

**Eficacia comparativa en ganancia de peso y control  
parasitario de Ivermectinas 3.15% y Moxidectina 10% en  
bovinos machos destetados con edades de 16-20 meses**

**Investigadores:**

PEDRO JOSÉ ARBELÁEZ  
PABLO LÓPEZ LONDOÑO

**Asesor:**

ANDRES GUTIERREZ HENAO  
Médico Veterinario

**FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA  
CES**

**GRUPO Y LINEAS DE INVESTIGACION:  
INCA – CES  
FARMACOLOGIA Y TERAPEUTICA VETERINARIA**

**Medellín  
2007**

**Eficacia comparativa en ganancia de peso y control  
parasitario de Ivermectinas 3.15% y Moxidectina 10% en  
bovinos machos destetados con edades de 16-20 meses**

**Investigadores:**

PEDRO JOSÉ ARBELÁEZ  
PABLO LÓPEZ LONDOÑO

**Asesor:**

ANDRES GUTIERREZ HENAO  
Médico Veterinario

**FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA  
CES**

**TITULO ACADEMICO AL QUE SE ASPIRA:  
MEDICO VETERINARIO Y ZOOTECNISTA**

**Medellín  
2007**

## INDICE DE CONTENIDO

	Resumen.....	5
	Abstract.....	6
1.	Formulación del problema.....	7
1.1	Planteamiento del problema.....	7
1.2	Justificación de la propuesta.....	9
1.3	Pregunta de investigación.....	11
2.	Marco Teórico.....	12
2.1	Lactonas Macroclícas.....	12
2.1.1	Composición Química.....	12
2.1.2	Mecanismo de acción.....	13
2.1.3	Toxicidad.....	16
2.1.4	Resistencia.....	16
2.2	Avermectinas.....	19
2.2.1	Ivermectina.....	19
2.2.1.1	Farmacocinética.....	19
2.2.1.2	Espectro Antihelmíntico.....	20
2.2.1.3	Dosificación.....	21
2.2.1.4	Toxicidad.....	21
2.2.2	Doramectina.....	22
2.2.2.1	Farmacocinética.....	22
2.2.2.1.1	Absorción.....	22
2.2.2.1.2	Distribución.....	23
2.2.2.1.3	Metabolismo.....	23
2.2.2.2	Mecanismo de acción.....	23
2.2.2.3	Espectro.....	24
2.2.2.4	Toxicidad.....	24
2.3	Milbemicinas.....	25
2.3.1	Moxidectina.....	25
2.3.1.1	Farmacocinética.....	25
2.3.1.2	Espectro antihelmíntico.....	28
2.3.1.3	Dosificación.....	28
2.3.1.4	Toxicidad.....	30

<b>3.</b>	Hipótesis.....	32
<b>4.</b>	Objetivos.....	32
	<b>4.1</b> General.....	32
	<b>4.2</b> Específicos.....	32
<b>5.</b>	Metodología.....	33
	<b>5.1</b> Tipo de estudio.....	33
	<b>5.2</b> Áreas de estudio.....	33
	<b>5.3</b> Población.....	33
	<b>5.4</b> Métodos e instrumentos de recolección de datos.....	34
	<b>5.4.1</b> Antes del día 1.....	34
	<b>5.4.2</b> Día 1.....	34
	<b>5.4.3</b> Día 0.....	35
	<b>5.4.4</b> Día 90.....	35
	<b>5.4.5</b> Día 147.....	36
	<b>5.5</b> Análisis Estadístico.....	36
	<b>5.5.1</b> Validación de los supuestos.....	38
	<b>5.5.2</b> Peso corporal y aumento de peso.....	41
	<b>5.5.3</b> Recuento parasitario.....	42
	<b>5.5.4</b> Determinación del tamaño muestral.....	45
	<b>5.6</b> Fecha para ser registrado.....	47
<b>6.</b>	Consideraciones éticas.....	47
<b>7.</b>	Discusión.....	48
<b>8.</b>	Conclusiones.....	50
<b>9.</b>	Anexos.....	51
<b>10.</b>	Bibliografía.....	61

## **AGRADECIMIENTOS**

Los más sinceros agradecimientos a todas aquellas personas que de una u otra manera hicieron posible la realización de este trabajo de grado. A nuestros padres y familiares que nos brindaron toda su ayuda y apoyo para lograr vencer todas las adversidades que se nos presentaron durante el desarrollo de esta carrera.

Un agradecimiento muy especial para los doctores Gustavo Cuartas M.V, Samuel Cadavid M.V, Fanny Moreno Escobar M.V., Santiago Henao Villegas M.V., Jhon Didier Ruiz M.V, y a todos aquellos maestros que creyeron en nosotros, gracias a ellos logramos alcanzar este importante título.

## RESUMEN

En esta investigación se evaluó la eficacia de la moxidectina al 10% y de la ivermectina al 3.15% sobre la eliminación de huevos de nemátodos gastrointestinales en terneros destetos, machos con pesos iguales o mayores a 160 Kg, y la relación de este con la ganancia diaria de peso. La población de estudio fueron 60 animales con edades entre 16 a 20 meses, distribuidos al azar en tres grupos experimentales con 20 animales cada uno. Un grupo fue tratado con moxidectina al 10%, recibió una aplicación del producto a dosis de 0,2 mg/kg de peso vivo, otro grupo recibió una aplicación de Ivermectina al 3,15% a dosis de 630 µg/kg de peso vivo y el otro grupo permaneció como control. Se tomaron muestras de heces de 10 animales de cada grupo el día 0 (pre-tratamiento), 90 y 147 (post-tratamiento).

Aunque no hubo diferencias significativas en cuanto a ganancia de peso, los animales tratados con moxidectina tuvieron una ganancia de peso mayor que los animales tratados con ivermectina y aún más que el grupo control.

**Palabras claves:** Bovinos, nemátodos, moxidectina, lactonas macrocíclicas, ivermectina, endectocidas.

## **ABSTRACT**

In this investigation it was evaluated effectiveness of moxidectin 10% and ivermectina 3.15% on egg elimination by gastrointestinal nematodes from weaned calves, males in weights of 160 Kg or heavier, and the relation of this with the daily weight increase. The population of study were 60 animals with age between 16 to 20 months, random distributed, in three experimental groups with 20 animals each one. One of the groups were treated with moxidectin 10%, receiving an application of the product in doses of 0.2 mg/kg of living weight; another group received an application of Ivermectina 3.15% in doses of 630 µg/kg of living weight, and the other group, remained as untreated control. There was taken fecal samples from 10 animals in each group, on days 0 (pre-treatment), 90 and 147 (post-treatment). Although there were not significant differences in the weight gain, the animals treated with moxidectina gained more weight than the ones treated with ivermectina and even more the control group.

**Key words:** Cattle, nematodes, moxidectin, macrocyclic lactones, ivermectin, Endectocides

## 1. FORMULACION DEL PROBLEMA

### 1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los parásitos internos y externos del ganado continúan siendo una de las principales causas de pérdidas económicas en América Latina y en otras regiones pecuarias del trópico y sub trópico del mundo. Existen miles de especies que son susceptibles de parasitar a los animales domésticos, prácticamente no existe animal alguno, incluyendo al hombre, que durante algunas etapas de su vida no sufra un estado parasitario. Los parásitos a través del tiempo han desarrollado ciclos de vida muy complejos, los que aseguran su subsistencia, muchos de ellos producen millones de descendientes en una sola generación, y algunos son tan resistentes que pueden permanecer años en espera de las condiciones adecuadas para completar su ciclo de vida<sup>13</sup>. Ver anexo 1

Si bien los vacunos pueden albergar entre 7 y 8 géneros parasitarios en su tubo digestivo, en general solo son 2 o 3 los géneros de mayor incidencia y patogenicidad<sup>14</sup>.

Es así que *Cooperia*, de localización intestinal, y *Ostertagia*, ubicado en el cuajo son los principales géneros parasitarios en el bovino; el tercer lugar lo ocupa *Trichostrongylus axei* para regiones húmedas, y *Haemonchus placei* en la región subtropical<sup>14</sup>.

