

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA  
ANTONIO NARRO

UNIDAD LAGUNA

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



Estrategias de Control de las Parasitosis en Equinos

POR

MARCELA GUERRERO DINGLER

MONOGRAFÍA

PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA  
OBTENER EL TÍTULO DE:

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

TORREÓN, COAHUILA  
2007

MAYO DE

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA  
ANTONIO NARRO  
UNIDAD LAGUNA

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



Estrategias de Control de las Parasitosis en Equinos

MONOGRAFÍA

PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA  
OBTENER  
EL TÍTULO DE:  
MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA  
Por  
MARCELA GUERRERO DINGLER

ASESOR:

MVZ. MC. Francisco J Carrillo Morales

TORREÓN, COAHUILA  
2007

MAYO DE

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA  
ANTONIO NARRO  
UNIDAD LAGUNA

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



MONOGRAFÍA

Estrategias de Control de las Parasitosis en Equinos

Monografía Aprobada por el

PRESIDENTE DEL JURADO

---

MVZ. MC. Francisco J. Carrillo Morales

COORDINADOR DE LA DIVISIÓN REGIONAL  
DE CIENCIA ANIMAL

---

MC. José Luis Fco. Sandoval Elías

TORREÓN, COAHUILA  
2007

MAYO DE

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA  
ANTONIO NARRO  
UNIDAD LAGUNA

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



Estrategias de Control de las Parasitosis en Equinos

Monografía Aprobada por el H jurado examinador

---

MVZ. MC. Francisco J Carrillo Morales  
PRESIDENTE

---

MVZ. Cuauthémoc Félix Zorrilla  
VOCAL

---

MVZ Juan Manuel Guillén Sáenz  
VOCAL

---

DR. Jesús Enrique Cantú Brito  
VOCAL SUPLENTE

TORREÓN, COAHUILA

MAYO DE 2007

**Dedicatorias:**

A mi papá Roberto Guerrero que gracias a el escogí esta carrera y he aprendido muchas cosas de el y me ha apoyado en todo y que todo lo que he necesitado para aprender mas y practicar en esta rama y el es todo un ejemplo para mi de cómo ser un bueno Medico Veterinario para echarle mas ganas y ser como el o mejor.

A mi mamá Marcela Dingler que siempre me ha tenido la confianza y apoyarme en todo y que gracias a ella soy lo que soy ahora.

A mis hermanos Roberto y Mariana que siempre estuvieron apoyándome y ayudándome en lo que necesitaba.

A mis abuelos sobre todo a mi abuelo Francisco Dingler que siempre estuvo al pendiente de lo que pasaba conmigo y mi carrera.

A mis primas y amigas que siempre me apoyaron y estuvieron ahí cuando más las necesite.

**Agradecimientos:**

A mi asesor al M.V.Z Francisco J. Carrillo Morales por ayudarme en elaborar esta monografía y ya que me dio asesoría de cómo elaborarla y en corregirme en lo que estuviera mal hecho ya que sin el no la hubiera elaborado.

Al jurado de mi examen profesional por sus consejos, correcciones y sugerencias en la revisión de este trabajo.

A mis profesores y compañeros por haberme enseñado todo lo que ahora se y por sus experiencias y consejos.

A mi ALMA TERRA MATER por su cálida bienvenida al haber ingresado a esta universidad y por todos los conocimientos y experiencias que aprendí en el transcurso de mi carrera.

## Índice de Figuras

Figura		Página
1	Apariencia normal de la arteria mesentérica craneal.	32
2	La AMC infectada abierta por disección.	33
3	La AMC infectado con <i>Strongylus vulgaris</i> pared arterial.	34
4	Huevos típicos de tipo estróngilo	35
5	Una larva típica de ciatostoma de tercer estado (L3)	36

## Índice General

Dedicatorias.....	i
Agradecimientos.....	ii
Índice de Figuras.....	iii
Índice .....	1
Introducción.....	9
Antecedentes.....	4
Esenario Histórico.....	4
Estudios de Prevalencia.....	6
Control Integrado de Parasitos.....	6
Principales fármacos utilizados en el control de las parasitosis en equinos.....	9
Piperazina.....	9
Pirantel.....	10
Fenbendazol.....	10
Tiabendazol.....	11
Ivermectina.....	12
Moxidectina.....	12
Doramectina.....	13
Lactonas Macroclícas.....	14
Antecedentes del Problema.....	15
Programa Integral de Control Parasitario.....	31
Ciclo de Vida de los Ciatostomas.....	35
Ciatostomosis larval: dos formas clínicas.....	38
El Desarrollo Larval en el Potrero.....	40
Período de reaparición de huevos (PRH).....	43
La Supervisión del Programa de Control.....	44
Los Programas de Desparasitación Diaria.....	54
Bibliografía.....	57

## **Introducción:**

Los parásitos internos y externos del ganado, continúan siendo una de las principales causas de pérdidas económicas en América Latina y otras regiones pecuarias del trópico y subtrópico, además de una gran parte de zonas templadas y semidesérticas del mundo. Durante las últimas cuatro décadas el desarrollo de acaricidas, insecticidas y antihelmínticos de gran eficacia, amplio espectro y poder residual, ha permitido al productor agropecuario disponer de una herramienta de control cada vez más práctica y adaptable a diferentes sistemas de producción. Todas estas características, agregadas a una disminución de toxicidad en los más modernos grupos químicos, crearon un falso "sentido de seguridad" en el productor pecuario, quién sustituyó el diagnóstico y el asesoramiento profesional, por la casi exclusiva utilización de drogas. Lamentablemente el desarrollo paulatino de la resistencia parasitaria en el ámbito mundial, ha demostrado que los antiparasitarios son un recurso necesario, pero no renovable, en la medida que la resistencia sigue extendiéndose y persiste en las poblaciones parasitarias.

Ante la necesidad del rediseñar sistemas de control rentable, eficiente y sostenible, los organismos internacionales, particularmente la Organización de Las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación, FAO, han promovido distintas acciones a efectos de minimizar las consecuencias del problema. En América Latina y desde hace más de dos décadas, la FAO ha estado activamente involucrada en este tipo de actividades.

Este nuevo escenario y la urgencia de afrontar la problemática de la resistencia parasitaria, no solamente circunscrita a garrapatas, requería soluciones innovadoras. Fue así que la FAO decidió apoyar la creación de un Grupo de Expertos que la asesorase en la búsqueda de soluciones, en particular aquellas relacionadas al Control Integrado de Parásitos (CIP) y al manejo de la resistencia parasitaria en las poblaciones de ganado equino.

El objetivo específico de este documento es realizar una revisión sobre los conocimientos y experiencia actuales con énfasis, en cuanto a los sistemas de control en los ciatostomas, (pequeños strongylus) de los equinos, y la problemática de resistencia a los antiparasitarios,

El trabajo enfatiza la necesidad de articular en un enfoque integral y sostenible, las opciones que hasta ahora se conocen, para combinarlas de acuerdo con las condiciones y necesidades, tanto de cada región, como de cada finca. El reto radica en encontrar estrategias de control que permitan una combinación del uso prudente y racional de los antiparasitarios disponibles, con la de estrategias no químicas (alternativas) de control, que aseguren mantener las poblaciones parasitarias por debajo de su umbral económico, que no produzcan residuos en carne y leche y que tengan un mínimo impacto ambiental.

Se intenta además, explorar las alternativas existentes para el manejo y control de la resistencia a los antiparasitarios para los más importantes grupos de parásitos de importancia veterinaria) basado en el desarrollo y aplicación, de sistemas integrados no dependientes de una sola herramienta de control (*Walker et al., 1988*).

El objetivo general del presente trabajo consistió en realizar una revisión de literatura concerniente a buscar alternativas y estrategias de control de los parasitosis en equinos.

**Antecedentes:**

En los sistemas de producción ganadera ubicados en diferentes regiones del mundo, las afecciones parasitarias son consideradas como causa importante de pérdidas en la productividad ganadera, debido a daños tales como: morbilidad y mortalidad de los animales, reducción de los niveles de producción y productividad, alteraciones reproductivas y altos costos del control, entre otros. Los últimos treinta años se han caracterizado por el desarrollo y aplicación en distintas áreas ecológicas del mundo, de numerosas estrategias de control de endo y ectoparásitos que afectan la producción animal. La mayoría de ellas mostraron ser altamente eficaces, prácticas y económicas para el control de parásitos, pero incapaces de prevenir y/o controlar el constante desarrollo de resistencia a los antiparasitarios (antihelmínticos, acaricidas, insecticidas). Casi sin excepción y en la medida que los antiparasitarios fueron perdiendo eficacia, estas estrategias se hicieron menos rentables, comprometiendo en algunos casos, la propia sustentabilidad del sistema productivo (*Schillhorn van Veen, 1997*).

Esta transformación en la genética de las poblaciones parasitarias se ha desarrollado en un marco mundial de profundas transformaciones políticas, sociales y económicas que, sin duda, modificaron la actitud del productor agropecuario ante la problemática del control parasitario. Resulta fácil instaurar una estrategia de control cuando la economía de un país o región se encuentra en apogeo, las drogas son eficaces y el productor se encuentra dispuesto a colaborar. La situación cambia radicalmente, cuando la empresa agropecuaria presenta problemas de financiamiento y el productor debe enfrentar otras prioridades

**Escenario histórico:**

El escenario de principios de siglo XXI se caracteriza además por la crisis económica del sector agropecuario, por mercados cada vez más regionalizados, competitivos y exigentes (*Schillhorn van Veen, 1999*). En este marco económico productivo, si no ocurre un cambio drástico en el enfoque de

control, cabe esperar un aumento progresivo de casos de resistencia múltiple en distintas especies/géneros de endo y ectoparásitos junto a la posibilidad de crear desequilibrios ecológicos y ocasionar la presencia de residuos de pesticidas en carne, leche y lana (*Nari y Hansen, 1999*). Estimaciones recientes realizadas en Australia, en donde el sólo costo de las parasitosis por nemátodos gastrointestinales en ovinos es de 220 millones de DAU (Dólares Australianos), podrían saltar a 700 millones de DAU con un mercado de drogas casi obsoleto (*Nari, A. y Hansen, J.W. 1999*). Además, la resistencia a antihelmínticos está extendida en la especie ovina y constituye un obstáculo serio para que las medidas de control contra la infecciones por helmintos en esa especie, sean efectivas.

Resistencia a los parasiticidas se define como la habilidad de una población de parásitos, para tolerar dosis de tóxicos que serían letales para la mayoría de individuos en una población normal (susceptible) de la misma especie (*Stone, et al., 1972*).

Este fenómeno es una habilidad fundamental de los seres vivos, para evolucionar en condiciones ambientales cambiantes con el fin de sobrevivir bajo nuevas circunstancias. La resistencia es una respuesta genético-evolutiva de las poblaciones de parásitos expuestas a un estrés ambiental severo continuo, como lo son las aplicaciones frecuentes de un producto; en condiciones de una fuerte presión selectiva, el desarrollo de resistencia es un fenómeno ineludible (*Conway y Comins, 1979*). En el campo se sospecha la presencia de resistencia, cuando un producto que antes era útil para el control, ya no demuestra el mismo efecto, siempre y cuando se asegure que se está trabajando bajo óptimas condiciones de aplicación (*Benavides, 2001*).

Un ejemplo de esta situación es la resistencia a antihelmínticos en equinos, la cual está ampliamente diseminada y se constituye en serio obstáculo para el control efectivo de las infecciones por helmintos; los mecanismos genéticos y bioquímicos involucrados en la resistencia a antihelmínticos son bastante complejos (*Sangster, 1999*), y varían acorde al principio activo involucrado, pero también con la especie de helminto y aún con la localidad donde se realizó el aislamiento. El principal mecanismo que los

helminthos usan para adquirir resistencia a las drogas parece ser a través de la pérdida o disminución de la afinidad de los receptores para la droga (*Köhler, 2001*).

La situación no es menos dramática para otros grupos de parásitos de importancia médica y veterinaria; la resistencia a garrapaticidas e insecticidas está igualmente ampliamente diseminada hacia los diferentes tipos de compuesto en el ámbito veterinario (*Kunz & Kemp, 1994*), pero también la resistencia a insecticidas es importante para artrópodos de importancia agrícola, lo que ha motivado esfuerzos para confrontarla por parte de la comunidad internacional (*Denholm & Jespersen, 1998*).

### **Estudios de Prevalencia:**

Diagnóstico y control son dos acciones inseparables de cualquier programa sanitario. En este caso no solamente basta conocer el agente causal sino también es imprescindible determinar lo más precozmente posible, el grado de sensibilidad de las poblaciones parasitarias frente a los grupos químicos disponibles (*Nari, 1987*). En el ámbito nacional/regional en ocasiones es necesario establecer la prevalencia de la resistencia de géneros/especies de parásitos, hacia los diferentes principios activos. Para ello es indispensable contar con técnicas estandarizadas, un muestreo estadísticamente representativo y un adecuado equipamiento de laboratorio.

Este tipo de estudio, esta sujeto a los mismos principios de todo estudio epidemiológico transversal (*Putt et al., 1987; Thrusfield, 1998*), en los cuales la precisión del estimativo depende del límite de error aceptado por el investigador (el cual determina el tamaño de la muestra); pero también del sesgo de selección, el cual está influenciado en cómo se selecciona la muestra a partir de la población. Además se deben considerar aspectos de la sensibilidad y especificidad de las técnicas de diagnóstico disponibles. Bajo estas consideraciones, este tipo de estudios posee un valor indudable, que orienta sobre la situación real de resistencia en una región.

## **Control Integrado de Parásitos:**

La dependencia total en un solo método de control parasitario ha demostrado ser poco sustentable y rentable en el largo plazo (*Vergara, 1996; De Castro, 1997; Waller, 1997a; Barger, 1999*). En áreas más pobres y sistemas de producción extensivos, el principio darwiniano de la supervivencia de los "individuos más adaptados" es una constante. Estas condiciones a veces extremas, son una combinación de muchas variables, como el estrés ambiental, la resistencia, la tolerancia, la subnutrición, el desafío parasitario y otras enfermedades. En manejo impuesto por el productor es otra importante variable que tiene que ser considerada en el momento de planificar una estrategia de control parasitario.

En términos de resistencia antiparasitaria el Control Integrado de Parásitos (CIP) combina adecuadamente varias herramientas de control, a efectos de desestabilizar la formación de aquellas poblaciones parasitarias con mayor proporción de individuos genéticamente resistentes, manteniendo un nivel adecuado de producción (*Nari & Hansen, 1999*). Generalmente se asocia CIP a una drástica disminución de la frecuencia de tratamientos. Como se ha visto anteriormente para prevenir y manejar la resistencia, no sólo es suficiente disminuir la dependencia a los antiparasitarios, sino también utilizarlos en épocas/momentos/animales que no aumenten la presión de selección genética (*Besier, 1997*).

Las metas u objetivos de un programa integral de control de parásitos, para caballos de países desarrollados con climas templados, están dirigidos principalmente a controlar los ciatostomas ó pequeños estróngilos. Variaciones de este programa existirán entre las regiones del mundo, entre los harás y entre las diferentes prácticas de manejo e incluso entre años calendario debido a las diferencias climáticas, pero los objetivos subyacentes permanecerán intactos. Un establecimiento de equinos libre-de-parásitos no es realista ni deseable; la meta es controlar el nivel de parasitismo, en lugar de la meta poco realista de eliminación.

La naturaleza de la industria del equino es de movimientos entre lugares para los eventos, las carreras, los rodeos, paseos, toreaos de equitación de trabajo en el campo de arrastre, en algunos países etc., garantizando virtualmente la exposición eventual a los parásitos. La meta es exponer a los caballos al parasitismo para generar una resistencia adquirida a la enfermedad clínica. Con estas perspectivas en mente.

