet. Pharmacol. Therap. 22: 174-180.

Pérez, R., I. Cabezas, C.Godoy, L. Rubilar, L. Diaz, L. Muñoz, M. Arboix y M. Alvinerie. 2001. Disposición plasmática y fecal de moxidectina administrada por vía oral en caballos. Arch. Med. Vet. 33 (1):77-88

Pérez R, Cabezas I, Sutra JF, Galtier P, Alvinerie M. Faecal excretion profile of moxidectin and ivermectin after oral administration in horses. Vet J. 2001 Jan;161(1):85-92.

Pérez, R. 2004. Farmacología veterinaria. Universidad de Concepción, Dirección de Docencia. Concepción, Chile. 28

Raizman E. 1997. Estudio comparativo de la efectividad de Febantel, Ivermectina y Doramectina frente a los nemátodos del equino. Memoria de título. Lic. Med. Vet. Universidad Austral de Chile, Fac. Cienc. Vet. Valdivia, Chile.

Rios Centeno, A., M. Stella, S.M. Velásquez y M. Braun. 2000. Uso de la ivermectina para el estudio longitudinal de las especies de ciatostomas que parasitan caballos infestados naturalmente. En: Jornadas Latinoamericanas de Fármaco- Toxicología Veterinaria. Libro de resúmenes. 27-28 Abril 2000..

Rubilar, L., S. Donoso, L. Díaz, C. Godoy, L. Muñoz y R. Pérez. 2001. Eficacia antihelmíntica de tres antihelmínticos administrados por vía oral en caballos. Arch. Med. Vet. 33 (1): 69-75.

Salgado, R.E. 1998. Estudio de la eficacia de Doramectina en Equinos Fina Sangre Ingles de carrera. Tesis. Universidad de Concepción, Fac. Med. Vet., Chile.

Steel J.W. 1993.*Farmacocinética y metabolismo de Avermectinas en el ganado*. Vet Parasitol. Jun; 48 (1-4):45-57.

Soulsby, E.J.L., 1986. Parasitología y enfermedades parasitarias en los animales domésticos. (7ª ed.). Nueva Editorial Interamericana. México.

Shoop W. L., H. W. Haines, B. F. Michael and C.H. Eary. 1993. Mutual resistance to avermectins and milbemycins: oral activity of ivermectin and moxidectin against ivermectin-resistant and susceptible nematodes. *Vet. Rec.* 133: 445-447.

Taylor S.M., H. Edgar and J. Kenny. 1993. Prophylactic efficacy of moxidectina for periparturient ewes and mid-summer lambs. *Vet. Rec.* 133:270-271.

Taylor S.M., J. Kenny. 1995. Comparison of moxidectin with ivermectin and pyrantel embonate for reduction of faecal egg counts in horses. *Vet. Rec.* 137:516-518.

Vercruyse, J., P. Dorny, C. Hong, T.J. Harris, N.C. Hammet, D.G. Smith and A.J. Weatherley, 1993. Efficacy of doramectin in the prevention of gastrointestinal nematode infections in grazing cattle. *Vet. Parasitol.* 49: 51-59.

Villegas, G.M. 2003. Estudio de la eficacia antihelmíntica de Ivermectina, Doramectina y Moxidectina, administradas vía intramuscular en caballos. Tesis. Universidad de Concepción, Fac. Med. Vet. Chillán, Chile.

Yazminski T. A., D. Hamm, T. Greenway and W. Tilley. 1982. Antiparasitic effectiveness in the horse. *Am. J. Vet. Res.* 43 (6): 1092-1094.

C. Lanusse , A. Lifschitz , G. Virkel , L. Alvarez , S. SÁnchez , J. F. Sutra , P. Galtier M. Alvinerie. Comparative plasma disposition kinetics of ivermectin, moxidectin and doramectin in cattle.