El control del parasitismo en animales domésticos ha estado y sigue basado en el uso de fármacos antiparasitarios, complementado con medidas de control de manejo animal en el caso de especies productivas. En los últimos años, se han realizado importantes avances en cuanto a métodos no químicos para el control antiparasitario, como el control biológico, la resistencia genética o el desarrollo de vacunas. Aunque los métodos no químicos podrán desempeñar un papel relevante en el control antiparasitario en el futuro, en la actualidad los sistemas de producción animal dependen únicamente del uso de fármacos antiparasitarios como herramienta para el control de endoparásitos y ectoparásitos<sup>9</sup>.

Los diferentes avances en el campo de la investigación han hecho que se puedan fabricar nuevos fármacos con características similares que pueden llegar a confundir al ganadero a la hora de hacer una elección sobre cual podrá ser el mejor y cual puede lograr el efecto que realmente se desea. Por eso esta investigación demostrará cual fármaco es el que cumple mejor las características que lo identifican como tal con relación a los efectos sobre los parásitos y sobre el desarrollo del animal en cuanto a ganancia diaria de peso.

## **1.2 JUSTIFICACION DE LA PROPUESTA**

La ubicación geográfica de Colombia y su topografía le brinda la capacidad de desarrollar un tipo de clima denominado “trópico”, en el cual se presentan dos tipos de estaciones climáticas (invierno y verano) que propician un ambiente apropiado para la aparición de parásitos tanto internos como externos que afectan principalmente al ganado bovino. En los sistemas de producción ganadera ubicados en regiones tropicales y subtropicales del mundo, las afecciones parasitarias son consideradas como causa importante de pérdidas en la productividad ganadera, debido a su alta morbilidad, y en ocasiones altos índices de mortalidad, reducción de los niveles de producción y productividad, alteraciones reproductivas y altos costos del control, entre otros<sup>13</sup>. Además en estudios realizados se ha comprobado que los nematodos deprimen significativamente la eficiencia en la conversión de pasto a carne del ganado en crecimiento<sup>33</sup>.

Las parasitosis generalmente son subclínicas, los parásitos internos, en especial los que se localizan en el tracto digestivo, son considerados una de las principales limitantes productivas en los sistemas pastoriles de producción de carne bovina influyendo negativamente sobre el potencial productivo y el reproductivo de los animales; sin embargo, bajo ciertas circunstancias, puede producir cuadros clínicos con diarrea, cólicos, enflaquecimiento e incluso muerte de algunos animales<sup>14</sup>.

Estudios realizados en varias razas y aptitudes de ganado bovino confirman que incluso el parasitismo subclínico pueden generar pérdidas medibles en la productividad<sup>26</sup>. Tales pérdidas están establecidas de la siguiente manera: Infestaciones bajas (subclínicas) producen pérdidas de 25-30 kg de peso, en infestaciones moderadas (manifestación clínica) 40-60 kg de peso y en infestaciones graves (con mortandad) 80-100 kg de peso<sup>14</sup>.

Las pérdidas que ocasionan son, principalmente, mermas en las ganancias de peso vivo de animales en engorde, problemas de desarrollo en vaquillonas de reposición, mermas en la producción de leche e inversiones en antiparasitarios con limitado retorno económico<sup>14</sup>.

El desarrollo de nuevos antihelmínticos para el control del parasitismo en las diferentes especies domésticas ha sido el área donde la investigación farmacéutica ha experimentado la mayor expansión durante los últimos años<sup>24</sup>.

El trabajo que se presenta a continuación, pretende hacer una revisión clara de la eficiencia en el control parasitario tanto interno como externo y el efecto sobre la ganancia de peso de distintos compuestos endectocidas larga acción como las ivermectinas 3.15% y la moxidectina al 10%.

La idea principal del trabajo es comprobar cual de los productos obtiene una mayor reducción en la carga parasitaria del ganado y cual es el efecto de estos sobre la ganancia diaria de peso de los terneros destetos.

### 1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Tienen la Ivermectina 3.15% y la Moxidectina 10% diferencias en cuanto a la **eficiencia** en el control de endo y ectoparásitos en bovinos, y existe alguna relación de ésta con la **ganancia diaria de peso**?

## 2. MARCO TEORICO

Durante las últimas cuatro décadas el mejoramiento de acaricidas, insecticidas y antihelmínticos de gran eficacia, amplio espectro y poder residual ha permitido al productor agropecuario disponer de un instrumento de control práctico y adaptable a diferentes sistemas de producción. Sin embargo, el desarrollo paulatino de resistencia parasitaria a nivel mundial ha demostrado que los antiparasitarios son un recurso necesario pero no renovable<sup>13</sup>.

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. El tratamiento de los rumiantes en crecimiento, en pastoreo, da como resultado un mejor rendimiento, reduce las necesidades de suplementación y disminuye la contaminación de los pastos con larvas infectantes<sup>13, 26</sup>.

El control eficiente de las parasitosis de los bovinos se puede lograr con un manejo adecuado de las superficies de pastoreo y el uso estratégico y mínimo de antiparasitarios. Sin embargo, en la práctica productiva se ha instaurado la administración regular de antiparasitarios como una rutina que se realiza incontroladamente y sin ningún criterio técnico. Este hecho es la principal causa de un aumento de la resistencia antihelmíntica de los parásitos<sup>30</sup>.

La resistencia antihelmíntica en la ganadería bovina es uno de los problemas con más incidencia, ya que el uso inadecuado de estos productos químicos ha ocasionado serias pérdidas económicas (debido a los tratamientos y honorarios profesionales) y a la baja productividad en los animales. El desarrollo de la resistencia está influenciado por factores del clima, prácticas de manejo y edad de los animales que son tratados. Los productores tradicionalmente usan un solo producto químico durante tiempos prolongados, subdosificados o varios productos con intervalos de tiempo muy cortos para el control de endoparásitos gastrointestinales, estrategia que puede ser ineficiente ya que carece de un criterio técnico, y concede al parásito en mención una ventaja, ya que puede no ser atacado en forma eficiente y puede en cambio exponerse a dosis muy bajas que no lo matan pero si le permiten desarrollar resistencia al producto<sup>36</sup>.

Estudios preliminares han demostrado que la resistencia está asociada con altas frecuencias de tratamientos y que estas estrategias de control parasitario representan realmente una gran presión de selección que conduce a resistencia a los antihelmínticos<sup>28</sup>.

El éxito del tratamiento antiparasitario depende de que concentraciones con actividad terapéutica del fármaco administrado lleguen al sitio de localización del parásito blanco por un período de tiempo suficiente para alterar al mismo. La extensión de la exposición del parásito a la droga, está determinada por la difusión de la misma desde el plasma hacia los distintos tejidos de localización parasitaria. Son drogas de amplio espectro antiparasitario, que actúan sobre endo y ectoparásitos. La prolongada permanencia de estas moléculas en el organismo animal, dio lugar al concepto de persistencia antiparasitaria. Desde el punto de vista farmacológico, la eficacia y persistencia antiparasitaria dependen del comportamiento farmacocinético de estas drogas y particularmente de su patrón de distribución tisular<sup>20</sup>.

La introducción de las primeras avermectinas revolucionó el mercado farmacéutico veterinario, principalmente por la elevada potencia farmacológica de estos compuestos dosificados en  $\mu\text{g}/\text{Kg}$ . de peso vivo y por su amplio espectro de actividad sobre parásitos internos y externos. La ivermectina (IVM) fue introducida como fármacos antiparasitario en 1981, sucediéndose en los años subsiguientes la incorporación de nuevos compuestos pertenecientes a este grupo de fármacos, como también la familia de las milbemicinas. La actividad de ambas familias poseen actividad sobre endo y ectoparásitos, recibiendo la denominación de fármacos endectocidas, lo cual define la combinación de sus efectos nematocida, insecticida y acaricida<sup>9</sup>.