Los objetivos de un programa integral de control para equinos serían:

1. Reducir el número de larvas infectantes de ciatostomas en la pastura reduciendo el número de huevos de los mismos en las heces de los caballos residentes.
2. Reducir también el número de tratamientos antihelmínticos requeridos para lograr la reducción de huevos, como medida para retrasar ó evitar la resistencia de los ciatostomas a las drogas.
3. Controlar las infecciones parasitarias secundarias cuando sea necesario, cambiando el antihelmíntico empleado para los parásitos primarios para que incluya el parásito secundario de interés, dentro del espectro de actividad del compuesto antiparasitario seleccionado.

Los costos de un programa de control de parásitos incluyen los costos directos de antihelmínticos, los costos del veterinario para el diseño y supervisión del progreso del programa, y la labor derivada no sólo de la administración del antihelmíntico sino también para las prácticas auxiliares como manejo de la pastura, vallados adicionales y transformación del estiércol en abono.

Los beneficios, sin embargo, no son tan obvios para el propietario ó el encargado de los equinos, pero incluyen el mejoramiento de la actuación, mejor utilización del alimento y la reducción de la incidencia de enfermedades tales como el cólico.

Un aspecto importante de la práctica equina actual con respecto al pasado, es que los profesionales no basen su práctica en vender

antihelmínticos; ellos tendrán éxito por su asesoramiento sobre que, como y cuando usarlos.

El cambio en la administración de los antihelmínticos a través de una sonda nasogástrica comparado con los antiparasitarios en pasta ha cambiado la profesión. Cualquier propietario puede comprar antihelmínticos más baratos en tiendas de alimentos ó ferretería que del veterinario. El veterinario puede, sin embargo, proveer un servicio indispensable diseñando una estrategia de control, implementándola y monitoreando la eficacia de la misma. Para lograr esta meta, el veterinario debe conocer la biología de los parásitos así como también la farmacología de las drogas empleadas.

El propósito de esta investigación es resaltar aspectos que son importantes para el especialista. Cuales son esos aspectos:

El número de clases de antihelmínticos y productos disponibles para los veterinarios y los propietarios de equinos se ha incrementado durante los últimos 40 años, aunque la mayoría de los programas de antihelmínticos usa solamente 3 clases: avermectinas, benzimidazoles, ó sales de pirantel.

Los compuestos dentro de la clase de avermectinas/milbemycinas (AM) han pasado a la vanguardia debido a su espectro de actividad, potencia y seguridad relativa. Dentro de esta clase más amplia hay subcategorías de avermectinas, como la ivermectina (IVM), ó las milbemycinas, más notablemente el moxidectin (MOX), para usar en los programas de control de los parásitos de los equinos. Estos compuestos comparten una estructura química básica y el mecanismo de acción, pero difieren un poco en el espectro de actividad, y mucho en parámetros farmacológicos relevantes.

**Principales fármacos utilizados en el control de las parasitosis en equinos:**

**Piperazina:**

La piperazina no tiene una gran potencia contra nematodos, continúa utilizándose comúnmente por su baja toxicidad. Cuando son expuestos a la piperazina, los parásitos sufren una hiperpolarización de los músculos, produciéndoles parálisis reversible que evita que mantengan su posición en el intestino del hospedador y son eliminados vivos con el peristaltismo a través de las heces.

**Actividad:**

Es eficaz contra *Parascaris Equorum*, *Oxyuris Equi*, grandes y pequeños estrongilos, incluyendo aquellos que son resistentes a benzimidazoles y probenzimidazoles.

**Dosis:**

200 mg/kg. Disolver en agua y administrar vía sonda nasogástrica.

**Metabolismo:**

La piperazina es rápidamente absorbida a través del tubo gastrointestinal, aunque puede ocurrir la nitrosación en el estómago. Alrededor de una quinta parte de la dosis oral se excreta por la orina dentro de las primeras 24 horas.

**Toxicidad:**

La piperazina es muy segura y solo ocasionalmente tiene efectos colaterales como reblandecimiento de heces o alteraciones renales. Se puede administrar a hembras gestantes y animales que presenten desordenes gastrointestinales, pero no a animales con infestaciones masivas por *Parascaris Equorum* ya que puede causar obstrucción y ruptura de vísceras.

**Pirantel:**

Este es utilizado para el tratamiento contra nematodos, a pesar de ser soluble en agua, el tartato de pirantel no muestra actividad cuando se inyecta y es ineficaz contra parásitos pulmonares y parásitos flagelados.

**Actividad:**

Es eficaz contra la mayoría de los adultos y larvas de nematodos, pero no contra estrongiloides, parásitos flagelados, parásitos pulmonares, migratorios o larvas inhibidas. Es activo contra cestodos en un 87% a 6.6 mg/kg y en un 93% al doble de esta dosis.

**Dosis:**

20 mg/kg. (6.6 mg/kg sal base). Vía oral en dosis única.

**Metabolismo:**

El tartato de pirantel se absorbe bien y se logran concentraciones plasmáticas máximas 2-3 horas postratamiento. Se metaboliza rápidamente y se excreta en la orina. La mitad del medicamento que no sufre metabolismo se elimina por heces. La sal pamoato es mas palatable pero tiene un bajo grado de absorción, por lo que se excreta principalmente en heces.

**Toxicidad:**

El pamoato de pirantel es muy seguro y puede administrarse a hembras gestantes. El índice de seguridad en los equinos es amplio (20 veces la dosis terapéutica).

**Fenbendazol:**

Tiene un amplio espectro, es muy seguro y es ampliamente usado contra nematodos.

**Actividad:**

Es activo contra los nematodos importantes, excepto Habronema, sp. Draschia magastrona y Gasterophilus, spp. Incluyendo estados larvarios y huevos también tiene cierta actividad contra tenias.

**Dosis:**

5-10 mg/kg. Vía oral en dosis única. A 10 mg/kg por 5 días consecutivos es el único principio activo con eficacia contra larvas L3 tempranas, L3 tardías y L4 aquistadas de ciatostomas o pequeños estrogilidos.

**Metabolismo:**

Se absorbe lentamente a través del tubo gastrointestinal y su pico de concentración en sangre se obtiene 28-30 horas postratamiento. La mayor parte de los metabólicos corresponden a sulfoxido que es idéntico al oxfendazol y puede ser el responsable de su actividad. Mas del 35% de la dosis se elimina en la orina, lo demás se excreta en las heces. El periodo de retiro es de 14 días.

**Toxicidad:**

Es muy confiable, con un índice de seguridad de 1:100. No es embriotoxico, ni teratogenico.

**Tiabendazol:****Actividad:**

Es activo contra adultos y larvas de nematodos.

**Dosis:**

50 mg/kg. Vía oral en dosis única.

**Metabolismo:**

El metabolismo principal es el 5-hidroxtiabendazol que se conjuga con ácido glucoronido o con sulfato. El 90% de los metabolitos se eliminan por orina y el 5% en las heces dentro de las primeras 48 horas. Menos del 1% permanece inalterado. Se absorbe y elimina rápidamente.

**Toxicidad:**

Tiene un índice de seguridad de 16-27 veces la dosis recomendada.

**Ivermectina:**

Es una mezcla comprendida de 80% 22,23-dihidroivermectina B y 20% 22,23-dihidroivermectina A.

**Actividad:**

Es eficaz contra adultos y larvas de la mayoría de los nematodos, de importancia en equinos pero no es eficaz contra cestodos ni trematodos. Suprime la producción de huevos de estrogilidos durante 56-70 días.

**Dosis:**

0.2 mg/kg. Dosis única. También tiene acción ectoparasitocida por vía oral. Se puede repetir a la semana.

**Metabolismo:**

Se absorbe rápidamente y se acumula en los tejidos por largos periodos. Los residuos se encuentran principalmente en hígado y grasa y una pequeña parte en músculo. La mayor parte del medicamento se elimina por heces (98%) y solo 2% en la orina. Su periodo de retiro es de 21 días.

**Toxicidad:**

Su margen de seguridad es de aproximadamente 15 veces la dosis recomendada en equinos. No se recomienda su administración parenteral. Puede utilizarse en hembras gestantes y sementales sin alteración de su

eficiencia reproductiva aun cuando se debe utilizar con cuidado en neonatos, ya que son muy sensibles al fármaco.

### **Moxidectina:**

Es un macrolido descubierto en 1987. Se clasifica dentro de la familia de las avermectinas pero es producida por un metabolito de un microorganismo diferente, el *Streptomyces cyaneogriseus*. Debido a las características de esta molécula, presenta algunas ventajas sobre la ivermectina. Esta ventaja consiste en la habilidad de eliminar las larvas L3 tardías y L4 enquistadas de ciatostomas o pequeños estrogilos. Como consecuencia suprimen la producción de huevos de estrogilidos hasta por 84 días post-tratamiento.

Se empezó a utilizar en bovinos, pero se observaron excelentes resultados en los equinos.

### **Actividad:**

Es eficaz contra adultos y larvas de la mayoría de los nematodos de importancia en equinos, pero no es eficaz contra cestodos ni trematodos. También tiene actividad ectoparasitida.

### **Dosis:**

0.4 mg/kg. Dosis única por vía oral.

### **Metabolismo:**

Es más liposoluble que las ivermectinas. Se almacena en grasa corporal y se libera lentamente en todos los tejidos, por lo que su actividad es más duradera. Se elimina por heces y solo 3% por orina.

### **Toxicidad:**

Es muy segura en animales adultos. Se debe manejar con cuidado de 4 meses ya que estos son mas susceptibles y no se debe utilizar en potros menores de 4 meses ya que la dosis completa puede ser toxica.

### **Doramectina:**

### **Farmacología:**

La doramectina es una nueva avermectina derivada de la fermentación de cepas seleccionadas del *streptomyces avermitilis*.

El mecanismo primario de acción de las avermectinas es modular la actividad de los canales de cloro en el sistema nervioso de los nematodos y artrópodos, causando la parálisis y muerte de los parásitos.

Gracias a sus propiedades farmacocinéticas especiales, se mantienen concentraciones sanguíneas de cloramectina suficientes para proteger al ganado vacuno contra las infestaciones y reinfestaciones parasitarias por períodos prolongados de tiempo, después del tratamiento.

**Indicaciones:**

Bovinos: Tratamiento y control prolongado (terapia y profilaxis) de los vermes, redondos gastrointestinales, pulmonares, y oculares; y las larvas de moscas (barros), piojos, ácaros de la sarna y garrapatas del ganado vacuno.

Ovinos: Tratamiento de las infestaciones por vermes redondos gastrointestinales y pulmonares, ácaros de la sarna y reznos nasales.

Y ya es utilizado también en equinos.

**Lactonas macrocíclicas:**

Avermectinas (Ivermectina, Doramectina) y Milbemicinas (Moxidectinas). El grupo de las avermectinas / milbemicinas está conformado por una serie de lactonas macrocíclicas, que son productos derivados de la fermentación del *Streptomyces avermitilis*. En general están dotados de una excelente actividad a muy bajas dosis, no sólo contra un amplio rango de nematodos sino también contra algunos artrópodos parásitos. Estas drogas pueden permanecer activas al menos por dos semanas después de su administración debido a su persistencia en la grasa corporal.

Constituyen los antiparasitarios endectocidas por excelencia y permiten una eficaz lucha terapéutica contra nematodos y artrópodos de forma simultánea. Son eficaces frente a diversos nematodos adultos (*Haemonchus* spp, *Oesophagostomum* spp, etc.), como contra larvas inhibidas y frente a parásitos bronco pulmonares. Son productos de actividad prolongada y existen presentaciones tanto para administración oral como parenteral. Por su eficacia

prolongada exigen periodos de retirada más largos que los requeridos por otros antihelmínticos. Para las Ivermectinas, es de 28 días para la leche y 21 días para la carne. En el caso de la Moxidectina, el periodo de supresión para la carne es de 14 días cuando se administra oralmente y 40 días cuando su administración es parenteral y no es recomendable usar la leche de animales tratados con este producto.

### **Antecedentes del problema:**

En el año 2002, Pérez R, Cabezas I, y colaboradores en la Universidad de Concepción hicieron un examen para comparar parámetros en plasma de la disposición cinética de Doramectina (DRM) e ivermectina (IVM) en caballos después de una administración oral. Con diez caballos híbridos adultos, clínicamente sanos, de 380-470 Kg. peso vivo (pv) fueron seleccionados para el estudio. Realizaron exámenes fecales que fueron desarrollados para el conteo fecal de huevos de parásito. Los caballos fueron asignados a dos grupos de cinco animales.

En el Grupo 1, fueron tratados con una formulación de pasta oral de IVM a 0.2 mg/Kg. Pv.

En el Grupo 2, fueron tratados con una dosis oral de 0.2 mg/Kg. pv de DRM preparado como pasta sacado de la formulación inyectable para administración oral. Las muestras de sangre fueron obtenidas a través de punción yugular entre 0 h y 75 días post-tratamiento. El plasma fue separado y después la porción de sólidos de la extracción y muestras derivativas fueron analizados por cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC). La media de concentraciones en plasma de DRM e IVM después de la administración oral en caballos fue detectada hasta los 30 y 20 días, respectivamente.

La media-vida de absorción terminal fue significativamente ( $P < 0.05$ ) mayor en el grupo tratado con DRM que en el grupo tratado con IVM. Las diferencias observadas en la media-vida de eliminación explican la media más larga en el tiempo residual y área de valores altos dentro de la curva de concentración para el grupo tratado con DRM, que son 30% más altos que aquellos del grupo de IVM. Considerando su farmacocinética, tolerancia y

eficiencia anti-helmíntica, la administración oral de DRM, puede ser una alternativa a IVM para el control de enfermedades parasitarias en caballos.

En el 2003 Pérez R, Godoy C y colaboradores en la Universidad de Concepción en Chile, realizaron un estudio para evaluar y comparar parámetros de la disposición cinética en plasma de la ivermectina después de administrarlo a caballos oral o intramuscular. Diez caballos adultos clínicamente sanos, pesando 380-496 Kg. peso vivo (PV), fueron asignados a dos grupos experimentales de cinco caballos.

En el Grupo 1, fue tratado con una formulación de pasta oral de IVM a la dosis recomendada del fabricante de 0.2 mg/Kg. PV. Grupo 2, fue tratado IM con una formulación inyectable al 1% de IVM a una dosis de 0.2 mg/Kg. PV.

Las muestras sanguíneas fueron obtenidas por punción de la yugular a diferencias de tiempo entre 0.5 h y 75 días post-tratamiento. Después extrajeron el plasma y lo separaron, las muestras fueron analizadas por cromatografía de líquidos de alta resolución con detección fluorescente. La molécula original fue detectada en plasma entre 30 min. y 20 (oral) o 40 (IM) días post-tratamiento. La media de tiempo residual en plasma fue de 4.2 +/- 0.4 y 8.9 +/- 0.7 días, para grupos tratados oral e IM, respectivamente. Los resultados de este estudio muestran que la ruta de administración afecta considerablemente la disposición de IVM. Una diferencia significativa en la biodisponibilidad y la vida-media de eliminación de IVM fue observada después de una administración IM comparada con una administración oral.

En el año 2005, Meier A. y Hertzberg H., en el Instituto de Parasitología de la Universidad de Suiza, realizaron una investigación en 440 caballos de 90 granjas en 90 granjas en Suiza sobre la ocurrencia de la resistencia antihelmíntica en strongilos. La prueba que realizaron incubando huevecillos dio un resultado que hubo resistencia al benzimidazole en 40 de 82 granjas un 49%. Hubo reducción en el conteo de huevecillos fecal después del tratamiento con pyrantel fue mayor al 96% en 14 de 15 granjas. En las granjas restantes la eficacia fue solo del 80%. La eficiencia de la Ivermectina se investigo en 5 granjas y su eficacia fue registrada en 98-100%. Los resultados de los cultivos

fecales obtenidos después del tratamiento revelaron que son larvas de la familia *Cyathostominae*. Los caballos fueron tratados en promedio 3.5 veces por año. En el 75% de las granjas BZ fue un componente en el tratamiento calendarizado por temporada. Por lo tanto estos autores recomiendan para el control de estrongilos en equinos, establecer medidas que minimicen el riesgo en el desarrollo a resistencia contra desparasitantes efectivos que aun permanecen.