## 2.1 LACTONAS MACROCICLICAS

Históricamente, las milbemicinas se descubrieron antes que las avermectinas, como compuestos acaricidas e insecticidas para las cosechas, pero su actividad endo - ectoparasitocida no se desarrolló hasta después del descubrimiento de las avermectinas en 1975<sup>29</sup>.

Esta clase de compuestos tiene actividad contra endoparásitos y ectoparásitos, específicamente nemátodos y artrópodos, y no actúan contra céstodos, tremátodos y protozoos. Son productos de la fermentación de hongos del género *Streptomyces*. Además de tener actividad de amplio espectro, son efectivos a muy bajas concentraciones<sup>1</sup>.

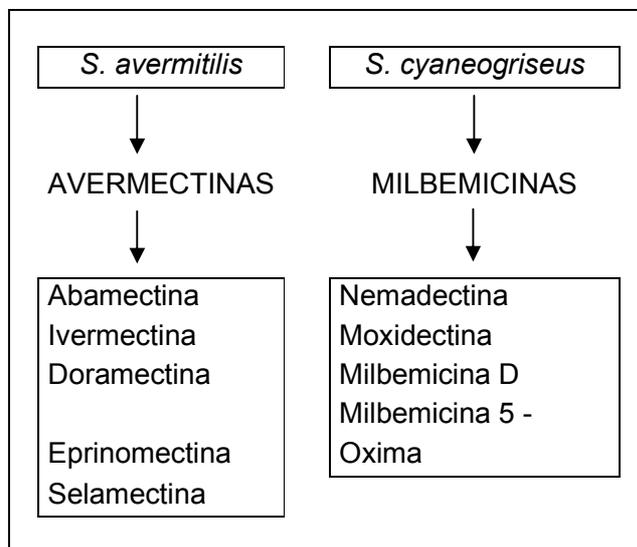
### 2.1.1 COMPOSICION QUIMICA

Las lactonas macrocíclicas comprometen dos grandes grupos; avermectinas y milbemicinas<sup>9</sup>. Ver figura 1

La composición química corresponde a una lactona macrocíclica de 16 miembros similar a la de los antibióticos macrólidos (sin efecto antibacteriano), unida a un grupo benzofurano (C<sub>2</sub> a C<sub>8</sub>) y un anillo espiroquetal (C<sub>17</sub> a C<sub>25</sub>). Son moléculas de gran tamaño con peso molecular entre 600 kDa (milbemicinas) Ver anexo 2 y 800 kDa (avermectinas) Ver anexo 3<sup>9</sup>.

Las avermectinas son producto de la fermentación de *Streptomyces avermitilis* y poseen un bisoleandrosyl oxidisacárido (C<sub>13</sub>), las milbemicinas son producto de la fermentación de *Streptomyces cyaneogriseus* y difieren de las avermectinas porque no poseen el sustituyente disacárido en C<sub>13</sub><sup>10</sup>. Ver anexo 2 y 3.

**Fig. 1.** Origen y clasificación de los fármacos endectocidas: Avermectinas y milbemicinas. (Tomado de Botana, 2002)



### 2.1.2 MECANISMO DE ACCION

Avermectinas y milbemicinas comparten un mismo mecanismo de acción, si bien sus propiedades terapéuticas pueden variar a tenor de la forma farmacéutica y de las bondades propias de las moléculas. Aunque es probable que tengan más de un modo de acción, su principal mecanismo es modular la actividad en los canales del ion cloro en las células nerviosas de los nemátodos y en las células nerviosas y musculares de los artrópodos al incrementar la permeabilidad de la membrana celular para los iones cloro ( $\text{Cl}^-$ ), con la resultante hiperpolarización y parálisis de la musculatura faríngea y somática de los parásitos<sup>8, 9, 29</sup>. Ver figura 2

Los datos actuales sugieren que la acción parasiticida de las avermectinas y milbemicinas esta dada por la interacción de las mismas con los canales de cloro ligados a una receptor en el parásito diana, lo cual daría lugar al fenómeno de hiperpolarización descrito<sup>9</sup>.

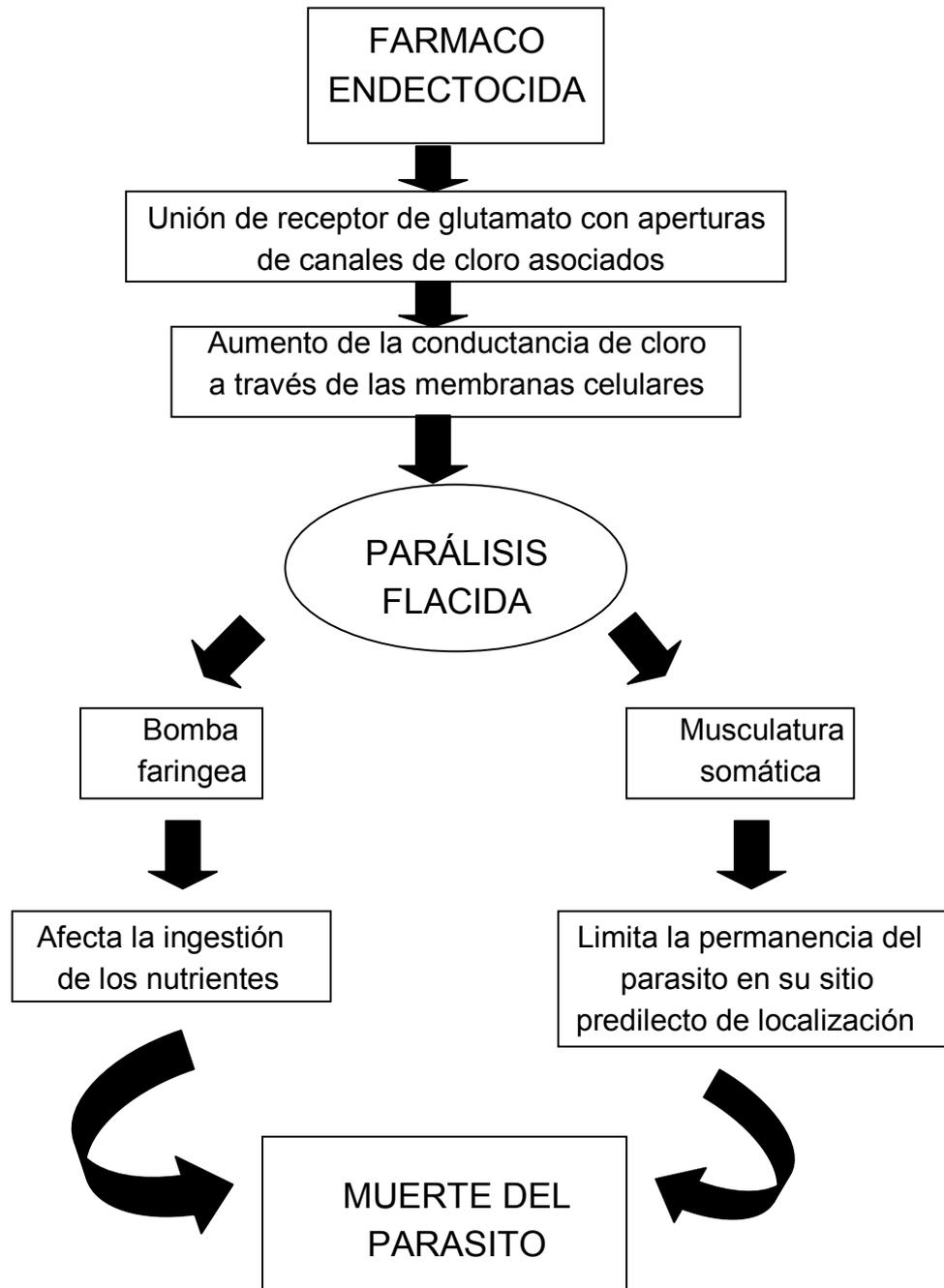
Estos canales se encuentran en proximidad anatómica a sitios con compuertas GABA, y altas concentraciones de lactonas macrocíclicas pueden actuar sobre estos sitios, potencializándolos<sup>1</sup>.