En el año 2003, Pérez R, Cabezas I y colaboradores en la Universidad de Concepción, Chile, realizaron un estudio que fue emprendido para evaluar y comparar la excreción fecal de Moxidectina e Ivermectina en caballos después de administrar oralmente dosis comerciales disponibles. Para ello utilizaron diez caballos adultos clínicamente sanos, pesando 390-446 Kg. de peso vivo (P.V.), fueron asignados a dos grupos experimentales.

En el Grupo 1, fue tratado oralmente con una formulación en gel de moxidectina con la dosis terapéutica recomendada por el fabricante de 0.4 mg/kg PV.

En el Grupo 2, fue tratado por vía oral con una formulación en pasta de ivermectina a dosis recomendada de 0.2 mg/Kg. PV. Las muestras fecales fueron recolectadas a diferencia de tiempos entre el 1ero. y 75 días post-tratamiento. Después de la extracción y derivación de la droga fecal, las muestras fueron analizadas por cromatografía de líquidos de alta resolución usando un análisis de detección fluorescente y análisis cinético computarizado.

Para ambas drogas el nivel máximo de concentración se alcanzo al 2.5 día post administrado. Las concentraciones de ivermectina de los grupos fecales administrados permanecieron arriba del nivel detectable por 40 días (0.6 +/- 0.3 ng/g), mientras que el grupo tratado con moxidectina permaneció sobre el nivel detectable por 75 días (4.3 +/- 2.8 ng/g). La ivermectina presento un rango de eliminación mas rápido que la moxidectina, alcanzando 90% del total de la droga excretado en las heces al cuarto día post-tratamiento, mientras que la moxidectina alcanzo niveles similares al octavo día post-tratamiento. De los resultados obtenidos demostraron que aunque un nivel de dosis 100% mas alta

de moxidectina fue usado, alcanzo niveles mas altos de concentración en plasma y excreción mas prolongada y secreción intestinal que ivermectina, la concentración en heces solo represento 44.3+/- 18.0% del total de la droga administrada vía parenteral comparada a 74.3 +/- 20.2% de ivermectina.

Se concluye y se sugiere que el caballo tenga un rango más alto de metabolización para Moxidectina.

En el año 2006, L. Olser, C. Ingvast-Larsson y colaboradores, hicieron un estudio sobre la farmacocinética y farmacodinámica y efecto pretratamiento de la ivermectina. Después de infusiones intravenosas de fexofenadine a 0.7 mg/Kg. pv el termino principal de vida-media fue de 2.4 h (rango: 2.0–2.7 h), el volumen aparente de distribución 0.8 L/Kg. (0.5–0.9 L/Kg.), y la eliminación corporal total 0.8 L/h/Kg. (0.6–1.2 L/h/Kg.). Después de la administración oral de fexofenadine a 10 mg/Kg. pv biodisponibilidad fue 2.6% (1.9–2.9%).

Pretratamiento con ivermectina (0.2 mg/Kg., p.o.) 12 h después de fexofenadine oral disminuyo la biodisponibilidad a 1.5% (1.4–2.1%). Además, el área en la curva tiempo-concentración en plasma decreció 27%. La Ivermectina no afecto la farmacocinética de fexofenadine administrado intravenosamente.

La Ivermectina puede influir en la absorción de fexofenadine por medio de interferir en el bombeo hacia adentro y hacia fuera intestinal, tal como P-glycoproteina y el transporte anion orgánico de la familia polipeptidica. El Fexofenadine oral e i.v. decrece significativamente en las formaciones circulares por inducción histaminica, con un máximo de duración de 6 h. Un modelo de enlace farmacocinética / farmacodinámico nos indico que fexofenadine en caballos tiene efectos antihistamínicos a concentraciones bajas en plasma (EC50 = 16 ng/mL). Como sea, los tratamientos orales en los caballos con fexofenadine, pueden ser no recomendables en base a su baja biodisponibilidad.

En el año 2004, Boxell AC, Gibson KT y colaboradores, en la Division de Ciencias Veterinarias y Biomedicina, en la Universidad de Murdoch. Aplicaron una reacción en cadena polimerizada (PCR) para la identificación de algunas

especies enquistadas de larvas de cyathostomas, para valorar la ocurrencia de parásitos gastrointestinales en caballos en Perth.

Entre Febrero y Septiembre del 2000, los tractos gastrointestinales de 29 caballos asignados a knackery y Universidad de Veterinaria en Murdoch, hospital en Perth fueron examinados post mortem para la presencia de parásitos gastrointestinales. El tracto gastrointestinal fue dividido en seis secciones, los cuales fueron observados para la presencia de parásitos tales como *Gasterophilus sp*, *Anoplocephala sp* y *Parascaris equorum*. Los cyatostomas fueron encontrados en 28 de los 29 caballos. Dieciocho especies de helmintos gastrointestinales fueron identificados. Doce de estos fueron cyathostomas, siendo las cuatro especies mas comunes *Cyathostomum catinatum*, *Cylicocyclus nassatus*, *Cylicostephanus longibursatus* y *Cylicostephanus goldi*. El estrongilo mas largo fue, *Triodontophorus serratus*. El numero alto de ciatostomas, puede deberse al incremento de la resistencia a desparasitantes entre las especies, y al uso inapropiado de desparasitantes. La reducción aparente en numero de estrongilos largos puede deberse al amplio uso de ivermectina, que es muy efectivo contra estos parásitos, y además posiblemente porque algunas larvas pudieran no haber sido detectadas.

En el año 2000, Lyons ET y colaboradores, realizaron trece pruebas de crítica que se llevaron a cabo en caballos naturalmente infectados con helmintos y larvas. Las dosis únicas de tiabendazol (44 mg/kg de peso vivo) y triclorfon (40 mg/kg de peso vivo) las formulaciones en polvo fueron administrados como suspensiones secuencialmente por vía de sondeo estomacal para evaluar la eficacia de la combinación en contra de los parásitos largos de caballos. La eficacia en la remoción parasitaria fue de un 100% contra *Gasterophilus intestinalis* y *Gasterophilus nasalis* y 82 a 100% contra *G. pecorum*. Hubo remociones completas de *Parascaris equorum* tanto de adultos como de inmaduros y *Oxyuris equi* adultos. La eficaz remoción contra *Strongylus vulgaris* fue de 89 a 100% y contra *Strongylus edentatus* fue de 82 a 100%. De 2 caballos infectados con *Strongylus equinus*, las remociones fueron de 72 y 100%, siete de los 13 caballos tratados presentaron, heces semi liquidas en el postratamiento de la 1 a las 24 horas.

En el año 2004, WC Campbell, MH Fisher y colaboradores, de la asociación de Veterinaria Británica, vieron que la IVM es un nuevo agente potente antiparasitario. La IVM es el 22,23-dihydro derivado de la avermectina B1, la lactona macrocíclica producida por un actinomicotico, *Streptomyces avermitilis*. Esto está activo a una dosis baja contra una amplia variedad de parásitos de nematodos y artrópodos, aparentemente por virtud de esta acción en la medición de neurotransmisión por un ácido gamma-aminobutírico.

Ahora esto tiene un uso comercial en varios países para el tratamiento y control de parásitos en ganado, caballos y borregos y se espera que se vuelva disponible para el uso en cerdos y perros. Desde estos estudios de las drogas en el hombre, están en una etapa preliminar. Aun no se sabe si la IVM podrá ser usada en la medicina humana.

En el año 2000, S Lloyd, J Smith y colaboradores, en el departamento de Medicina Veterinaria, en la Universidad de Cambridge. Realizaron un estudio, en los factores predisponentes a la resistencia a desparasitantes en nematodos.

Ciento cincuenta dueños de caballos, y de escuelas de equitación, contestaron un cuestionario referente al método que usan para el control de parásitos. Veintisiete tuvieron una experiencia con un problema de parásitos.

Seleccionaron muestras fecales de 188 caballos, se mostró que un gusano aleatorio, en el control de métodos fueron por lo general exitoso; Sin embargo muchos propietarios, no siguieron las recomendaciones de desarrollo de resistencia parasitaria. En 1996, el 86% de los propietarios, fueron usando entre 3 o 2 clases de desparasitantes por año, y usaron una mediana de 6 dosis con un rango de 1 a 11. Aproximadamente la mitad de los propietarios, más común en propietarios de más de 5 caballos, recogieron de sus caballos por lo menos una por semana, pero estos propietarios usaron más dosis de desparasitantes en un año que otros que no recogieron.

Un tercio de los dueños manualmente removieron huevesillos de *Gasterophilus sp.*, de el pelo de los caballos, pero el 94% de ellos también usaron IVM. Muchos dueños específicamente trataron por *Anoplocephala sp.*, larva ciatostoma y *Gasterophilus sp.*, y estos dueños fueron los más parecidos al

usar 3 clases de desparasitantes por año. Ciento siete dueños respondieron a un segundo cuestionario pidiendo información sobre los factores que influenciaron en los desparasitantes para el control de parásitos. Muchos dueños, por lo regular dueños privados, no estuvieron influenciados por el costo de desparasitantes.

Por la frecuencia de tratamiento y una opción de droga, los dueños estuvieron más influenciados por anuncios, artículos en las revistas recomendados el uso de 3 clases de drogas por año. Estos resultados fueron hablados en relación a la influencia en el desarrollo de resistencia de desparasitantes por nematodos.

En el año de 1998, Rolfe PF y colaboradores, en el Instituto de Agricultura en Carden, realizaron un estudio para comparar la eficacia de moxidectina, ivermectina, oxibendazole y morantel contra algunos nematodos gastrointestinal en caballos. Hicieron un conteo fecal de la reducción de huevecillos después del tratamiento. Se selecciono una granja donde la población de estrongilos pequeños se sabía que eran resistentes a oxibendazole. Se asignaron caballos a grupos para tratamiento basados en el conteo de huevecillos fecal. Después del tratamiento, unas muestras fecales fueron tomadas hasta 109 días después del tratamiento y se estimaron los conteos fecales de huevecillos.

Los cultivos fecales fueron usados para estimar la contribución en la cuenta de huevecillos de estrongilos pequeños y largos en cada muestra. Los resultados fueron que Moxidectina (0.4 mg/Kg.) suprimió el conteo de huevecillos fecales por 109 días después de el tratamiento en la mayoría de los caballos comparado a 40 días con ivermectina (0.2 mg/Kg.), 13 días con morantel (9.4 mg/Kg.) menos de 13 días con oxibendazole (10 mg/Kg.). La mayoría de los huevecillos fecales contados fueron atribuidos a estrongilos pequeños basado en una cultura fecal, a la vez *Strongylus vulgaris* estuvo presente en algunas muestras en pequeños números. Se confirmo resistencia a Oxibendazole en estrongilos pequeños y una disminución en la eficiencia, que la esperada, del morantel también se observo. La moxidectina fue altamente

efectiva en reducir el conteo de huevecillos fecales después del tratamiento por lo menos de 12 semanas y hasta 16 semanas en la mayoría de los caballos.

Estos caballos fueron infectados por una población de estrogilios pequeños que se sabía eran resistentes a oxibendazole y posiblemente a morantel. El mantenimiento en la reducción en el conteo de huevecillos fecales después de el tratamiento con moxidectina (0.4 mg/Kg.) fue al menos del el doble que la ivermectina (0.2 mg/Kg.) y mayor a cuatro veces que el morantel y oxibendazole.

En el año de 1998, Costa J, Barbosa OF y colaboradores, en la Facultad de Ciencias Agrarias y Veterinarias en Brasil; Hicieron una evaluación comparando la eficacia de la Moxidectina en gel e ivermectina en pasta contra los parásitos internos. Un total de 24 machos y hembras equinas de diferentes razas, 10-20 meses de edad fueron infectados naturalmente con parásitos internos y fueron utilizados en un examen controlado para evaluar la eficiencia de una formula de Moxidectina al 2% en gel a una dosis de 0.4 mg moxidectina por Kg. de peso vivo una ivermectina al 1.87% de una formula comercial en pasta a una dosis de 0.2 mg ivermectina por Kg. aplicadas oralmente. Los animales se asignaron a tres grupos de ocho caballos cada uno en base un conteo de huevecillos pre-tratamiento por gramo (EPG) y los tratamientos fueron hechos al azar entre los grupos. Un grupo se mantuvo sin tratamiento como control.

Un animal del grupo tratado con moxidectina murió antes del término de la prueba por una causa no relacionada al tratamiento dejando un total de siete caballos en este grupo. Conteos de huevos fecales fueron realizados tres veces post-tratamiento y se determino el número de parásitos que permanecieron. El porcentaje de eficiencia de moxidectina e ivermectina contra nematodos inmaduros y adulto fue de la siguiente manera: *Trichostrongylus axei*, *Parascaris equorum*, *Strongylus edentatus*, *S. vulgaris*, *Triodontophorus spp.* y *Gyalocephalus capitatus*, 100% para ambos productos; *Habronema muscae* 99.5 y 99.6%, respectivamente, *Strongyloides westeri*, 100 y 99.2%, respectivamente; *Oxyuris equi*, 99.6 y 100%, respectivamente; pequeños estrogilios, 99.7% para ambos productos. En la segunda, Los mas numerosos

fueron: *Cylicocyclus insigne*, *Cylicostephanus longibursatus* y *Cyathostomum catinatum*. No se encontraron *Gasterophilus nasalis* en caballos en ninguno de los grupos tratados, mientras dos de ocho caballos del control tenia infecciones con estos parásitos.

La Moxidectina mostró mayor eficacia (84.9%) que la ivermectina (67.8%) contra larvas de *Strongylus vulgaris* encontradas en aneurismas de arterias mesentéricas, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. La eficacia contra las 30 especies de nematodos encontradas en el estudio fue muy evidente para ambos productos. Como se esperaba, ni la moxidectina como la ivermectina fueron efectivas en el control de parásitos como *Anoplocephala perfoliata*.

En el año de 1998, Bauer C, Cirak VY y colaboradores en el Instituto de Parasitología en Alemania; La eficiencia de la moxidectina fue evaluada en ponies jóvenes infectados naturalmente con parásitos gastrointestinales. Se trataron oralmente ocho animales con moxidectina al 0.4 mg/Kg. de peso vivo y ocho recibieron solo el vehículo. Se les practico la necropsia dos semanas después. Las muestras fecales fueron examinadas diariamente para conteo de huevecillos y cultivos larvarios. Se recuperaron parásitos del total de muestras fecales diariamente y de los tractos gastrointestinales en las necropsias.

La Moxidectina redujo el conteo de huevecillos de strongyle por > 99 por ciento a los tres días después del tratamiento pero algunos individuos permanecieron positivos por 10 días. La droga tuvo poca o nula actividad ovicida. Tal y como se evaluó en lo critico del control del examen, moxidectina fue del 99 al 100 por ciento efectiva ( $P < 0.05$ ) contra estadios luminares de *parascaris equorum*, *Strongylus vulgaris*, *Triodontophorus species*, *Craterostomum acuticaudatum*, 19 especies de cyathostome y *Oxyuris equi*. adultos de *S. edentatus* tambien fueron completamente removidos. La eficiencia contra el tercer estadio larvario de *Gasterophilus intestinalis* fue de un 95 por ciento ( $P < 0.05$ ). Estadios de nematodos luminares fueron removidos en pocos días, y las larvas fueron eliminadas a continuación cuando menos dos semanas después de el tratamiento. No se observo actividad contra *Anoplocephala perforliata*. Tal y como se evaluó la prueba de control, la moxidectina fue de 100

por ciento efectiva contra *Habronema muscae* y tuvo un 76 por ciento pero sin eficacia significativa contra larvas enquistadas de pequeños estrogilos.

En el año de 1995, Ihler CF, en el Departamento de Ciencias de grandes especies de Noruega; Realizaron una prueba de campo en 17 establos involucrando 221 caballos fue llevada a cabo para evaluar la presencia de resistencia a desparasitantes en pequeños estrogilos en equinos (cyathostomas). Los caballos fueron asignados en grupos tratados, y resistencia a fenbendazole (FBZ), pamoato de pyrantel (PYR) e ivermectina (IVM) fueron examinados por medio del examen de la prueba en el conteo de huevecillos en las heces. Las muestras fecales fueron recogidas al momento del tratamiento, 14 días post-tratamiento y 90 días post-tratamiento.

La resistencia a FBZ, la cual fue definida como una reducción en el conteo de huevecillos fecales < 95%, se encontró en 14 de 17 establos. En 2 de los 14 establos, la reducción de huevecillos estuvo cerca del límite de 95%, 91 y 93%, respectivamente. En un establo, las reducciones en huevecillos indicaron resistencia a PYR al igual que detección de resistencia a FBZ, 94% en reducción para PYR y 85% para FBZ. Sin signos de resistencia fue detectado a IVM. La reducción en el conteo de huevecillos fecales de el tratamiento hasta el día 90 post tratamiento fue usado como una respuesta del efecto de PYR e IVM en el estadio temprano, mas tarde, estadio tercero y estadio cuarto larvario en la pared intestinal. Esto se justifico porque no hubo reinfestaciones y porque el día post tratamiento el conteo de huevecillos fue de cero o muy cercano a cero para los grupos de tratamiento de PYR e IVM. Los efectos de PYR e IVM en los estadios larvarios fueron comparados y no fueron encontradas diferencias significativas estadísticamente.

En el año 2005, Meier A, Hertzberg H, en el Instituto de Parasitología de la Universidad de Zurich, los estrogilos pequeños que son resistentes a desparasitantes se han vuelto un problema mayor en la medicina equina en los últimos años. En muchos países europeos, los ciatostomas resistentes a benzimidazoles se han expandido y hoy por hoy están presentes en más del 50% de la población equina investigada. En contraste, la resistencia contra ivermectina no se ha reportado a pesar de su uso tan diseminado en los últimos

años. Optimizando la frecuencia de tratamientos basado en el monitoreo fecal cuantitativo es de gran importancia para preservar la eficacia antihelmíntica permanente.

En el año del 2000, Davies JA y Schwalbach LM, en el Departamento de Practicas Veterinarias en Equinos en Shelbyville, realizaron un estudio para evaluar la eficacia de la ivermectina, fenbendazole y pamoato de pyrantel, con observaciones preeliminares en la eficacia de doramectina como antihelmínticos en caballos.

La eficacia de la ivermectina, fenbendazole, pamoato de pyrantel y doramectina se evaluaron bajo condiciones de campo en dos sitios de una provincia de Sudáfrica. El estudio involucraba 25 caballos en cada sitio, divididos en 5 grupos de igual tamaño. La Ivermectina, fenbendazole y pamoato de pyrantel fueron administrados en dosis orales de 0.2 y 19 mg/kg.

La eficacia del tratamiento se baso en la reducción de huevos fecales 14 días después del tratamiento. En el sitio A el conteo de huevos se redujo un 100% después del tratamiento con ivermectina, fenbendazole y doramectina.

Una reducción del 96.1% se encontró después del tratamiento con pamoato de pyrantel. En el sitio B, ivermectina y doramectina produjeron una reducción del 100% en el conteo de huevos, fenbendazole produjo una reducción del 80.8% y pamoato de pyrantel una reducción del 94.1%, la doramectina produjo una reducción del 100% en los dos sitios, aunque no esta registrado para uso en caballos. Además, los resultados indicaron la eficacia de fenbendazole en el sitio B, lo cual sugirió la resistencia al benzimidazole. Los cultivos de larva mostraron que los cyathostomes mostraron un conteo del 86 al 96% antes del tratamiento en los dos sitios. Otros helminticos que se identificaron en las muestras fecales son los *strongylus spp* y *trichostrongylus axei*.

En el año del 2003, Matthee S, en el departamento de zoología en Stellenbosch en Sudáfrica, realizo una evaluación regular de la eficacia de estos productos que es aconsejable, ya que proveerá información de la reaparición de huevos de gusano y la resistencia de la población de gusanos. El

propósito del estudio es evaluar la eficacia del tratamiento de doramectina, pamoato de pyrantel, ivermectina y moxidectina en una granja de pura sangres en sudÁfrica. El estudio también comparó la eficacia anthelminítica de dos formulas de moxidectina administradas en sus dosis recomendadas (una inyectable de 0.2 mg/kg, no registrada para caballos, un gel oral de 0.4 mg/kg, registrada para caballos).

Dos grupos de ambos sexos, 30 añales y 40 destetados se probaron en el 2001 y el 2002, respectivamente, se dividieron en 3 y 4 grupos de igual tamaño. En el 2001, moxidectina fue uno de los 3 medicamentos administrados oralmente en una dosis de 0.4 mg/kg. En el 2002, pamoato de pyrantel e ivermectina se administraron oralmente a una dosis de 19 y de 0.2 mg/kg. Moxidectina y doramectina (el segundo no registrado para caballos) se administraron por inyección intramuscular en una dosis de 0.2 mg/kg, la dosis registrada para otras especies.

La prueba de conteo de huevos fecales disminuyó se uso para determinar la eficacia anthelminítica los dos años. Se registro una reducción del 100% con un 95% de confianza para la moxidectina (0.4 mg/kg) en el 2001. En el 2002 se registró un 99% y un 96% de reducción para pamoato de pyrantel e ivermectina, respectivamente. El mismo año, doramectina y moxidectina (ambos inyectables a una dosis de 0.2 mg/kg) no tuvieron ningún efecto en el conteo de huevos de gusano.

En el año del 2000, Varady M y colaboradores, en el Instituto de Parasitología en Eslovaquia, realizaron un estudio que incluyo 19 granjas, incluyendo 243 caballos, que fueron investigados por cyathostomas resistentes a los desparasitantes. El número de caballos en las granjas varía de 9 a más de 100, y se incluyeron caballos de todas las edades. Un mínimo de 7 caballos se uso para la prueba de reducción de conteo de huevos fecales (FECR). Los desparasitantes incluyeron: fenbendazole (pasta), ivermectina (pasta), pyrantel (polvo).

La resistencia al benzimidazole se detecto en 14 granjas, con FECR's de 65.1 a 86.3%. Los cultivos de larva después del tratamiento de fenbendazole revelaron exclusivamente larvas ciatostomas.

La ivermectina se probó en 8 granjas y demostró ser efectiva en todas. Pyrantel se probó en 2 granjas y la prueba FECR revelo una alta efectividad (92 – 97%). El resultado de nuestro estudio sugiere una resistencia de los cyathostomas equinos a los fenbendazole en Eslovaquia, y se están discutiendo posibles estrategias para disminuir la resistencia.

En el año de 1999, Pérez R, Cabezas I, García M y colaboradores, en el Laboratorio de Farmacología de la Universidad de Concepción de Chile, se llevo a cabo un estudio para evaluar y comparar los parámetros de disposición cinética del plasma de moxidectina e ivermectina después de una administración oral de sus preparaciones comerciales para caballos. 10 caballos clínicamente saludables, pesando de 390 a 446 kg se colocaron en 2 grupos experimentales de 5 caballos cada uno. El grupo 1 se trato con un gel oral de moxidectin y los fabricantes recomendaron dosis terapéuticas de 0.4 mg/kg. El grupo 2 se trato con una pasta oral de ivermectina, los fabricantes recomendaron una dosis de 0.2 mg/kg. Se tomaron muestras de sangre de la yugular en diferentes tiempos (0.5 hrs. y 75 días después del tratamiento).

Después de que se extrajo el plasma y derivados, las muestras se analizaron por HPLC con detección fluorescente. Se llevo a cabo un análisis cinético computarizado. Las moléculas padre se detectaron en el plasma 30 min. después y 30 días (ivermectina) o 75 días (Moxidectina) después del tratamiento. Ambas medicinas mostraron patrones similares de absorción y no se encontró alguna diferencia significativa. Las concentraciones pico de plasma para moxidectina fueron de 70.3 +/- 10.7 ng/ml y para ivermectina fueron de 44.0 +/- 23.1 ng/ml. Los valores bajo la curva de concentración-tiempo fueron de 36.6 +/- 66.0 ng x d/ml para el grupo de moxidectina y de 132.7 +/- 47.3 ng x d/ml para el grupo de ivermectina. La residencia en plasma fue de 18.4 +/- 4.4 y de 4.8 +/- 0.6 días para moxidectina e ivermectina respectivamente. Los resultados mostraron una residencia mas prolongada de moxidectina en los caballos. Una residencia más prolongada y una concentración más elevada

encontrada para la moxidectina puede explicar un efecto mas prolongado de la moxidectina.

Se concluye que las preparaciones comerciales de moxidectina para caballos difieren significativamente de las preparaciones de ivermectina.

En el año de 1998, Boersama JH y colaboradores, En el Instituto de Enfermedades Infecciosas e Inmunologicas de Holanda, observaron la reaparición de huevos strongilos en heces de caballos tratados con moxidectina (0.4 mg/kg de peso corporal) se comparo con el de las heces de caballos tratados con ivermectina (0.2 mg/kg de peso corporal). El estudio se llevo acabo, de diciembre de 1995 a junio de 1996. Los caballos se infectaron en el periodo de pastoreo. Dos grupos de 24 caballos cada uno se trataron con moxidectina e ivermectina respectivamente la semana 0. no se encontraron efectos secundarios después del tratamiento. Los caballos se hospedaron de la semana 1 a la semana 17. De la semana 17 en adelante, los caballos se alimentaban de pastura. Se tomaron muestras fecales en la semana -1, la semana 0 y cada semana desde la 3er semana hasta la semana 25. Los caballos tratados con ivermectina se tuvieron que tratar nuevamente en la semana 17 para prevenir contaminación de pastura. Por esta razón este grupo se descarto en esa semana. Conteo de huevos fecales individuales, cultivos fecales de grupo y diferenciación de larva se llevaron a cabo. En el grupo tratado con ivermectina se vieron huevos strongylos por primera vez en la semana 8 del tratamiento.

Se mostró un incremento constante del numero de huevos por gramo de heces a partir de la semana 8 hasta la semana 15. en el grupo tratado con moxidectina se mantuvo un conteo de huevos muy bajo a lo largo del estudio. Hubo conteos de 10 a 30 huevos por gramo de heces de la semana 19 a la 25.

La diferencia de los huevos encontrados en los tratamientos de moxidectina e ivermectina se puede explicar por una efectividad más alta de la moxidectina contra las etapas mucosas o un efecto residual mas largo de la moxidectina.

En el año de 1996, Boersema JH, Eysker M y colaboradores, en la Facultad de Medicina Veterinaria en Holanda, Compararon la reaparición de huevos estrogilos en las heces después del tratamiento con ivermectina o pyrantel que se investigo en 22 potros, 36 añales y 45 caballos adultos en 5 granjas holandesas. El resultado confirmo estudios anteriores que mostraron una reaparición de huevos en un periodo de 9 y 6 semanas después de tratarse con ivermectina y pyrantel respectivamente. No hubo diferencias en la reaparición de huevos entre potros, añales y adultos. El conteo de huevos en los añales fue consistentemente más alto que el conteo en adultos y potros, en ambos grupos (ivermectina y pyrantel). Esto concluye que no es obligatorio acortar los intervalos de tratamiento para los potros y añales. Pero se deben evitar periodos largos en los añales debido a que la contaminación de pastura es relativamente alta.

En el año de 1995, Boersman JH, Borgsteede FH y colaboradores, en el Departamento de Parasitología y Medicina Veterinaria Tropical en Holanda, observaron la reaparición de huevos strongylos en heces de caballos tratados con pyrantel embonate se estudio. Los caballos (103) se dividieron en 11 grupos en 8 diferentes granjas. La eficiencia de pyrantel embonate contra los estrogilos, basado en la prueba de reducción del conteo de huevos, fue de 99.8%. Se llevo a cabo un conteo semanal entre la semana 2 y la 9 despues del tratamiento y mostraron que 5 semanas después del tratamiento el conteo de huevos rebaso el 90% de reducción.

Esto concluye que tratamientos estratégicos con pyrantel embonate, para la prevención de estrogilosis, deben administrarse en intervalos de 6 semanas.

En el año de 1997, Monahan CM, Chapman MR y colaboradores, en el Departamento de Microbiología y Parasitología Veterinaria en el Estado de Louisiana, realizaron un estudio con tres grupos de potros que fueron criados bajo diferentes programas de manejo en este estudio: el grupo 1 (n=6) y el grupo 2 (n=6) fueron criados con pastura con sus mamás; el grupo 3 (n=5) fue criado bajo condiciones libre de parásitos. Las yeguas y los potros del grupo 1 recibieron pyrantel tartrate diariamente con su ración alimenticia en pellets, mientras que las yeguas y los potros del grupo 2 y 3 recibieron solo la ración en

pellets. Los potros criados con pastura fueron destetados y cambiados a una pastura altamente contaminada por 5 semanas.

El grupo 1 continuó su ración diaria de PT mientras que el grupo 2 recibió solo su ración de pellets. Después de este periodo, todos los potros fueron movidos a caballerizas. La mitad de cada grupo se reto con  $10(3)$  *strongylus vulgaris* infeccioso en la etapa 3,  $5 \times 10(3)$  *strongylus edentatus* y  $10(5)$  cyathostoma. Los exámenes de necropsia se llevaron a cabo 6 semanas después de contaminarlos para evaluar las cargas parasitarias y las lesiones. El grupo que se le daba PT diariamente redujo los cyathostomas en ambos, yeguas y potros, y fu efectivo para reducir las cargas parasitarias de larva infecciosa. El tratamiento diario del grupo 1 continuó durante el destete para eliminar los niveles de EPG, pero no previno la infección de strongyle largos durante el periodo de destete. El grupo 1 fue más sensible al reto que el grupo 2, el cual no exhibió ninguna molestia después. El grupo 1 fue igualmente susceptible al reto que los potros libres de parásitos.

En el año de 1997, Mancebo OA y colaboradores, en la Facultad de salud animal y producción, realizaron un estudio en base de los recortes positivos de la piel para las microfilarias de las cervicalis de Onchocerca (MF), 45 caballos fueron elegidos de 48 en un total de 257 defendidos en 12 localizaciones en la provincia nordestal de Formosa (Argentina), y asignados aleatoriamente a dos grupos de 20 caballos cada uno del tratamiento, y un grupo de control de cinco caballos. El día 14 después del tratamiento (PT), las muestras del recorte de la piel en el grupo de ivermectina (0.2 mg/kg) eran negativas para los microfilariae viables normales (FM), mientras que los caballos en el grupo de control mantuvieron su nivel del tratamiento previo de la infección.

En el mismo día el grupo de moxidectina (0.4 mg/kg), 18 caballos eran negativos para FM, pero los dos restantes tenían un total de 1 y 2 FM, respectivamente (equivalente a 10 y 20 MF/g de la piel), pero los tres parásitos demostraron daño cuticular y estructural marcado. Ambos caballos eran negativos en una biopsia de la repetición el día 21. A partir de día 3 PT, un caballo tratado con ivermectina (5%) evidenciaron una hinchazón al parecer no

dolorosa, edematosa en la línea media ventral de aproximadamente 15 x 2 x 3 cm., 20 centímetros delante del ombligo, que seguía sin cambiar el día 14 PT.