Las lactonas macrocíclicas estimulan la conductancia del ión cloruro sensible al glutamato y mediada por el ácido gamma-amino butírico (GABA). El GABA media la transmisión desde las interneuronas hacia las neuronas motoras en los nemátodos y de las motoneuronas a las células musculares en los artrópodos<sup>23</sup>.

Normalmente el glutamato se enlaza en el receptor postsináptico, provocando una apertura de los canales de cloro ( $\text{Cl}^-$ ) exclusivamente. Bloquean el glutamato y hacen que permanezcan abiertos los canales de cloro por acción del glutamato y, como consecuencia, los iones de cloro siguen fluyendo al interior de la célula nerviosa cambiando la carga de la membrana celular. Este flujo continuo de iones de cloro bloquea la neurotransmisión, y se previene el estímulo muscular. Al bloquearse la señal, el parásito se paraliza y eventualmente muere o es eliminado del animal<sup>29</sup>.

Además también interfieren en la reproducción de nemátodos y artrópodos, interviniendo en la formación de huevos de nemátodos de rumiantes, oviposición de garrapatas, y esterilidad tanto en macho como en hembra de nemátodos filariales<sup>1</sup>.

**Figura 2.** Relación entre el mecanismo propuesto y la acción antiparasitaria de los fármacos endectocidas sobre nemátodos y artrópodos. (Tomada de Botana, 2002)



La falta de actividad de las avermectinas y milbemicinas sobre trematodos y cestodos se debe a la ausencia, o a una menor trascendencia, de la transmisión mediada por el tipo de canales de cloro en la coordinación neuromuscular de estos parásitos, por otra parte, los céstodos y tremátodos no poseen GABA, por ello las ivermectinas no son efectivas contra ellos<sup>9, 34</sup>.

### **2.1.3 TOXICIDAD**

En mamíferos, las avermectinas (AVM) han mostrado tener actividad con el complejo receptor GABA/canal cloro, estimulando la liberación presináptica de GABA y potenciando su unión a su receptor, lo que produce una prolongada hiperpolarización de las neuronas. Las AVM también han mostrado actividad sobre el complejo receptor glicina/canal cloro. Estos complejos están restringidos al SNC en los mamíferos por lo que, dadas las bajas concentraciones de AVM que se alcanzan en el SNC, hacen que estas moléculas sean extremadamente seguras en mamíferos, sin embargo, la sobredosis puede estar acompañada de toxicidad en cualquier especie<sup>1, 9, 29</sup>.

Los signos clínicos de toxicidad aguda son similares en las diferentes especies de mamíferos, y se atribuyen a acciones sobre el sistema nervioso central. Entre ellos se encuentran la ataxia, temblores, midriasis y abatimiento seguido de muerte. La barrera hematoencefálica es permeable a las AVMs pero parece que son transportadas de vuelta, por medio de una p-glicoproteína. Las cepas sensibles de collies y algunas líneas de pastores australianos carecen de esta p-glicoproteína lo que produce una sensibilidad especial a ciertas lactonas macrocíclicas antihelmínticas<sup>1, 9, 29</sup>.

La administración de ivermectina al doble de la dosis terapéutica en bovinos, ovinos, equinos y cerdos durante la gestación no induce efectos teratogénicos<sup>9</sup>.

### **2.1.4 RESISTENCIA**

La resistencia antiparasitaria puede definirse como una reducción en la efectividad de una dosis terapéutica de un fármaco frente a una población parasitaria que ha sido susceptible a la misma. El desarrollo de resistencia parece ser una consecuencia inevitable del uso de los antiparasitarios a lo largo del tiempo y lleva implícitos cambios genéticos que se heredan de generación en generación<sup>9</sup>.

Se considera que hay resistencia cuando la efectividad de un fármaco cesa o disminuye. Ello se produce porque después de cada tratamiento sobrevive un pequeño número de individuos que son resistentes al fármaco utilizado, y son los únicos que logran reproducirse y contaminar las pasturas con sus huevos<sup>30</sup>.

Con la continua selección de los individuos resistentes que se produce por el uso repetido de los antiparasitarios, aumenta la frecuencia de los genes de la resistencia en una población, hasta producir el reemplazo de la población sensible por una población resistente al fármaco con el consiguiente fracaso del tratamiento antihelmíntico. El establecimiento de una población resistente a un antihelmíntico es un proceso de carácter irreversible<sup>30</sup>.

La resistencia a compuestos con actividad antihelmíntica se produce más rápidamente en regiones como Australia, Nueva Zelanda, Sudáfrica y Sudamérica, cuyas condiciones climáticas y sistemas pastoriles permiten la exposición a continuas reinfecciones, la adquisición de altas cargas parasitarias y cuyos programas de control se basan en la utilización frecuente de antihelmínticos<sup>14</sup>.

Los parasiticidas químicos son un recurso no renovable; es decir, una vez se ha desarrollado la resistencia el producto, se torna inservible y es abandonado; por lo tanto se trata de un bien que debe ser utilizado prudentemente para alcanzar el mayor beneficio<sup>13</sup>.

Sin embargo, el uso intensivo de endectocidas, particularmente de ivermectina desde la aparición de diferentes formulaciones genéricas de este compuesto, causó un importante aumento en la presión de selección y la aparición de los primeros informes de resistencia a endectocidas en bovinos<sup>9</sup>.

Resistencia antihelmíntica se ha descrito en los nematodos de ovinos, caprinos y equinos, existiendo al respecto abundante literatura<sup>13</sup>. Una de las razones que en esas especies se desarrolle más rápido la resistencia antihelmíntica puede deberse a la longevidad de sus parásitos, que supera los 150 días. De esta manera, al aplicar un producto sobre la población parasitaria, sobreviven algunos individuos y son sólo ellos los que producen la contaminación de las áreas de pastoreo durante un tiempo largo<sup>30</sup>.

En cambio, en la especie bovina los nematodos sólo viven 11 a 21 días como parásitos dentro del animal y, consecuentemente, los parásitos que sobreviven a un tratamiento logran contaminar mucho menos las pasturas, reduciéndose de esa forma la posibilidad de infecciones exitosas con las cepas de nematodos resistentes y el reemplazo de la población<sup>30</sup>.

Los estudios *in vitro* han reportado que la resistencia contra ivermectina y moxidectina podría estar basada en dos mecanismos:

- a. La mutación en alguna de las subunidades del canal de cloro ligado al glutamato, que participa en el mecanismo de acción de estos fármacos<sup>9</sup>.
- b. Un aumento en la expresión de la proteína transportadora de membrana glucoproteína P en el parásito resistente, la cual actuaría expulsando el fármaco hacia el exterior del citosol y así dificultando la obtención de concentraciones adecuadas en el sitio de acción (receptor de glutamato)<sup>9</sup>.

Otro causante es que en condiciones de campo, al ejecutar la dosificación de los antiparasitarios sobre los animales, frecuentemente se cometen errores de subdosificación o sobredosificación. Por ejemplo, al realizar aplicaciones de formulaciones orales, inyectables y compuestos Pour-On, la utilización de pesos promedios (aparte de los errores humanos en la apreciación del peso) es causa frecuente de subdosificación. Esto es especialmente cierto en sistemas extensivos, donde la dispersión de pesos en una categoría determinada de animales suele ser muy grande<sup>13</sup>.

No existe un común acuerdo acerca de si la administración de antiparasitarios por debajo de sus niveles de eficacia, selecciona para resistencia. Esta discusión con seguridad se debe a que todavía se conoce muy poco sobre los mecanismos que favorecen el desarrollo de resistencia y a que se estén mirando distintos tipos genéticos de resistencia. Para estas situaciones es útil el uso de modelos matemáticos de simulación. Algunos trabajos en helmintos sugieren que, para no presionar las poblaciones parasitarias, la eficacia del antiparasitario tendría que ser tan baja que el antihelmíntico no cumpliría su objetivo (disminuir las pérdidas productivas). En cambio, los bajos niveles de eficacia, producido por la subdosis, favorecerían la selección de heterocigotos y el aumento progresivo de tipos de resistencia poligénicos<sup>13</sup>.