No se observaron reacciones adversas en el grupo tratado con moxidectina. Se encontró parasitismo en 18.7% de los caballos muestreados (48 de 257), y el número FM vario entre 10-1820/g del recorte de la piel (medio 172). El predominio similar y las cuentas totales habían sido descritos previamente en 1985 y 1986 en caballos de una ganadera en la misma área de Argentina; en exámenes en Texas (1974) y Louisiana (1995) en los EE.UU., los rangos de infección también eran similares, pero el conteo total mucho mas grande.

Se concluye que el gel oral equino de la moxidectina al 2% y la pasta oral equina de la ivermectina al 2%, eran igualmente 100% efectivas en el control de los *O. cervicalis* MF.

Al contrario a la ivermectina, moxidectina no causó las reacciones cutáneas después del tratamiento. El advenimiento de las avermectinas a principios de los años 1980s provocó un cambio profundo en los programas antihelmínticos para caballos.

Al introducir el control de parásitos adultos y larvas migrantes de los estróngilos grandes, la eficacia de la IVM cambió el motivo de preocupación de los propietarios de equinos, desechando la amenaza que significaban los grandes estróngilos y enfocando los esfuerzos para lograr el control de los pequeños estróngilos ó ciatostomas. Un programa integral de control también debe incluir el control de otras infecciones parasitarias importantes además de los pequeños estróngilos, pero éstos pueden tratarse según sea necesario.

Algunos ejemplos incluyen a *Strongiloides westeri* ó *Parascaris equorum* que son problemas parasitarios relacionados con la edad, restringidos a potros ó añojos; la gasterofilosis (*Gasterophilus* spp.), que tiene un componente estacional marcado para el control; los tratamientos para tenias (principalmente *Anoplocephala perfoliata*) u oxiuros (*Oxyuris equi*), que pueden ser parásitos importantes, pero no los principales en cuanto al diseño de un programa de

control. Estas infecciones parasitarias secundarias pueden tratarse dentro del cuadro de un programa dirigido contra los ciatostomas, empleando compuestos antiparasitarios que incluyan al parásito específico secundario dentro de su espectro de actividad.

Existen variaciones regionales sobre este tema, principalmente en lo concerniente a las épocas pico de la transmisión de las parasitosis ó a la administración de los antiparasitarios, pero para la industria moderna del equino el enfoque sigue estando dirigido a los ciatostomas.

### **Programa Integral de Control Parasitario:**

Un programa integral de control debe ser diseñado, implementado y supervisado por un especialista local familiarizado con el lugar y adaptado al cliente individual. De esta manera, el especialista puede incorporar la influencia regional de factores climáticos, necesidades relacionadas con la edad de la población de equinos (establo de crianza contra establo de pensión), así como las prácticas de manejo del establecimiento.

La memorización rutinaria de calendarios de tratamientos y drogas antiparasitarias sin entender la biología de los parásitos a ser controlados concede una ventaja intelectual a los parásitos. La confianza total en los antihelmínticos para controlar a los parásitos también pone más fe en ellos que lo que se justifica.

En un programa sustentable de control, también se deben llevar a cabo algunas prácticas auxiliares para reducir la población de parásitos antes del tratamiento antihelmíntico. De esta manera, un programa integral aliviará la presión sobre el desempeño del antihelmíntico y quizás retrase la aparición de la resistencia a las drogas en la población local de parásitos Tales prácticas auxiliares deberían incluir.

La supervisión de los ingresos y egresos de los equinos.  
El confinamiento y tratamiento de los recién llegados.

La supervisión cuidadosa de los equinos jóvenes, ajustando la densidad de la población en las pasturas, empleando rotación de pasturas y practicando normas de higiene básicas como transformar el estiércol en abono antes de distribuirlo en la pastura.

Antes de advenimiento de las avermectinas, *Strongylus vulgaris* era, sin duda, el nematodo más patógeno de los equinos, debido a la inflamación y a los cambios estructurales que causaba en la arteria mesentérica craneal (AMC), secundarios a la migración larval (Fig. 1 y Fig. 2). Estos cambios arteriales predisponían a los vasos distales del ciego y del colon ventral al bloqueo por tromboembolia, una condición llamada apropiadamente "cólico tromboembólico", precipitado por este estado de "arteritis verminosa". De estos eventos podría desarrollarse un cólico y el resultado dependería del tamaño del lecho vascular bloqueado y de su habilidad para establecer circulación colateral. Sin la circulación colateral, la condición podría progresar de un evento doloroso de isquemia, a la necrosis con el desarrollo de endotoxemia y muerte



Figura 1. Apariencia normal de la arteria mesentérica craneal (AMC) a la disección. Por el lado derecho está la aorta caudal abierta con la AMC y las ramas asociadas a la izquierda. Notese que el endotelio está liso y brillante, ninguna evidencia de formación de coágulo.



Figura 2. Menor amplificación de la AMC infectada abierta por disección. En la esquina inferior derecha está la aorta caudal con la AMC y las ramas asociadas abriendo hacia la izquierda. Notese la pérdida de endotelio liso y la abundancia de coágulos intraluminales, formaciones que resultaron de la migración de larvas de *Strongylus vulgaris*.

El cólico tromboembólico no requiere ni requirió de una infección activa por larvas de dentro de las arterias, porque los cambios arquitectónicos inducidos en la AMC persistieron mucho tiempo después de que las larvas maduraron y volvieron al ciego ó colon. Estos cambios incluyeron la cavitación del vaso con la formación de divertículos, la calcificación de la pared arterial y la pérdida de la elasticidad normal de la arteria (Fig. 5). La interrupción del flujo de sangre laminar a través de la AMC creó un ambiente que favorece la formación de coágulos, predisponiendo a los animales previamente infectados a los accesos de cólico sin la necesidad de una infección activa concurrente.



Figura 3. Disección de la AMC de un caballo previamente infectado con *Strongylus vulgaris* pared arterial. Estos cambios contribuyen a la formación de coágulos y pueden resultar en accesos de cólico tromboembólico aún habiendo desaparecido las larvas.

Debido al largo periodo prepatente de los grandes estróngilos, típicamente entre 6 y 11 meses, el uso regular de IVM a intervalos más cortos que el periodo prepatente extendido, ha reducido mucho la prevalencia de cualquier estróngilo mayor en las pasturas de caballos. El control de los grandes estróngilos ha aclarado la patogenicidad de los pequeños estróngilos.

Christine Uhlinger siguió la incidencia de cólicos durante un período de 5 años en establecimientos con programas de control antihelmínticos diferentes, usando productos que no eran IVM [3]. Durante este estudio, no se hallaron larvas infecciosas de grandes estróngilos en los cultivos de heces, realizados para la identificación de larvas del tercer estado, sólo se recuperaron larvas de ciatostomas. En granjas donde los programas del control reducen efectivamente los huevos de estróngilos por gramos de heces (HPG) eliminados por los equinos, la incidencia de cólico también se redujo dramáticamente. Adicionalmente, los resultados de este estudio subrayan que los beneficios de un programa de control se evidenciarán no sólo durante la estación en curso sino también se mantendrán en las subsecuentes épocas de pastoreo.

### **Ciclo de Vida de los Ciatostomas:**

Los especialistas de equinos tienen que tener presente el adagio "conoce a tu enemigo" con respecto al ciclo de vida de los ciatostomas. Los rasgos importantes del ciclo de vida tienen relevancia para el especialista, particularmente en lo pertinente al diseño de programas de control y también para entender las relativas eficacias de diferentes antihelmínticos contra fases específicas del ciclo de vida.

Los ciatostomas adultos producen huevos típicos de tipo estróngilo, indistinguibles de los huevos de los estróngilos grandes, que son eliminados en las heces. Bajo condiciones medioambientales favorables, los huevos se desarrollan en larva de primer estado (L1) que eclosiona. Se requiere que el desarrollo continúe en la pastura, donde también, dependiendo de los factores medioambientales favorables, pasará a larva de segundo estado (L2) y luego al tercer estado infectante (L3). Estas L3 retienen la vaina de las L2, que proporciona considerable protección frente a condiciones medioambientales desfavorables como el desecamiento. Las larvas infectantes ingeridas por los caballos que pastan, se desarrollarán a través de una secuencia de estados esenciales con interrupciones por períodos de hipobiosis ó inactividad.

La mayor parte de este desarrollo secuencial ocurre dentro de los tejidos del intestino grueso, pero los ciatostomas no penetran ó migran a través de tejidos más profundos u órganos. Se han observado señales que determinan los pasos del desarrollo ó de la hipobiosis pero los mecanismos subyacentes aún no se entienden bien.



Figura 4. Huevos típicos de tipo estróngilo vistos con un objetivo 10X.

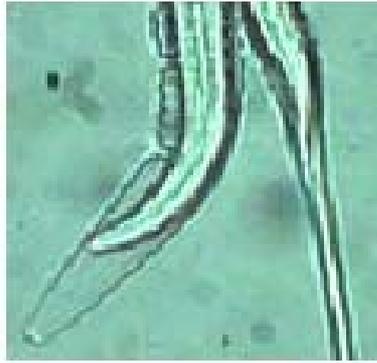


Figura 5. Una larva típica de ciatostoma de tercer estado (L3)

La L3 infectante ingerida por los animales cuando pastan perderá la vaina en el lumen del intestino delgado, ciego ó colon ventral y la mayoría detienen el crecimiento como L3 temprana (early L3 = EL3), descrita así porque no se pueden observar diferencias con las L3 infectantes ingeridas con la pasturas. Muchas de las EL3 ingeridas se encontrarán en las criptas del ciego ó colon, ó enquistadas dentro de las células de epiteliales. Las fases de desarrollo subsecuentes que pueden identificarse son la L3 tardía (late L3 = LL3), identificable por el alargamiento de la faringe que lo diferencia de la EL3. La LL3 se desarrollará en el cuarto estado larval (L4), identificable por el desarrollo de la cápsula bucal. La L4 será el estado más avanzado encontrado en los tejidos de la mucosa ó de la submucosa. El desarrollo posterior requiere que las L4 surjan de su enquistamiento y vuelvan al lumen del ciego ó colon donde maduran al quinto estado larval y después en adultos fértiles productores de huevos, completando el ciclo vital. Estas fases, aunque conocidas por el veterinario, son relevantes al examinar la bibliografía de los antihelmínticos, que pretenden eficacia contra los ciatostomas enquistados durante los distintos períodos ó en distintas etapas de desarrollo.

Los signos externos ó internos recibidos por las larvas de ciatostoma que determinan la detención del desarrollo ó hipobiosis, precipitando la sucesión de cambios que conducen a la aparición final de las larvas enquistadas, no han sido identificados definitivamente y pueden continuar

siendo un misterio. Existen evidencias observacionales y experimentales que sugieren roles para mecanismos estacionales y biológicos. No obstante, el mayor subconjunto de la población de ciatostomas que infectan al caballo están en estado de EL3 [7-9]. Los porcentajes relativos de EL3, LL3 y L4 pueden cambiar estacionalmente, pero la EL3 representa la proporción más grande de la población total de ciatostomas en equinos en cualquier época del año.

Este punto tiene relevancia para el desarrollo ó el evitar la resistencia a las drogas: si el antihelmíntico en cuestión tiene una actividad excelente sólo contra las fases alojadas en el lumen y poca ó ninguna actividad contra las fases de la mucosa, entonces ejercerá muy poca presión de selección para la resistencia a las drogas hacia ese producto.

Las larvas de la mucosa que continúan desarrollándose y ocupan el lumen deberían ser tan sensibles a la droga como sus predecesoras. Si un antihelmíntico ejerce presión de selección en las larvas de la mucosa, entonces las que sobreviven y salen hacia el lumen para completar el ciclo de vida deberían ser menos sensibles a la droga que sus predecesoras.

La evidencia para los signos estacionales recibidas por las larva de la mucosa, sugieren una función evolutiva conservada para retrasar la transformación de las larvas en adultos fecundos, hasta el momento en que las condiciones externas favorezcan el desarrollo de los huevos a larvas infectantes en la pastura. Esto se manifiesta durante el otoño e invierno como un aumento relativo en el porcentaje de fases hipobióticas y enquistadas paralelamente con una disminución en el porcentaje de las fases lumbinales. A finales del invierno y principio de la primavera aumenta el porcentaje de los estados lumbinales, pero nunca llegan a ser la mayoría de la población de ciatostomas; siempre hay una porción significativamente mayor de ciatostomas en la mucosa, esperando a desarrollarse, que adultos presentes en el lumen

También existe evidencia de que las larvas de la mucosa reciben señales físicas ó biológicas que pueden ser demostradas después de la remoción de los estados lumbinales por tratamientos antihelmínticos. Gibson realizó un estudio

con ponies que habían pastado y luego fueron mantenidos en un lugar libre de parásitos donde no podía haber reinfección, estos ponies se infectaron naturalmente con ciatostomas durante el pastoreo y se trataron con fenotiacina, un antihelmíntico capaz de sacar a los estados luminales, pero sin ningún efecto en las larvas de la mucosa. El retiro de los adultos fue la señal para que una porción de larvas de la mucosa reasumieran su desarrollo y ocuparan el nicho del lumen dejado vacante. Gibson trató con drogas repetidamente y encontró que la población de la mucosa era suficiente para llenar el lumen de esta manera durante por lo menos 30 meses de encierro bajo condiciones "libre de parásitos". Este estudio es hoy relevante para los veterinarios por dos razones:

- 1) las larvas viables de la mucosa estarán presentes durante años después de la ingestión.
- 2) porque la manifestación de la ciatostomosis larval clásica ha sido asociado con tratamientos antihelmínticos recientes eficaces para quitar a los estados luminales.

Tales tratamientos dados a los caballos jóvenes al final del invierno ó principio de la primavera pueden activar la enfermedad al dar inadvertidamente la señal para que la población enquistada reasuma su desarrollo. Se podría especular en esa situación que la señal estacional para la emergencia va a la par con la señal biológica de nicho vacante para exacerbar una posición ya precaria. Un caballo no podría estar en riesgo sin haber acumulado una población sustancial de larvas en la mucosa por la exposición en la pastura. No obstante, el veterinario debe estar consciente de este potencial para inducir la salida de las fases larvarias de la mucosa.

### ***Ciatostomosis larval: dos formas clínicas***

La ciatostomosis larval, se caracteriza por un ataque agudo de diarrea en caballos, secundario a la emergencia sincronizada de larvas enquistadas que rompen la superficie de la mucosa del ciego y del colon ventral .

Esta forma de ciatostomosis larval tiene analogías con la ostertagiasis de tipo II en bovinos jóvenes. Las dos pueden ser enfermedades que ponen en peligro la vida debido a la salida sincronizada de larvas hipobióticas, las dos son principalmente enfermedades de animales jóvenes que recibieron una exposición significativa a las larvas infectantes mientras pastaban, los animales jóvenes son susceptibles antes de que se establezca la resistencia adquirida a la reinfección y ambas son enfermedades clínicas que afectan un número pequeño de animales en una manada, a pesar del hecho que la mayoría de los animales de la manada experimentarán cierto grado de salida larval. La ostertagiasis tipo II y la ciatostomosis larval tienen un componente estacional en las regiones templadas. Los factores de riesgo descritos para los caballos incluyen un ataque al final del invierno ó a principio de la primavera, afectando a los animales de 6 años de edad ó más jóvenes, y una asociación con un tratamiento antihelmíntico reciente que sacó a las larvas y adultos que vivían en el lumen.

Una segunda forma que hemos observado ocurre durante la época de pastoreo pero sin el ataque agudo de diarrea característico de la ciatostomosis larval clásica. En cambio, la queja al presentar al animal es de una condición progresiva de desgaste y pérdida de peso a pesar de que la pastura ó la suplementación alimenticia sean buenas. Los hallazgos clínicos en estos animales son igualmente no específicos como con la forma clásica: las proteínas del plasma bajas, la albúmina baja, niveles variables de fibrinógeno, las cuentas de neutrófilos posiblemente elevadas con algunos eosinófilos presentes. Esta forma no es secundaria a la salida de las larvas, más bien la enfermedad es secundaria a la acumulación progresiva de larvas enquistadas e hipobióticas que llevan a un engrosamiento de la mucosa que resulta en una disminución de la absorción de nutrientes y una eficiencia alimenticia pobre.

Un diagnóstico definitivo de la forma estival es igualmente complicada como en la forma clásica porque estos animales están a menudo con un calendario de antihelmínticos que controla la oviposición, de manera que el HPG es bajo ó aún cero, así el veterinario puede llegar a descartar el parasitismo como causa de la enfermedad de desgaste. El cuadro

epidemiológico de caballos afectados es similar al de la forma clásica, típicamente caballos de 6 años ó más jóvenes, son expuestos a una pastura utilizada por otros caballos con una variedad de tratamientos de antihelmínticos. Una diferencia significativa es que los signos no se desarrollan en forma aguda sino progresivamente en el transcurso de la época de pastoreo.

Basado en las historias que nosotros hemos encontrado, los tratamientos antihelmínticos que se usaron rutinariamente no habrían quitado a las larvas enquistadas de esos animales jóvenes. Como los caballos continuaron comiendo una pastura infectada, las cargas de la mucosa se incrementaron lo cual bajó progresivamente la eficiencia alimenticia y la condición corporal. El denominador común para la ciatostomosis larval clásica y la forma de verano es el requerimiento de exposición a las larvas infectantes en por consumo de pasturas contaminadas.

La exposición controlada y limitada de los caballos a las larvas de la pastura es manejable y se puede lograr con un programa de control de parásitos. Para prevenir la presencia de una alta contaminación en la pastura a través de los tratamientos estratégicos con antihelmíntico para grupos de todas las edades, no solamente de los animales más jóvenes y susceptibles, se necesita un programa de control integral y eficaz. Muchos propietarios de equinos no tienen presente que un animal más viejo en excelente condiciones puede ser una fuente importante eliminación de huevos que contaminarán la pastura, y por ende los propietarios ó encargados de la granja pueden tratar de reducir los gastos ocasionados por administración de antihelmíntico excluyendo a algunos caballos del programa basados en la condición corporal externa. El especialista equino debe educar a estos clientes para que vean el programa de manejo de la pastura con una perspectiva más global para el beneficio de la salud colectiva de la manada en vez de pensar en tratamientos individuales.

Los tratamientos dirigidos sólo a los animales más jóvenes pueden controlar los niveles de sus parásitos adultos del lumen, pero pueden no protegerlos adecuadamente de la acumulación de larvas enquistadas. Esta carga acumulada puede afectar la absorción de nutrientes durante la época de

pastoreo en curso, y podría resultar en un crecimiento ó desarrollo pobre ó podría resultar en una ciatostomosis larval antes de la próxima época de pastoreo.

### **El desarrollo larval en el potrero:**

Para lograr simultáneamente el primer y segundo objetivo de nuestra estrategia de control, los veterinarios deben entender la dinámica de desarrollo larval desde el huevo hasta la L3 infectante y cómo estas fases sobreviven en la pastura. Los especialistas de equinos pueden reducir el número de tratamientos y los costos globales de un programa antihelmíntico eficazmente ajustando los tratamientos a los períodos de mayor peligro de infección. Con esta perspectiva, los veterinarios pueden considerar cómo su clima local afectará el desarrollo de los huevos ó la supervivencia larval en la pastura. Esto determinará cuales son los períodos ó estaciones más benéficas para aplicar las medidas intensivas de control antihelmíntico. Para cualquier caballo en la pastura hay 2 fuentes de larvas infectantes de ciatostoma: aquellas L3 que sobrevivieron en la pastura de la estación previa y aquéllas que se desarrollan de huevos eliminados en la materia fecal de los caballos en esa pastura, estos huevos son producidos por los adultos recientemente madurados en el lumen a partir de larvas que estaban en la mucosa.

Los veterinarios deben asumir que todos los caballos van a eliminar algunos huevos en la materia fecal cada primavera y anticipar que los animales más jóvenes (<6 años) puedan desarrollar altos HPG en ese momento. Los caballos más viejos, en virtud de su resistencia adquirida, tendrán cargas mucho más bajas, y como consecuencia menor HPG, pero son una fuente de contaminación de la pastura. De la misma manera, el veterinario puede asumir que habrá cierto grado de reinfección a partir de larvas que sobreviven al invierno en la pastura y que los animales jóvenes van a tener menor resistencia a esta fuente de reinfección. Estas larvas no serán abundantes hasta que las temperaturas no se hayan elevado lo suficiente para su actividad metabólica.

Cómo se mencionó anteriormente, las larvas de ciatostoma se desarrollan de huevos típicos de estróngilo eliminados en la materia fecal,

desde el estado de L1 hasta el de la L3 infectante. El huevo, la L1 y L2 son más susceptibles a las condiciones medioambientales desfavorables que la L3.

Los huevos eliminados durante el tiempo más frío se desarrollan muy despacio pero un alto porcentaje sobrevivirá y se desarrollará, mientras que los huevos eliminados durante el tiempo cálido y seco probablemente tendrán más dificultades en llegar al estado de L3 infectante. Ambas L1 y L2 son más susceptibles al desecamiento que la L3 que está protegida por la vaina retenida de la L2. Las temperaturas más frescas de invierno y primavera normalmente están acompañadas por mayor humedad, más favorable para la supervivencia y desarrollo de las etapas de L1 y L2. Se destaca que la reducción del HPG por el tratamiento antihelmíntico será más crítica durante la época que favorece el desarrollo del huevo hasta la L3 y menos crítica en la época que el calor y la sequía desecarán ó agotarán a las larvas ó huevos.

Los tratamientos antihelmínticos tempranos en la estación de pastoreo serán esenciales para prevenir una alta contaminación de la pastura. La importancia de estos hechos para el veterinario descansa sobre la programación de los tratamientos antihelmínticos combinados con el manejo de las pasturas. Los tratamientos que apuntan a la reducción de la eliminación de huevos durante la primavera y comienzo del verano (en los climas templados del norte por ejemplo) son esenciales porque las condiciones medioambientales favorecerán el desarrollo larval hasta la L3. Los tratamientos durante condiciones cálidas y secas permiten, relativamente, más margen en lo referido a la eficacia del antihelmíntico ó a la eliminación de huevos porque:

- 1) un bajo porcentaje de los huevos eliminados podría alcanzar el estado de L3 protegida.
- 2) las L3 infectantes que podrían desarrollarse tendrían un período de vida más corto durante el tiempo cálido por el agotamiento de su limitada energía almacenada.

La vaina retenida del estado de L2 protege a la L3 de la desecación pero también le impide el consumo de alimento. La L3 infectante, en la pastura

durante el invierno y con las frías temperaturas de principios de primavera, sobrevive por períodos relativamente más largos, debido a su tasa metabólica baja, temperatura-dependiente. El permitir que una pastura de primavera permanezca vacía durante el otoño es un método para extender el período y reducir el número de L3 sobrevivientes.

El segundo objetivo de programas estratégicos de control será el reducir el número de tratamientos antihelmínticos usados durante la época de pastoreo.

Los veterinarios podrán organizar el calendario de sus tratamientos antihelmínticos a las estaciones en las que sean muy necesarios ó benéficos considerando las condiciones climáticas locales ó las prácticas de manejos de pasturas, tales como la irrigación, el rastreo ó la distribución del estiércol, qué podría tener influencia en el desarrollo ó supervivencia de las larvas infectantes. Claramente, si pasan menos huevos en la materia fecal, pueden desarrollarse menos larvas, pero el veterinario puede aceptar que algunos individuos de la manada tengan un bajo nivel de eliminación de huevos durante períodos que no son favorables para el desarrollo de las larvas con la finalidad de reducir la cantidad de tratamientos antihelmínticos. Se aconseja a los veterinarios el determinar cuando ocurren las condiciones más inclementes para el desarrollo larval en su región, lo cual indicará el momento para tomar tal medida.

***Período de reaparición de huevos (PRH):***

Si un tratamiento antihelmíntico efectivo reduce el HPG a cero, esta será únicamente una condición temporal y la reasunción de la eliminación de huevos ocurrirá eventualmente cuando los nuevos ciatostomas adultos repueblen el lumen. Ningún antihelmíntico es totalmente efectivo contra los estados en la mucosa y algunas L3 infectantes ya presentes en la pastura sobrevivirán a las condiciones medioambientales desfavorables.

Esta combinación virtualmente garantiza la reinfección. El período de HPG cero seguido por la reasunción de la eliminación de huevos es denominado el período de reaparición de huevos (PRH). La duración del PRH estará influenciada por la edad del caballo, por el antihelmíntico empleado y por

la intensidad de la reinfección por larvas de la pastura. En la misma pastura, bajo idénticas prácticas de manejo y tratados con el mismo antihelmíntico, los caballos jóvenes van a tener PRH más cortos que los caballos más viejos.

Diferentes clases de antihelmínticos proveen diferentes duraciones de PRH, con los piranteles proveyendo el PRH más corto (4 - 6 semanas), benzimidazoles un PRH intermedio (hasta 8 semanas), y las AM con el PRH más largo (8 - 12 semanas). Estos factores dinámicos deben ser considerados por el veterinario y es esencial que un programa de control integral eficaz se supervise adecuadamente durante la estación de pastoreo de tal manera que el momento de aplicar el próximo tratamiento este determinado por el PRH. Los intervalos del tratamiento más largos que el PRH conducen a la eliminación de huevos y a la contaminación de la pastura; los intervalos de tratamiento más cortos que el PRH conducen a dar más tratamientos que los necesarios, incrementando así el riesgo de desarrollo de resistencia a la droga.

En cuanto a los costos para el dueño ó la eficiencia para el personal veterinario, se debería determinar el PRH de un grupo de animales, en vez de controlar a todo el manada. Normalmente se tomará una muestra al azar del 10% de la manada pero se podría controlar a los caballos más jóvenes, porque tienen los PRH más cortos y los HPG más altos. Idealmente, el veterinario fijará el momento del pretratamiento de la manada antes de que algunos individuos contaminen la pastura excesivamente. Este programa de retratamiento será más flexible durante los períodos secos y cálidos porque los factores medioambientales favorecen al especialista y al programa de control. Un retorno a la eliminación de huevos durante los períodos fríos y húmedos como primavera y otoño en las regiones de clima templado del norte, le dará la ventaja a los parásitos

### **La Supervisión del Programa de Control:**

La supervisión del programa de control significa verificar si hay huevos de estróngilos en la materia fecal y es la contribución indispensable del especialista equino. Los exámenes fecales no deben verse como eventos

independientes sino como una sucesión de eventos necesarios, como los títulos de anticuerpos en sueros pareados.

Las muestras pareadas proporcionan más información. Los especialistas de equinos pueden establecer una cuota mensual fija para un establecimiento, como han hecho con éxito los especialistas de bovinos para los grandes clientes. Las razones para determinar el HPG incluyen:

1. la evaluación del nivel de parasitismo de la manada antes del tratamiento;
2. la comprobación de la respuesta post-tratamiento a un antihelmíntico a los 10 - 14 días;
3. la determinación del PRH que dictará la programación del próximo tratamiento;
4. la comparación de la rentabilidad de diferentes antihelmínticos.

Para la reducción exitosa de la incidencia de cólico, Uhlinger [3] fijó los tratamientos del antihelmíntico para la manada entera cuando 25% de esa manada habían llegado a 200 EPG.

Usando esta medida, Uhlinger pudo reducir la incidencia de cólico, reducir el número de tratamientos antihelmínticos usados en total, así como reducir el nivel de contaminación de la pastura que prevalecía cuando estos establecimientos emplearon programas con intervalos de 8 semanas. Uhlinger examinó a todos los animales en cada una de 4 manadas.

Los exámenes intensifican el trabajo y el costo es prohibitivo, por lo que surge la pregunta de qué segmento de la población se debe muestrear para que sea eficaz si la manada es muy grande y el personal técnico veterinario tiene exceso de trabajo. Muestrear 10% de cualquier población es una regla empírica citada normalmente basada en la distribución desigual de las cargas parasitarias dentro de una población. Ewert y col., recomiendan examinar 20% de la manada después del tratamiento antihelmíntico para verificar la eficacia de la droga empleada. La recomendación más importante para el especialista de

equinos es examinar a los mismos animales pre y postratamiento para evaluar una reducción del 90% del HPG después del tratamiento.

El porcentaje real de la manada a examinar deberá ser determinado por el costo, entre clientes y profesionales. Si el costo ó la complejidad del programa indicaran que se podrían seguir a pocos animales pre y postratamiento y para la determinación del PRH, lo más lógico será concentrar el muestreo en los animales jóvenes por las razones ya expuestas.

El examen fecal a usar en este programa es crítico porque tiene que tener una sensibilidad suficiente para medir una gama amplia de HPG con precisión. Como mínimo se desea una reducción del 90% del HPG para un compuesto antihelmíntico efectivo. Una reducción menor del 90% es altamente sugerente de una falla en el tratamiento ó de la aparición de resistencia a la droga. El examen fecal empleado debe ser suficientemente sensible para medir el bajo HPG postratamiento ó el veterinario no sabrá que hay problemas. Por ejemplo, si un HPG pretratamiento es 400, una reducción de 90% va a significar un HPG postratamiento aceptable de tan sólo 40 HPG. Una técnica capaz de dar medir con exactitud 40 HPG es esencial para esta determinación.

La prueba de MacMasters no es lo suficientemente sensible para este propósito. El examen de McMasters cuantifica huevos tipo estróngilos en 1/100 de la muestra fecal original. Matemáticamente esto requiere que al menos haya 100 huevos para que 1 sólo huevo sea contado con repetibilidad, limitando así la sensibilidad a 100 HPG. Muchos clínicos y parasitólogos tienen la impresión errada de que la técnica de McMasters es exacta a 50 HPG en virtud de contar las dos celdas de la cámara de McMasters. Este concepto erróneo pasa por alto la necesidad de contar ambas cámaras como medio de verificar la exactitud de una cuenta de cualquier cámara individual. Los veterinarios deben tener presente que la muestra está diluida en una solución hipertónica que afectará la distribución de los huevos en el frasco ó en la pipeta usada para cargar las cámaras individuales. Debido a esta fuente ineludible de error, se deberán contar las 2 cámaras para establecer un intervalo de confianza de que ambas cuentas son repetibles y representativas del verdadero HPG.

La limitación matemática de cada cámara es 100 HPG y agregando la cuenta de dos cámaras no puede bajar su precisión a 50 HPG, aunque este error se informa regularmente en la bibliografía. Hay que tener presente que la cuenta promedio de 2 cámaras podría ser  $50 \pm 100$  HPG, y este intervalo de confianza es tan amplio, que debería excluir a la prueba de McMasters del uso, cuando la exactitud de un HPG bajo es esencial para la interpretación de la respuesta al tratamiento.

Complicando esta fuente de error matemático está el hecho de cometer frecuentemente un error técnico. Un error común cometido por el técnico veterinario, causado por el interés de ahorrar tiempo con la técnica de McMasters es el cargar ambas cámaras de la laminilla con una sola carga de la pipeta, en lugar de cargar una cámara, descartar el resto del contenido en el tubo, mezclar la dilución nuevamente y volver a llenar la pipeta para cargar la segunda cámara de la laminilla. Esta falla refuerza la disparidad de cuentas entre las cámaras porque los huevos pueden haber subido en la solución que estaba en la pipeta. Cada cámara debe cargarse después de remezclar por completo la dilución fecal. No se puede ahorrar tiempo sin reducir la exactitud ó repetibilidad del examen. Nuestro laboratorio emplea la técnica de Stoll modificada exclusivamente para los exámenes fecales cuantitativos de caballo.