Estudios moleculares de farmacodinamia parecen indicar que tanto avermectinas como milbemicinas actúan por un mismo mecanismo de acción (quizá con diferencias muy sutiles de afinidad), razón por la cual debería considerarse cuidadosamente la resistencia cruzada entre ellas<sup>9</sup>.

## **2.2 AVERMECTINAS**

Son un grupo de lactonas macrocíclicas químicamente relacionadas producidas por la fermentación del actinomiceto *Streptomyces avermitilis*. Poseen actividad nematocida, pero carecen de propiedades antibacteriales y antifúngicas significantes. El grupo esta compuesto principalmente por abamectina, ivermectina, doramectina, eprinomectina, selamectina<sup>1</sup>. (Ver figura 1)

### **2.2.1 IVERMECTINA**

Es un derivado semisintético resultado de la mezcla de 4 componentes mayores (avermectina A<sub>1a</sub>, A<sub>2a</sub>, B<sub>1a</sub> y B<sub>2a</sub>) y 4 componentes menores (avermectinas A<sub>1b</sub>, A<sub>2b</sub>, B<sub>1b</sub>, y B<sub>2b</sub>) que posee actividad de amplio espectro contra una gran variedad de artrópodos y nemátodos de animales domésticos y del ser humano. Su mayor componente es el 22,23 - dihidroavermectina B<sub>1a</sub>. Es un polvo blanco altamente lipofílico e hidrofóbico, el cual se disuelve en la mayoría de solventes orgánico. Es estable a temperatura ambiente en soluciones no ácidas pero es degradado por la luz ultravioleta (UV)<sup>1, 11</sup>. (Ver anexo 3.2)

#### **2.2.1.1 FARMACOCINÉTICA**

La farmacocinética de ivermectina se ve afectada por la formulación específica utilizada, la vía de administración, y las especies animales a las cuales se les administra<sup>1</sup>.

Es un neurotransmisor inhibitorio de los estímulos nerviosos en la placa neuromuscular. Esta inhibición ocasiona parálisis flácida e incluso la muerte del parásito (Ver anexo 4), y puede afectar su producción de huevos<sup>35</sup>.

El fármaco se puede aplicar por todas las vías, siendo las más recomendadas, la subcutánea, intramuscular y por derrame dorsal<sup>35</sup>.

En bovinos, la vida media (T/2) biológica en plasma tras la administración intravenosa de 300 mcg/Kg. p.v. es de 2.8 días, la administración subcutánea a dosis de 200 mcg/Kg. resulta en una T/2 biológica de 8 días debido a la lenta absorción en el sitio de aplicación. La concentración máxima en plasma (Cp) de 44 ng/ml ocurre 2 días después de la administración subcutánea. La eficacia clínica antihelmíntica persiste aproximadamente 2 semanas después de la inyección subcutánea, dependiendo de la especie del parásito<sup>1</sup>.

Como acaricida sistémico la ivermectina es relativamente lenta en alcanzar su máxima eficacia, y se han realizado intentos para simular sistemas de liberación controlados con el objetivo de optimizar la terapia<sup>7</sup>.

El volumen de distribución es muy alto sobrepasando los 5.3 Lts/Kg con ligeras variaciones en las diferentes especies, y asegurando así que una gran cantidad se localizará en los diferentes tejidos, incluyendo piel. Se absorbe totalmente del sitio de aplicación y se distribuye a todos los tejidos manteniendo niveles terapéuticos por dos semanas<sup>34, 35</sup>.

Posterior a la administración, los residuos son mínimos en cerebro y máximos en hígado, bilis, y grasa. Se concentra en grandes cantidades en el moco y el contenido intestinal. Se metaboliza por procesos de hidroxilación a partir de rumen, estómago o intestino. La vida media de eliminación para hígado y grasa, en bovinos, es de 4.8 y 7.6 días respectivamente. La redistribución a los tejidos, en bovinos, no es afectada por la vía de administración (subcutánea, intrarruminal, u oral). La excreción fecal es la principal vía de eliminación (> 98%) y el restante se elimina por vía renal. En hembras lactantes, hasta un 5% de la dosis puede ser excretada en leche<sup>1, 11, 35</sup>.

### **2.2.1.2 ESPECTRO ANTIHELMÍNTICO**

Muy bajas cantidades (< 1 mg/Kg. p.v.) de ivermectina son suficientes para tener actividad antihelmíntica por vía oral o parenteral. Los siguientes parásitos son eliminados por ivermectina: Todos los nemátodos gastrointestinales mayores, nemátodos pulmonares, ciertos ectoparásitos de bovinos, y pulgas de la oreja<sup>1</sup>.

### 2.2.1.3 DOSIFICACIÓN

En bovinos se recomienda una dosis de 200 mcg/Kg. p.v. por vía subcutánea; por vía oral, se debe aplicar al menos el doble de la dosis. Para administraciones tópicas se recomiendan dosis de 0.5 mg/Kg. p.v. Adicionalmente existen bolos de liberación sostenida, para ser utilizados en bovinos entre 100 y 400 Kg. p.v., los cuales liberan 12 mg del fármaco por día. Permitiendo concentraciones sostenidas del mismo durante 135 días. Estos regimenes proveen eficacia de 97 a 100% contra parásitos adultos y larvas de corto estadio. El fármaco tiene actividad sustancial contra garrapatas y moscas estercoleras; el efecto de este producto no resulta en la muerte o desprendimiento de la garrapata, pero si interrumpe su alimentación, producción de huevos y muda, por lo tanto disminuye el potencial reproductivo del parásito<sup>1,9,11</sup>.

### 2.2.1.4 TOXICIDAD

En general, la ivermectina posee un margen de seguridad 10 veces mayor a la dosis terapéutica en rumiantes, equinos, suinos y la mayoría de razas de perros. Este producto es seguro en animales de reproducción y hembras preñadas. Un incremento del doble de la dosis y dosis múltiples no han afectado la espermatogénesis, concepción, duración de la gestación o desarrollo fetal<sup>1</sup>.

Se ha observado un síndrome tóxico agudo en el ganado administrando oralmente ivermectina a dosis de 4 mg/ Kg. y 8 mcg/Kg. por vía subcutánea. Los signos fueron indicativos de depresión del SNC e incluyeron ataxia y decaimiento<sup>34</sup>.

Debido a su alta potencia y eliminación a través de la leche, las preparaciones de ivermectina están contraindicadas para su uso en ganado lactante produciendo leche para consumo humano<sup>7</sup>.

### 2.2.2 DORAMECTINA

Es una lactona macrocíclica derivado semi-sintético de una avermectina y producida por el *Streptomyces avermitilis*. Es altamente lipofílica por lo cual tiene una elevada distribución tisular y una prolongada residencia en plasma. Se caracteriza por su mayor eficacia y persistencia cuando se compara con otros productos de la misma familia<sup>2</sup>.

Estudios realizados, demostraron que las concentraciones plasmáticas de doramectina se mantienen altas (en un nivel terapéutico) por más tiempo que la ivermectina y abamectina. En sí, la doramectina es un compuesto obtenido por biosíntesis mutacional, producida al alimentar con ácido carboxílico ciclohexano a una cadena manejada genéticamente de *Streptomyces avermitilis* y como resultado, su estructura cuenta con un grupo ciclohexil en la posición C25<sup>2</sup>.

La incorporación de la droga en el tejido adiposo (liposolubilidad), es mucho más alta cuando se la compara con otras drogas antiparasitarias. Su concentración en grasa es ampliamente más alta que la detectada en plasma, unido a su gran volumen distribución, le confiere a la doramectina una vida media larga que se traduce en una larga y persistente actividad en el organismo del animal<sup>2</sup>.

### **2.2.2.1 FARMACOCINETICA**

#### **2.2.2.1.1 Absorción**

Se absorbe totalmente cuando se aplica vía subcutánea, registrándose una biodisponibilidad del 100%<sup>2</sup>.