Es meramente una técnica de centrifugación de azúcar con una cantidad conocida de la muestra fecal diluida. Varias ventajas de esta técnica se presentan en contraste con la técnica de McMasters, pero requiere de centrifugación. Hemos determinado que una centrífuga de cabezal oscilante proporciona resultados más exactos y repetibles que los obtenidos con una centrífuga de cabezal fijo usando una solución de azúcar de 1.20 de densidad, ó que la técnica de McMasters (Monahan, datos no publicados).

Con la técnica del Stoll, no hay ninguna laminilla de cámara fija como en la técnica de McMaster, por lo tanto cierto margen en el factor de dilución permite una sensibilidad tan baja como de 2 a 5 HPG. Brevemente, una cantidad moderada de materia fecal (o 2 ó 5 gramos, dependiendo de la

sensibilidad deseada) se diluye con una cantidad medida de agua corriente hasta completar 100 g: 2 g de heces más 98 ml de agua ó 5 g de heces más 95 ml de agua. La muestra fecal se dispersa uniformemente en el agua, entonces 10 ml de la suspensión fecal se pasa a un tubo de centrifuga graduado. Esto representa 10% de la muestra fecal original (ya sea 0,2 ó 0,5 gramos). Esta muestra es peleteada por centrifugación, el sobrenadante es descartado, entonces se agrega la solución de flotación y se mezcla completamente. Se pone el tubo en la centrifuga, se forma un menisco divergente por el agregado de varias gotas adicionales de la solución de flotación, y se pone un cubreobjeto sobre el menisco y el tubo de centrifuga. Centrifugamos por 10 minutos a aproximadamente 200 x g, quitamos el cubreobjeto después de la centrifugación y contamos todos los huevos de tipo estróngilo que se recuperaron.

Contamos sólo los huevos tipo estróngilo y se registra si se hallan otras estructuras parasitarias. Basado en la cuenta de todos los huevos tipo estróngilo presentes en el 10% de la muestra fecal original, establecemos el HPG, por la multiplicación de una constante simple (5 si empezando con 2 gramos de excremento; 2 si empezando con 5 gramos de excremento).

Para lograr el segundo objetivo de la estrategia de control (la reducción del número de tratamientos antihelmínticos usado durante un año ó durante la estación de pastoreo), el veterinario debe considerar la época del año, los distintos beneficios de las clases de antihelmínticos disponibles, y unirlos con el conocimiento de las susceptibilidades relativas en los diferentes grupos de edades a ser tratados. No hay un solo protocolo eficaz para todas las circunstancias, y, contrariamente a las publicaciones de las empresas farmacéuticas, ningún producto tan eficaz que su uso evite la consideración de los otros compuestos ó clases. Los riesgos de la mayoría de las enfermedades parasitarias son estacionales, por lo tanto también serán estacionales los beneficios del uso de los distintos compuestos antiparasitarios. De la misma forma, los riesgos de parasitismo cambian entre los diferentes grupos de edades de los caballos, por lo que se justifica usar el antihelmíntico más

poderoso en los caballos más jóvenes y otros productos en los caballos más viejos que son más resistentes.

Una ventaja distintiva de rotar los antihelmínticos se basa en la habilidad de una droga para controlar otros parásitos por su espectro de actividad. Ningún producto tiene eficacia contra el espectro completo de los parásitos de los equinos. En algún momento, se deberán seleccionar distintos compuestos antiparasitarios, por ejemplo para controlar tenias ó larvas de gasterófilos. Una ventaja teórica de rotar entre clases de drogas es la creencia que una subpoblación de nematodos que comienza a desarrollar la resistencia a una clase de droga podría controlarse con el uso de una segunda clase de drogas reduciendo así el potencial de establecer los genes de resistencia dentro del genoma.

Las estrategias de control antihelmíntico normalmente se describen como rotaciones "rápidas" ó "lentas" basadas en si las diferentes clases de antihelmíntico se rotan entre tratamientos ó entre años calendario. Aunque existen múltiples clase de drogas para uso en equinos, los antihelmínticos más comúnmente empleados en equinos de todas las edades, caen dentro de 1 de las 3 clases mayores: avermectinas/milbemicinas (AM), benzimidazoles (BZD), ó sales de pirantel (PIR).

Los programas de control integrado se pueden basar en el uso de estas tres clases exclusivamente, y el uso de cada clase garantiza controlar algún componente del estado de desarrollo del parásito. Como ejemplo, se puede usar IVM para el control de nematodos y gasterófilos, reservando el uso ocasional de una dosis elevada de un benzimidazole para quitar las larvas enquistada de ciatostomas de los animales jóvenes, y los tratamientos con pamoato de pirantel cuando están dirigidos a cestodos como *Anoplocephala perfoliata*.

Por lo común se usan distintas denominaciones para describir las estrategias de rotación de los programas de control antihelmíntico: rotación rápida, rotación lenta, sin rotación, tratamiento selectivo y tratamientos dirigidos.

**La rotación rápida** de antihelmínticos implica que las diferentes clases de droga se cambian entre tratamientos secuenciales durante una estación de pastoreo.

Para apuntar al espectro entero de los parásitos del caballo, una rotación rápida de compuestos es esencial.

**La rotación lenta** de antihelmínticos significa que se utiliza una sola clase de droga para una época de pastoreo entera y una clase de droga diferente se empleará todo el año siguiente. Todos las etapas de desarrollo de los parásitos de los equinos no pueden tratarse eficazmente durante una época usando esta estrategia.

**No rotación**, como el nombre lo indica, significa que se usa una sola clase de droga hasta que no funciona más y se ha usado en establecimientos donde la IVM ha sido el único antihelmíntico usado por años. Nuevamente, ningún compuesto antiparasitario es eficaz para todos los estados de desarrollo de los parásitos de equinos.

Los tratamientos dirigidos son aquellos dirigidos solamente a caballos con alto HPG ó con enfermedad clínica, permitiendo que otros caballos queden sin tratar. Esta estrategia puede ser peligrosa porque en el momento que el primer caso clínico se descubre puede haber ya una contaminación significativa de la pastura. La desparasitación diaria con tartrato de pirantel como aditivo del alimento, ha sido usado por algunos propietarios de equinos y puede ser un agregado útil a un programa rotacional, pero no debería sustituir un programa integral.

La necesidad de rotar entre clases de drogas, no meramente entre productos es inherente a estos programas rotacionales. El simple cambio de fenbendazole a oxibendazole, ó febantel, no es un cambio entre clases de drogas ó de mecanismo de acción porque todos son benzimidazoles relacionados. Un cambio entre IVM a MOX igualmente no constituye un cambio

en la clase de droga. Los caballos jóvenes son más susceptibles a las cargas altas de todos los parásitos, incluyendo los ciatostomas, hasta que se establece una resistencia relacionada con la edad ó resistencia adquirida, alrededor de los 6 años de edad.

Los caballos más viejos pueden llegar a adquirir alta carga parasitaria, pero los caballos más jóvenes representan la preocupación más grande para el veterinario. Como se discutiera anteriormente, en los caballos jóvenes se pueden establecer grandes cargas larvales de ciatostomas en la mucosa que pueden impedir la absorción de nutrientes y resultar en una enfermedad clínica. Hacia el final ó cuando termina la estación de pastoreo los veterinarios deberán considerar dar un tratamiento a los equinos de ese grupo de edad para reducir las cargas de larvas de ciatostomas enquistadas. Un protocolo de fenbendazole durante 5 días ha demostrado tener alta efectividad sobre los ciatostomas en la mucosa. El oxibendazole usado en un protocolo similar también ha mostrado eficacia.

Teóricamente, estas larvas se morirán *in situ* dentro de la mucosa, y las larvas en descomposición podrían servir como una fuente de antígenos de ciatostoma para proporcionar al el sistema inmunológico la exposición suficiente para acelerar el desarrollo de la resistencia adquirida, a una edad más temprana que si se hubiera permitido que desarrollara naturalmente, exclusivamente en la pastura. Debido a la extendida resistencia al benzimidazole de los ciatostomas adultos, éste podría volverse el único uso de un benzimidazole durante una estación de pastoreo, y restringido a los caballos menores de 6 años de edad.

En la actualidad dentro de los Estados Unidos de Norteamérica, se ha informado que entre los antihelmínticos autorizados con licencia para los equinos, sólo el pamoato de pirantel es efectivo para quitar tenias en dosis elevadas. El praziquantel es efectivo contra *Anoplocephala perfoliata*, pero todavía no se aprobó para su uso en los caballos en los Estados Unidos de Norteamérica. Los veterinarios deben decidir en que época del año usar el pamoato de pirantel para el tratamiento de las tenias, teniendo presente que el

PRH para los huevos del ciatostoma será de menor duración después del uso del pirantel. Si este tratamiento se hace tempranamente en la estación cuando las condiciones de tiempo favorezca el desarrollo del huevo a larva, un tratamiento de IVM deberá seguir al de pirantel para obtener un PRH prolongado durante este período crítico de la estación de pastoreo.

El calendario de tratamientos para el control de gasterófilos varía regionalmente debido a las temperaturas que afectan a las moscas adultas. En las regiones norteñas, la estación de la mosca es más definida ó limitada que en regiones más calurosas ó regiones semitropicales donde las moscas adultas pueden persistir durante muchos meses ó estar presentes en números importantes durante cualquier mes. En las regiones norteñas, un solo tratamiento juicioso después de una helada que elimine a las hembras que oviponían es el método óptimo para controlar a los gasterófilos.

Un compuesto sistémico, como IVM ó MOX puede tener una eficacia excelente contra las larvas migrando en la boca así como las adheridas a la mucosa estomacal. Contra los gasterófilos, IVM mostró superioridad sobre MOX. Durante ese período del año, sin embargo, los ciatostomas enquistados pueden ser de preocupación, así el veterinario debe pesar los beneficios de la actividad parcial contra las larvas enquistadas versus la relativa no patogenicidad de las larvas de gasterófilos. Una preocupación muy real ha surgido respecto a si el uso regular de MOX llevará a los ciatostomas con resistencia a la droga a una resistencia total a la clase AM (*French DD, Chapman MR* ).

Se ha revisado el mecanismo de acción para ambos compuestos así como el desarrollo de resistencia cruzada entre IVM y MOX en otras especies. La preocupación dentro de la población de equinos se basa en la posible presión de selección ejercida por MOX sobre los estados larvales enquistados e hipobióticos. Desde el advenimiento de avermectinas a principios de los años 80, no ha habido ningún informe sobre resistencia de ciatostomas a la IVM, posiblemente debido a su limitada eficacia contra los estados larvales hipobióticos y enquistados.

Los especialistas de equinos prefieren el uso de MOX en virtud de la actividad detectada contra larvas enquistadas, pero los informes sobre esta actividad han sido variables, lo que puede deberse en alguna medida a que el lapso transcurrido hasta las necropsias postratamiento fue diferente. Los primeros trabajos sobre ciatostomas enquistados usaron un período postratamiento de 2 semanas, pero se extendió a 35 días para permitir que la larva agonizante fuese reconocible más fácilmente. Aunque las diferencias en los períodos postratamiento pueden parecer insignificantes, hay 2 ramificaciones importantes en la interpretación de los datos de ensayo de la droga. Períodos de 2 semanas postratamiento pueden no ser suficientes para que las larvas afectadas mueran y se deterioren porque son hipobióticas.

Extendiendo el intervalo postratamiento necropsia a 5 semanas también puede oscurecer la verdadera actividad de la droga porque sacar a las L4 podría entonces estimular a las poblaciones residuales de L3 tempranas (EL3) ó tardías (LL3) a ocupar ese nicho; esto puede ocurrir durante ese período de 5 semanas. Como se comentó antes, las EL3 representan la mayoría de las larvas en la mucosa y están en cantidad suficiente como para reemplazar las a dosis terapéuticas no ejercen presión de selección sobre los ciatostomas enquistados, subpoblaciones de LL3 ó L4 que pueden ser quitadas por un tratamiento.

Las IVM por su actividad limitada contra las larvas en la mucosa, ni a dosis elevadas. Desde el advenimiento de IVM, nunca ha habido un informe confirmado ó confirmatorio de la resistencia de los ciatostomas a la droga. Eysker mostró que MOX ejerce su efecto principal contra la L4 y no contra la EL3 cuando examinó a intervalos de 5 semanas postratamiento.

Como las EL3 constituyen la mayoría de las larvas enquistadas ó hipobióticas, la falta de actividad de MOX contra la EL3 puede traducirse en una presión de selección despreciable; sin embargo, la comparación de la farmacocinética de MOX e IVM demostró que MOX tiene un tiempo promedio

de residencia plasmática más extendido (18.4 días) que las IVM (4.8 días) (*Boersema JH, et al*).

Además, MOX mantuvo las concentraciones en plasma sobre 1 ng/ml por más de 80 días, mientras que IVM cayó abajo de 1 ng/ml en menos de 20 días. La remoción de adultos del lumen por MOX puede generar señales biológicas para que las EL3, las LL3 y las L4 reasuman su desarrollo, se vuelvan activas metabólicamente, por ende susceptibles a los niveles de droga residual en el plasma, y muriendo durante un período de 5 semanas postratamiento.

Desafortunadamente, la persistencia del antihelmíntico en el plasma de se ha propuesto como el factor que más contribuye a la selección para la resistencia a la droga (*Lloyd S, et al.*). Este tiempo prolongado de residencia de MOX en el plasma puede ejercer una marcada presión de selección sobre las larvas en desarrollo, sugiriendo que el uso de MOX está reservado para los grupo de edades que no han desarrollado la resistencia adquirida, y sólo usado en los períodos de la estación de pastoreo cuando las ventajas pesan más que este riesgo.

Al usar MOX selectivamente, un pequeño fragmento del genoma total de los ciatostomas sería expuesto a la presión de selección. Como los caballos de menos de 6 años de edad son muy susceptible a las cargas de la mucosa, serían ellos quienes recibirían los mayores beneficios de un tratamiento del larvicida. Restringiendo el uso de MOX a este grupo de edad, y usándolo solamente hacia el fin de la estación de pastoreo cuando las larvas enquistadas están en sus niveles más altos, un veterinario podría reducir cualquier presión de selección potencial.

Si se usa sabiamente, MOX puede incorporarse en un programa de control sin el desarrollo de resistencia; sin embargo, el riesgo es real y existen alternativas para sacar a las larvas de la mucosa. Se ha demostrado que fenbendazole proporciona una eficacia superior contra las EL3 (91 - 99%), las LL3 y las L4 (96%) cuando se usa a 10 mg/kg consecutivamente durante 5 días. Dada esta opción, los profesionales deben decidir si emplear una dosificación

más alta y prolongada con el gasto agregado y el inconveniente de 5 tratamientos diarios secuenciales, contra la conveniencia y el menor costo de un solo tratamiento, pero con el riesgo potencial asociado con MOX.

Como se comentó antes, los tratamientos larvicidas de animales jóvenes puede acelerar la adquisición de resistencia por la exposición del sistema inmunológico a los antígenos larvales.

### **Los Programas de Desparasitación Diaria:**

Tres ensayos han mostrado resultados interesantes al examinar los beneficios de la desparasitación diaria.

Dos estudios compararon la desparasitación diaria con un tratamiento antihelmíntico en intervalos (*Lyons ET, et al.*). Cada estudio informó los resultados aparentemente contradictorios dignos de análisis. Un estudio de Quarter Horse destetados bajo excelentes condiciones de manejo no encontró una ventaja significativa de usar la desparasitación diaria cuando se comparó con IVM administrada a intervalos de 8 semanas (*Lyons ET, et al.*). Ambos grupos del tratamiento tenían HPG muy bajo. En un estudio de potros Purasangre también hubo pequeñas diferencias entre los grupos que recibieron tartrato de pirantel diario ó pamoato de pirantel mensual (*Lyons ET, et al.*), pero los resultados del segundo estudio mostraron que ambos grupos tenían un nivel inaceptablemente alto de HPG.

Los potros Quarter Horse seguidos por Craig y col., fueron asignados a potreros individuales y nunca se desarrolló una contaminación apreciable de la pastura, a pesar del tratamiento, mientras que los potros Purasangre compartieron la pastura y ambos grupos desarrollaron HPG alto. La diferencia entre los 2 estudios podría atribuirse al manejo más que a la eficacia del antihelmíntico. Los potreros individuales con excelente control reducen la proporción de reinfección y la desparasitación diaria mostró ser inconsecuente. La diferencia entre estos 2 estudios podría atribuirse al manejo más que a la eficacia del antihelmíntico. Los potreros individuales con excelente control reducen la proporción de reinfección y la desparasitación diaria mostró ser

inconsecuente. El segundo estudio demuestra que los animales susceptibles en pasturas en donde existe un reto significativo, desarrollarán HPG más alto independientemente de la sal de pirantel empleada.

Un tercer estudio de potros criados en la pastura con sus madres y después llevados a una pastura de destete contaminada puede contestar algunas preguntas con respecto a los beneficios potenciales de la desparasitación diaria (*Lyons ET, Swerczek TW, et al.*). En este estudio, 2 grupos de yeguas y potros se mantuvieron en pasturas separadas según el tratamiento. Bajo este sistema de manejo, las yeguas tratadas y potros no contaminaron su pastura y los niveles de infección no aumentaron apreciablemente durante la estación de pastoreo.

Las yeguas no tratadas y los potros si contaminaron su pastura y desarrollaron elevado HPG. Bajo el sistema de manejo en este estudio, la desparasitación diaria fue exitosa porque toda la población de equinos en esa pastura recibieron el mismo tratamiento y eliminaron una baja cantidad de huevos, minimizando la infectividad de la pastura. Al destete, sin embargo, ambos grupos de potros se llevaron juntos a una pastura del destete muy contaminada donde el suplemento de tartrato de pirantel diario fue dado a los potros tratados, y los potros sin tratar continuaron recibiendo solo el suplemento peleteado. Bajo las condiciones de stress y alta infectividad de la pastura, la desparasitación diaria no protegió adecuadamente contra la infección. Este hallazgo es consistente con el de Herd y Majewski e indica que el beneficio de la desparasitación diaria puede negarse por el desafío significativo con larvas infectantes y que el régimen diario sería mejor usado como un régimen asociado para propósitos de manejo de pasturas.

Tomándolo en conjunto con los resultados del estudio de los Quarter Horse, un veterinario concluirá que si la infectividad de la pastura se mantiene baja, como se vio con los potreros individuales, ó el manejo de la manada de todos los animales que ocupan la misma pastura (*Lyons ET, Swerczek TW, et al.*), el antihelmíntico usado para este control es menos importante que el esfuerzo exitoso para controlar el pasaje de huevos en las heces. Un hallazgo

adicional del último estudio fue que los potros criados en la pastura con la desparasitación diaria, no desarrollaron resistencia a la infección cuando fueron desafiados experimentalmente con larvas de pequeños y grandes estróngilos.

Los potros no tratados en este experimento no desarrollaron la misma respuesta clínica al desafío, sugiriendo que la exposición breve durante la estación inicial de pastoreo era benéfica.

El objetivo es controlar el nivel de parasitismo, no la meta poco realista de eliminarlo completamente.

## **Bibliografía:**

1. - Boersema JH, et al., Comparison of the reappearance of strongyle eggs on foals, yearlings and adult horses after treatment with ivermectin or pyrantel. *Vet Q.* 1996 Mar; 18(1):7-9.
2. - Boersema JH, et al., The reappearance of strongyle eggs in the faeces of horses after treatment with moxidectin. *Vet Q.* 1998 Jan; 20(1):15-7.
3. - Boersema JH, et al., The prevalence of anthelmintic resistance of horse strongyle in The Netherlands. *Vet Q.* 1995 Oct; 13(4):209-17.
4. - Boxell AC, et al., Occurrence of gastrointestinal parasites in horses in metropolitan Perth, Western Australia. *Aust Vet J.* 2004 Jan-Feb; 82(1-2):91-5.
5. - Chapman MR, et al., 2002. One season of pasture exposure fails to induce a protective resistance to cyathostomes but increases numbers of hypobiotic third-stage larvae. *J Parasitol.* 88(4):678-83.
6. - Chapman MR, et al., In vitro culture of equine Strongylidae to the fourth larval state in a cell-free medium. *J Parasitol* 1994; 80: 225-231.
7. - Conder GA, et al., Demonstration of co-resistance of *Haemonchus contortus* to ivermectin and moxidectin. *Vet Rec.* 1993; 132:651-652.
8. - Craig TM, et al., Comparison of prophylactic pyrantel and suppressive ivermectin anthelmintic programs in young horses. *Equine Pract.* 1993; 15:24-29.
9. - Costa AJ, et al., Comparative efficacy evaluation of moxidectin gel and ivermectin paste against internal parasites of equines in Brazil. *Vet Parasitol.* 1998 Dec 15; 80(1):29-36.
10. - Davies JA, Schwalbach LM. A study to evaluate the field efficacy of ivermectin, fenbendazole and pyrantel pamoate, with preliminary observations on the efficacy of doramectin, as anthelmintics in horses. *J S Afr Vet Assoc.* 2000 Sep; 71(3):144-7.
11. - DiPietro JA, et al., Efficacy of fenbendazole against encysted small strongyle larvae. In: *Proceedings of the Am. Assoc. Eq. Pract* 1997; 43:343-344
12. - Dobson RJ, et al., Management of anthelmintics resistance: inheritance of resistance and selection with persistent drugs. *Int J Parasitol* 1996; 26:993-1000.
13. - Ewert KM, et al., Control programs for endoparasites in horses. *Comp Cont Edu Prac Vet* 1991; 13: 1012-1018.
14. - Eysker M., et al., The effect of ivermectin treatment against inhibited early third stage, late third stage and fourth stage larvae and adult stages of the cyathostomes in Shetland ponies and spontaneous expulsion of these helminths. *Vet Parasitol* 1992; 42: 295-302.
15. - Eysker M, Klei TR. Mucosal larval recovery techniques of cyathostomes: can they be standardized? *Vet Parasitol* 1999; 85: 137-144.

16. - Eysker M, Boersema JH, et al., Possible resistance of small strongyles from female ponies in The Netherlands against albendazole. *Am J Vet Res* 1988; 49: 995-999.
17. - Eysker M, et al., Controlled dose confirmation study of a 2% moxidectin equine gel against equine internal parasites in The Netherlands. *Vet Parasitol* 1997; 70: 165-173.
18. - Eysker M., et al., The effect of ivermectin treatment against inhibited early third stage, late third stage and fourth stage larvae and adult stages of the cyathostomes in Shetland ponies and spontaneous expulsion of these helminthes. *Vet Parasitol* 1992; 42: 295-302.
19. - French DD, Klei TR. Benzimidazole resistant strongyle infections: A review of significance, occurrence, diagnosis and control. In: *Proceedings of the Am Assoc Eq Pract* 1983; 29:313-317.
20. - French DD, Chapman MR. Tapeworms of the equine gastrointestinal tract. *Comp. Cont. Edu. Pract. Vet.* 1992; 44:655-662.
21. - Gibson TE. The effect of repeated anthelmintic treatment with phenothiazine on the faecal egg counts of housed horses with some observation on the life cycle of *Trichonema* spp. in the horse. *J Helminthol* 1953; 27: 29-40.
22. - Giles CJ, et al., Larval cyathostomiasis (immature trichonema=induced enteropathy): A report of 15 clinical cases. *Equine Vet J* 1985; 17: 196-201.
23. - Herd RP and Gabel AA. Reduced efficacy of anthelmintics in young compared with adult horses. *Equine Vet J* 1990; 22: 164-169.
- 24.- Herd RP, Majewski GA. Comparison of daily and monthly pyrantel treatment in yearling Thoroughbreds and the protective effect of strategic medication of mares on their foals. *Vet Parasitol* 1994; 55:93-104.
25. - Hutchens DE, et al., Treatment and control of gastrointestinal parasites. *Vet. Clin. North Am. Eq. Pract.* 1999; 15:561-573.
26. - Ihler CF. A field survey on anthelmintic resistance in equine small strongyle in Norway. *Acta Vet Scand.* 1995; 36(1):135-43.
27. - Kaplan RM. Anthelmintic resistance in nematodes of horses. *Vet Res.* 2002 Sep-Oct; 33(5):491-507. Review.
28. - Klei TR. Recent observations on the epidemiology, pathogenesis, and immunology of equine helminthes infections. In: Plough Wright W, Rosedale PO and Wade JF, eds. *Equine Infectious Diseases, IV.* New market: R and W Publications, 1992; 129-136.
29. - Klei TR, Chapman MR. Immunity in equine cyathostome infections. *Vet Parasitol* 1999; 85:123-133.
30. - Klei TR, et al., Evaluation of ivermectin at an elevated dose against encysted equine cyathostome larvae. *Vet Parasitol* 1993; 47: 99-106.
31. - Lloyd S, et al., Parasite control methods used by horse owners: factors predisposing to the development of anthelmintic resistance in nematodes. *Vet Rec.* 2000 Apr 22; 146(17):487-92
32. - Lloyd S, et al., Parasite control methods used by horse owners: factors predisposing to the development of anthelmintic resistance in nematodes. *Vet Rec.* 2000 Apr 22; 146(17):487-92
- 33.- Lyons ET, et al., Larval cyathostomiasis. *Vet Clin North Am Equine Pract.* 2000 Dec; 16(3):501-13.

34. - Lyons ET, et al., Efficacy of praziquantel (0.25 mg/kg) on the cecal tapeworm (*Anoplocephala perfoliata*) in horses. *Vet Parasitol* 1998; 78:287-289.
35. - Lyons ET, Swerczek TW, et al., A study of natural infections of encysted small strongyles in a horse herd in Kentucky. *Vet Med* 1994; 89:1152-1155.
36. - Mancebo OA, et al., Comparative efficacy of moxidectin 2% equine oral gel and ivermectin 2% equine oral paste against *Onchocerca cervicalis* (Railliet and Henry, 1910) microfilariae in horses with naturally acquired infections in Formosa (Argentina). *Vet Parasitol.* 1997 Dec 31; 73(3-4):243-8.
37. - Matthee S. Anthelmintic treatment in horses: the extra-label use of products and the danger of under-dosing. *J S Afr Vet Assoc.* 2003 Jun; 74(2):53-6.
38. - Meier A, Hertzberg H. Equine strongyle. I. Development of anthelmintic resistance. *Schweiz Arch Tierheilkd.* 2005 Sep; 147(9):381-8.
39. - Meier A, Hertzberg H. Equine strongyles II. Occurrence of anthelmintic resistance in Switzerland. *Schweiz Arch Tierheilkd.* 2005 Sep; 147(9):389-96.
40. - Monahan CM, et al., Foals raised on pasture with or without daily pyrantel tartrate feed additive: comparison of parasite burdens and host responses following experimental challenge with large and small strongyle larvae. *Vet Parasitol.* 1997 Dec 31; 73(3-4):277-89.
41. - Monahan CM, et al., Experimental cyathostome challenge of ponies maintained with or without benefit of daily pyrantel tartrate feed additive: comparison of parasite burdens, immunity and colonic pathology. *Vet Parasitol* 1998; 74:229-241.
42. - Monahan CM, et al., Dose titration of moxidectin oral gel against gastrointestinal parasites of ponies. *Vet Parasitol* 1995; 59: 241-248.
43. - Monahan CM, et al., Foals raised on pasture with or without daily pyrantel tartrate feed additive: comparison of parasite burdens and host responses following experimental challenge with large and small strongyle larvae. *Vet Parasitol* 1997; 73:277-289.
44. - Ogbourne CP. Pathogenesis of cyathostome (*Trichonema*) infections of the horse. A review. *Com Agric Bur, England.* 1978; 1-25.
45. - Olsen L, et al., Fexofenadine in horses: pharmacokinetics, pharmacodynamics and effect of ivermectin pretreatment. *J Vet Pharmacol Ther.* 2006 Apr; 29(2):129-35.
46. - Paul JW. Equine larval cyathostomosis. *Comp Cont Edu Pract Vet* 1998; 20: 509-513.
47. - Perez R, et al., Comparison of the pharmacokinetics of moxidectin (Equest) and ivermectin (Eqvalan) in horses. *J Vet Pharmacol Ther.* 1999 Jun; 22(3):174-80.
48. - Perez R, et al., Faecal excretion profile of moxidectin and ivermectin after oral administration in horses. *Vet J.* 2001 Jan; 161(1):85-92.
49. - Perez R, et al., Pharmacokinetics of doramectin and ivermectin after oral administration in horses. *Vet J.* 2002 Mar; 163(2):161-7.
50. - Perez R, et al., Plasma profiles of ivermectin in horses following oral or intramuscular administration. *J Vet Med A Physiology Pathol Clin Med.* 2003 Aug; 50(6):297-302.

51. - Perez R, y Cabezas I, et al., Comparison of the pharmacokinetics of moxidectin (Equest) and ivermectin (Eqvalan) in horses. *J Vet Pharm Therap* 1999; 22: 174-180.
52. - Reid SWJ, Mair TS, Hillyer MH, Love S. Epidemiological risk factors associated with a diagnosis of clinical cyathostomiasis in the horse. *Equine Vet J* 1995; 27: 127-130.
53. - Reinemeyer CR. Small strongyles: Recent advances. In: Herd RP, (ed), *Vet Clin North Am Equine Pract.* Philadelphia, WB Saunders 1986; 2: 281-312.
54. - Rolfe PF, et al., Efficacy of moxidectin and other anthelmintics against small strongyles in horses. *Aust Vet J.* 1998 May; 76(5):332-4.
55. - Sangster NC. Pharmacology of anthelmintic resistance in cyathostomes: will it occur with the avermectin/milbemycins? *Vet Parasitol* 1999; 85:189-201.
56. - Shoop WL. Ivermectin resistance. *Parasitol Today* 1993; 9:154-159.
57. - Sumano HL, Lizárraga IM. Antiparasitarios. *Farmacología y Toxicología Aplicada en Equinos.* 2001; 115-124.
58. - Uhlinger C. Effects of three anthelmintic schedules on the incidence of colic in horses. *Eq Vet J* 1990; 4: 251-255.
59. - Uhlinger C. Preliminary studies into factors affecting the variability of egg reappearance period and anthelmintic treatment intervals in the control of equine cyathostomes. In: Ploughwright W, Rossdale PO and Wade JF, eds. *Equine Infectious Diseases, IV.* Newmarket: R and W Publications, 1992; 157-161.
60. - Varady M, et al., Benzimidazoles resistance in equine cyathostomes in Slovakia. *Vet Parasitol.* 2000 Dec 20; 94(1-2):67-74.
61. - WC Campbell, et al., Ivermectin the new potent agent. *The Veterinary Record*, 2004; 154, (11), 323-325.
62. - Xiao L, et al., Comparative efficacy of moxidectin and ivermectin against hypobiotic and encysted cyathostomes and other equine parasites. *Vet Parasitol* 1994; 53: 83-90.
63. - Xiao L, et al., Comparative efficacy of moxidectin and ivermectin against hypobiotic and encysted cyathostomes and other equine parasites. *Vet Parasitol* 1994; 53: 83-90.