Las concentraciones plasmáticas de doramectina se alcanzan más rápidamente cuando se administra por vía oral que cuando lo es por vía subcutánea o muscular<sup>2</sup>.

#### **2.2.2.1.2 Distribución**

Se distribuye por todo el organismo logrando concentraciones eficaces en diferentes zonas y líquidos corporales. Las concentraciones en el tejido pulmonar son altas en comparación a las plasmáticas. De esta manera, las concentraciones a las que son expuestas<sup>2</sup>.

Después de la aplicación subcutánea el tiempo para que alcance su pico de concentración en plasma en bovinos es aproximadamente 5 días<sup>21</sup>.

### 2.2.2.1.3 Metabolismo

El fármaco sin alterar el mayor residuo tisular en el hígado, grasa, músculo y riñones en ovinos y bovinos. En el tejido hepático es donde se encuentran los residuos tisulares más altos<sup>2</sup>.

### 2.2.2.2 MECANISMO DE ACCION

Su acción se localiza a nivel de las terminaciones nerviosas propiamente dichas o en la zona de contacto entre una fibra nerviosa y una fibra muscular<sup>2, 21</sup>.

Se fija en los receptores que aumenta la permeabilidad de las membranas al ión cloruro estimulando la liberación del neurotransmisor Acido gamma aminoboutírico o GABA<sup>2, 21</sup>.

Las grandes cantidades de GABA a nivel sináptico conduce al bloqueo total de los receptores específicos localizados en las terminaciones nerviosas, abren el canal del cloro, hiperpolarizan la neurona produciendo la interrupción de los impulsos del parásito y en consecuencia la muerte por parálisis flácida y eliminación del parásito<sup>2, 21</sup>.

GABA actúa como neurotransmisor inhibitorio y bloquea el estímulo post-sináptico de la neurona adyacente en nematodos o de la fibra del músculo en artrópodos<sup>21</sup>.

### 2.2.2.3 ESPECTRO

Su espectro incluye: <sup>2, 21, 28</sup>

- Parásitos internos:  
Nematodos gastrointestinales (estadios inmaduros y adultos): *Haemonchus spp*, *Ostertagia ostertagi* (adultos L3, L4, incluyendo larvas inhibidas), *Ostertagia lyrata* (adultos y L4), *Ostertagia circumcincta*, *Ostertagia tricucurfata*, *Trichostrongylus spp* (adultos y L4), *Cooperia oncophora*, *Cooperia punctata*, *Cooperia pectinata* (adultos y L4), *Bunostomum phlebotomum*, *Haemonchus placei* y gusanos pulmonares.
- Parásitos externos:  
Estados larvarios de dípteros causantes de miasis.

#### **2.2.2.4 TOXICIDAD**

No es generalmente tóxica en mamíferos, pues no poseen canales de cloruro/glutamato y estos compuestos no cruzan fácilmente la barrera hematoencefálica donde actúan los receptores de GABA<sup>21</sup>.

En pruebas de campo, no se encontraron signos tóxicos en bovinos aumentando la dosis 25 veces la dosis recomendada. En animales reproductores (toros, vacas en gestación temprana y avanzada) dosis 3 veces mayor a la terapéutica no afecta el funcionamiento reproductivo<sup>21</sup>.

### **2.3 MILBEMICINAS**

Son producto de la fermentación de *Streptomyces cyaneogriseus*. La estructura molecular de este compuesto difiere de las ivermectinas tan solo en que carecen del disacárido sustituto en la posición C<sub>13</sub> en el anillo macrólido<sup>1,9</sup>.

#### **2.3.1 MOXIDECTINA**

La moxidectina es una milbemicina perteneciente a las lactonas macrocíclicas que se obtiene mediante la modificación química del compuesto natural nemadectina, producto de la fermentación de *streptomyces cyanogriseus noncyanogenus*<sup>1, 5, 18</sup>.

Este compuesto posee un amplio rango de actividad contra parásitos nematodos y artrópodos que se absorbe vía epicutánea, oral e intramuscular. A diferencia de la ivermectina, abamectina y milbemicina oxima, la moxidectina es esencialmente un compuesto más que una mezcla de dos compuestos estrechamente relacionados<sup>1,5</sup>.

##### **2.3.1.1 FARMACOCINÉTICA**

La moxidectina es aún más lipofílica que la ivermectina, como resultado de esto, los niveles terapéuticos efectivos persisten un poco más. Debido a su alta liposolubilidad la moxidectina se absorbe rápidamente alcanzando niveles picos en sangre a las 8 horas de su administración<sup>5</sup>.

La solubilidad en agua de un ingrediente activo y las características de la preparación farmacotécnica pueden influenciar su disponibilidad sistémica<sup>1, 18</sup>.

La elevada afinidad de los endectocidas por los lípidos facilita su depósito en el tejido adiposo, principalmente del hígado y la grasa, que actúan como un reservorio del fármaco que es relevante para la persistencia de la actividad antiparasitaria del compuesto. Este depósito en tejido graso se produce en mayor medida para la moxidectina, siendo las concentraciones en grasa a los 28 días post administración en bovinos 90 veces superiores a las encontradas en el plasma<sup>9</sup>.

El tiempo medio de liberación de la moxidectina desde la grasa es de 14 días, mientras que para la ivermectina es de solo 7 días después del tratamiento subcutáneo en bovinos<sup>6</sup>.

Las formulaciones clásicas de fármacos endectocidas utilizadas en bovinos por vía subcutánea consisten en una preparación de base acuosa para la moxidectina, una formulación no acuosa (propilenglicol y glicerol en proporción 60:40) para la ivermectina<sup>6</sup>.

Los preparados pour-on deben ser lo suficientemente liposolubles para penetrar y persistir en el stratum corneum y stratum germinativum y así proveer efectividad clínica y protección contra reinfestación por una cantidad de tiempo razonable, además tener adecuada hidrosolubilidad para pasar hasta las capas más profundas de dermis y epidermis para que se lleve a cabo la absorción<sup>6</sup>.

El tipo de formulación farmacéutica afecta a la velocidad de absorción que presentan la moxidectina, ivermectina y doramectina desde el punto de vista de administración subcutáneo en bovinos. Se ha demostrado que la moxidectina se absorbe más rápidamente desde el sitio de administración que ivermectina, lo que refleja que alcanza primero su  $T_{max}$  con una  $T/2$  de absorción más corta<sup>9</sup>.

En un estudio realizado se determinó que el tipo de formulación farmacéutica influye en la velocidad de absorción de moxidectina (MXD), ivermectina (IVM) y doramectina (DRM) desde el sitio de administración subcutáneo<sup>20</sup>.

MXD se absorbe más rápido desde el sitio de administración respecto a IVM y DRM, lo que se reflejó en un pico de concentración plasmática obtenido más temprano y un tiempo medio de absorción más corto. El depósito que se produce en el espacio subcutáneo tras la administración de la formulación no acuosa u oleosa de IVM y DRM, respectivamente, favorece una absorción lenta de estas drogas desde el sitio de inyección<sup>20</sup>.

La elevada liposolubilidad de estos fármacos permitió alcanzar elevadas concentraciones de los mismos en los principales sitios de localización parasitaria (mucosas abomasal e intestinal, pulmón y piel). Elevadas concentraciones de estas drogas fueron recuperadas en bilis y materia fecal, lo que indica que la eliminación biliar/fecal es la principal vía de excreción de los fármacos endectocidas en bovinos<sup>20</sup>.

Una mayor disponibilidad de droga (expresada como área bajo la curva concentración vs tiempo) fue obtenida en los diferentes fluidos y tejidos para IVM y DRM comparado a MXD. Sin embargo, en la fase final de eliminación las concentraciones de MXD fueron mayores a las obtenidas para las avermectinas en los diferentes fluidos/tejidos. Las concentraciones de IVM y DRM en grasa a los 58 días post-administración estuvieron en el rango entre 0.1-0.15 ng/g comparado con 22 ng/g para MXD. El depósito de droga en tejido adiposo es de mayor magnitud para MXD, lo que da lugar a una depleción tisular más prolongada para este fármaco comparado con IVM y DRM. El nivel de concentraciones alcanzado por IVM, DRM y MXD en los sitios blanco para los endo y ectoparásitos más importantes de los bovinos resultó mayor a las concentraciones medidas en plasma, lo cual resulta relevante para la eficacia y persistencia antiparasitaria<sup>20</sup>.

Al igual que ivermectina y abamectina, la moxidectina se excreta por las heces<sup>1, 18</sup>.

En estudios realizados en vacas se ha encontrado que la moxidectina administrada vía subcutánea a una dosis de 0.2 mg/kg de peso vivo (p.v) fue excretado por vía lactogénica<sup>38</sup>.

La moxidectina administrada por vía tópica se distribuye ampliamente por los diferentes tejidos diana, incluyendo las mucosas de tracto gastrointestinal, los pulmones y las diferentes capas de la piel. Es particularmente importante su depósito en la piel, encontrándose concentraciones superiores de moxidectina en la epidermis y la dermis, en comparación con el tejido hipodérmico<sup>27, 32</sup>.

También existen marcadas diferencias en el patrón de distribución de la moxidectina en la piel de diferentes sitios anatómicos después del tratamiento pour on y esto puede tener importancia significativa en el patrón de eficacia contra los ectoparásitos en diferentes ubicaciones<sup>17</sup>.

### **2.3.1.2 ESPECTRO ANTIHELMINTICO**

Es un endectocida que posee actividad tanto para parásitos internos (nemátodos) como para parásitos externos (artrópodos) a dosis relativamente bajas (0.5 mg/Kg. o menos). Todos los parásitos gastrointestinales mayores, nemátodos pulmonares de rumiantes domésticos, y algunos parásitos artrópodos de rumiantes<sup>1</sup>.

En el ganado bovino, la moxidectina (inyectable o solución pour on) es altamente efectiva (mayor del 99%) contra *Ostertagia ostertagi*, adultos y larvas hipobióticas, adultos *O. lyrata*, Adultos *Haemonchus placei*, adultos *trychostrongylus axei*, adultos *T. colubriformis*, adultos *Trichuris discolor*, adultos *Oesophagostomun radiatum*, adultos y larvas L4 de *Bunostomun phlebotomun* y adultos *Dictyocaulus viviparus*<sup>3</sup>. (Ver cuadro 1)

### **2.3.1.3 DOSIFICACIÓN**

La biodisponibilidad sistémica de los diferentes endectocidas tras su aplicación por vertido es sensiblemente menor a la obtenida tras el tratamiento subcutáneo, siendo la dosis efectiva de 500 µg/ kg p.v.<sup>9</sup>.

Las presentaciones de este producto son en suspensión oral, inyectable y pour on. La dosis para la vía oral e inyectable es de 0.2 mg/ Kg. p.v y la solución pour on es utilizada a una dosis de 0.5 mg/Kg. p.v.<sup>3</sup>. (Ver cuadro 1)

La eficacia y persistencia de la presentación epicutánea e inyectable ha sido reportada por diversos autores. La forma epicutánea tiene una eficacia > 92% contra trichostrongyloides durante cuatro semanas. Otros autores reportan una eficacia del 100% sólo durante dos o tres semanas<sup>5</sup>.

**CUADRO 1. Efecto de la moxidectina contra parásitos internos de los bovinos, según varios autores. (Tomado de Aguilar - Tipacamú, 2002)**

Dosis	Vía	Parásitos	Efectividad	Autor
0.5 mg/kg p.v	"pour-on"	<i>Cooperia spp.</i> <i>O. radiatum</i> <i>Trichostrongylus spp.</i> <i>O. ostertagi</i>	94.4 – 100% 100% 100% 100%	Yazwinski y col.
0.2 mg/kg p.v	Subcutánea	<i>D. viviparus</i>	86%	Hong y col.
0.2 mg/kg p.v	Subcutánea	<i>D. viviparus</i> <i>B. phlebotomun</i> <i>O. ostertagi</i> <i>O. lyrata</i> <i>H. placei</i> <i>T. axei</i> <i>C. punctata</i> <i>C. spatulata</i> <i>C. pectinata</i> <i>O. radiatum</i> <i>T. discolor</i>	100%*	Williams y col.
0.2 mg/kg p.v 0.3 mg/kg p.v	Subcutánea	<i>Ostertagia spp.</i> <i>Trichostrongylus spp.</i> <i>Nematodirus spp.</i> <i>Trichuris spp.</i> <i>Oesophagostomun spp.</i> <i>Dictyocaulus spp.</i>	99%	Ranjan y col.
0.2 mg/kg p.v	Subcutánea	<i>C. oncophora</i>	94%	Ranjan y col.
0.3 mg/kg p.v	Subcutánea	<i>Cooperia spp.</i>	98%	Ranjan y col.

\* Tiene efectividad contra larvas L4.

#### 2.3.1.4 TOXICIDAD

No se registraron muertes en animales bos indicus o bos taurus cuando fueron inyectados por vía subcutánea con dosis aumentadas hasta 10 veces. Sin embargo, se deben tomar precauciones para dosificar correctamente en terneros de menos de 100 Kg. de peso corporal ya que pueden ser susceptibles a sobredosis<sup>1</sup>.

Terneros tratados con dosis 10 veces mayor (2mg/kg de peso vivo) que la recomendada por vía subcutánea mostraron una leve depresión y ataxia, y se recuperaron rápidamente. No se observaron efectos adversos aplicando tres veces la dosis (0.6mg/kg de peso vivo) o 5 veces la dosis (1.0 mg/kg de peso vivo) que las terapéuticas. Dosis mayores a 2 mg/kg p.v. en ovejas producen salivación, diuresis, temores, postración y ataxia<sup>38</sup>.

En administración de soluciones pour-on no se han reportado reacciones adversas con efectos locales y sistémicos cuando el ganado ha sido tratado con dosis 10 veces mayores a la recomendada. Adicionalmente, este tipo de presentación no causa daño a las pieles siendo utilizada a la dosis recomendada. No se vieron efectos adversos en vacas cuando se le administro moxidectina vía s.c en el primero, segundo y tercer tercio de la gestación, usando dosis de 0.6 mg/kg p.v (tres veces la dosis terapéutica)<sup>1, 38</sup>.

Los residuos excretados en las heces de animales tratados con moxidectina son menos tóxicos para las larvas del escarabajo estercolero que aquellas de animales tratados con ivermectina, y por lo tanto no tienen impacto sobre la supervivencia o desarrollo de madurez de este<sup>1</sup>.

Moxidectina no presenta reacciones teratogénicas. No presenta efectos en vacas adultas y novillas cuando se inyectaron en cada trimestre de la gestación a dosis de 0.6 mg/kg. p.v.<sup>25, 38</sup>.

La toxicidad de la moxidectina es baja para los mamíferos, las plantas, las algas y las bacterias ambientales. Su toxicidad es moderada para las aves, pero los niveles en el ambiente después del uso normal no causan intoxicación, ni siquiera cuando las aves consumen pelos de los flancos de bovinos o venados tratados con moxidectina pour-on<sup>15</sup>.

En un estudio realizado con un grupo de perros de raza collie que tuvieron reacciones adversas con ivermectina, no mostraron ningún signo de intoxicación con moxidectina a dosis de 30, 60 y 90  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . p.v. administrada vía oral<sup>4</sup>.

### **3. HIPOTESIS**

En América Latina y en otras regiones pecuarias del trópico y sub-trópico del mundo, los parásitos internos y externos del ganado son una de las principales causales de pérdidas económicas, por lo que se hace necesario desarrollar nuevos endectocidas que tengan una buena eficacia en el control del parasitismo que afecta a los bovinos y que no hayan generado ninguna clase de resistencia.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 General**

Determinar la eficacia de la Ivermectina 3.15% y Moxidectina 10%, en el control parasitario de terneros destetos y la relación de este con la ganancia diaria de peso.

### **4.2 Específicos**

- 1.** Estudiar el efecto de acción prolongada de la Moxidectina en el ganado en pastoreo, respecto al aumento de peso y recuento de huevos de nemátodos en heces.
- 2.** Evaluar el ganado tratado con la Moxidectina inyectable para las reacciones en el lugar de la inyección, y acontecimientos adversos después de la administración del producto.
- 3.** Comparar el rendimiento antiparasitario interno y externo, de la moxidectina al 10%, la ivermectina al 3.15% y un grupo control en la ganancia de peso en terneros destetos en la Hacienda las Mercedes en Pivijay – Magdalena.

## **5. METODOLOGÍA**

### **5.1 TIPO DE ESTUDIO**

El diseño que se implementará en este estudio es de tipo experimental de bloques completamente aleatorizado

### **5.2 ÁREAS DE ESTUDIO**

El presente estudio se realizó en tres haciendas localizadas en diferentes departamentos, una es La Hacienda las Mercedes, situada en el Municipio de Pivijay – Magdalena donde se utilizaron 20 animales por grupo, otra es la Hacienda Fundadores, localizada en el Municipio de Arboletes – Antioquia donde se evaluaron 20 animales por grupo y la última es la Hacienda la Samaria perteneciente al municipio de Chigorodó situado en el noroeste antioqueño donde se analizaron 15 animales por grupo. Todos los municipios tienen una temperatura promedio de 28 °C. La Altitud de estos municipios sobre la cabecera municipal es de 3, 4 y 34 m.s.n.m respectivamente.

### **5.3 POBLACIÓN**

La población considerada en este trabajo constó de 55 animales por grupo, seleccionados de una manada de raza *brahman* comerciales, con edades entre 16-20 meses. El género a utilizar fueron machos con pesos de 160 Kg o mayores, a los cuales se les administró ivermectina 3.15%, moxidectina al 10% y un grupo control.

El ganado se alimentó con diferentes tipos de pastos (Panameña, Urare, Grama Amarga, Guinea, Tanzania, Alemana, Brachipará y Kikuyina) y sal somex al 4% y deben estar en similares condiciones de manejo, por lo menos 90 días antes del inicio y hasta el final del experimento.

## **5.4 MÉTODOS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

### **5.4.1 Antes del Día 1**

Será identificado un grupo uniforme de ganado para ser usado en el estudio. Los animales deben estar sanos y ser de edad, clase, peso, género y supervisión similar. Será realizado el recuento de huevos por gramo de heces para evaluar el nivel de infestación. Los animales no deberían ser tratados con medicamentos antihelmínticos 60 días (antihelmíntico de corta acción – levamisol, benzimidazol) o 90 días (antihelmíntico de acción prolongada – endectocidas) antes de iniciar el estudio. Será usada una hacienda inspeccionada antes de realizar el estudio.

Exclusivamente serán usados animales en pastoreo. Nuevos pastizales (con baja infestación helmíntica) y pastizales después de un incendio de matorrales, no serán usados. El estudio no será conducido en sistemas con rotación intensa y regímenes de confinamiento. El propietario informará primeramente a la persona responsable del estudio, acerca del empleo de cualquier medicamento durante el experimento.

No serán conducidas prácticas que puedan interferir en la conversión de alimentos de los animales (castración, cambios de alimentación durante la prueba). Serán realizados y registrados valores específicos, solamente para el control del estudio.

### **5.4.2 Día 1**

Todo ganado participante en el estudio, será individualmente identificado por un número, con etiquetas o hierros y pesados. La báscula debe ser calibrada después de cada 10 animales pesados. El ganado será apartado del pasto y del agua antes del procedimiento del pesaje (12 horas fijas). Será registrado el número del animal y el respectivo peso corporal de cada uno de ellos. Después de graduar el peso en la orden de magnitud descendiente, un grupo de ganado requerido será seleccionado para el estudio basado en la uniformidad del peso. Después de la selección final, serán calculadas y ajustadas las dosis de los productos.

#### **5.4.3 Día 0**

El ganado en estudio recibirá su tratamiento designado con todos los artículos de prueba determinados según las guías de la etiqueta y buenas prácticas veterinarias. Las jeringas plásticas desechables o sistemas de dosificación apropiado (jeringas automáticas) serán utilizadas para administrar cada uno de los productos inyectables de la prueba. Cada producto de prueba debe tener su propio equipo de dosificación.

Serán colectadas muestras fecales para la determinación de huevos de nemátodos, de por lo menos 10 animales por grupo de tratamiento (Ver anexo 5). Los animales seleccionados para el muestreo fecal son escogidos aleatoriamente, el ganado dentro del tratamiento y las muestras serán identificadas por el número de cada animal. El recuento fecal del huevo será determinado sobre una base animal individual. El recuento de huevos fecales será realizado de acuerdo a la técnica modificada de Gordon, WHITLOCK (1948) usando cuatro (4) gramos de heces para mayor exactitud.

Los resultados serán expresados como el número de huevos nemátodos por gramo de heces. Las muestras fecales serán agrupadas dentro del tratamiento para cultivos fecales, según ROBERTS & O'SULLIVAN (1950); y determinación de la composición genérica de la población parasitaria. Los cultivos fecales para la identificación de parásitos pulmonares, serán realizados de acuerdo con el método de Baermann descrito por UENO & GUTIERRES (1983). La técnica modificada de KEITH (1943) será utilizada para identificar las especies de larvas de nemátodos.

#### **5.4.4 Día 90**

Todo el ganado de estudio será apartado del pasto y agua antes del procedimiento del pesaje (12 horas fijas), será pesado y su peso corporal será registrado con su respectivo número de identificación. Las muestras fecales para determinación del recuento de huevos de nemátodos, serán recogidas del mismo ganado antes del Día 0. Las muestras fecales serán identificadas por el número del animal.

El recuento fecal del huevo será determinado sobre una base animal individual. Las muestras fecales serán agrupadas para posteriormente realizar los cultivos fecales, y la determinación de la composición genérica de la población parasitaria.

#### 5.4.5 Día 147

Todo el ganado de estudio será finalmente pesado y su peso corporal será registrado con su respectivo número de identificación. El ganado será apartado del pasto y agua antes del procedimiento del pesaje (12 horas fijas). Las muestras fecales para determinación del recuento de huevos de nemátodos, serán recogidas del mismo ganado antes del Día 0. Las muestras fecales serán identificadas por el número del animal.

El recuento fecal de huevos será determinado sobre una base animal individual. Las muestras fecales serán agrupadas para posteriormente realizar los cultivos fecales, y la determinación de la composición genérica de la población parasitaria.

### 5.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En cualquier experimento, la variabilidad que surge de un factor perturbador puede afectar los resultados. En general, un factor perturbador puede definirse como un factor del diseño que probablemente tenga un efecto sobre la respuesta, pero en el que no existe un interés específico. Para eliminar de manera sistemática sobre la comparación estadística entre los tratamientos se utilizan bloques<sup>22</sup>.

El objetivo de este tipo de modelos estadísticos es hacer el error experimental tan pequeño como fuera posible, es decir, se va a eliminar del error experimental la variabilidad entre las haciendas. El modelo tiene por nombre “**diseño experimental de bloques completamente aleatorizado**”, con un nivel de confianza y un nivel de potencia para detectar diferencia significativas del **80%**.

La representación matemática del modelo estadístico para el caso de dos factores y un bloque es:

$$y_{ijk} = \mu + \alpha_i + \beta_j + C_k + \varepsilon_{ijk} \quad \varepsilon_{ijk} \sim N(0, \sigma^2)$$

$i = 1, 2, 3; \quad j = 1, 2, 3$

(La validación de los supuestos se presenta en las figuras 4, 5 y 6)

Y para el caso de un factor y un bloque, la representación matemática es:

$$y_{ijk} = \mu + \alpha_i + \varepsilon_{ij} \quad \varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma^2) \quad \text{(La validación de los supuestos se presenta en las figuras 4, 5 y 6)}$$

$i = 1, 2, 3$

Donde:

- $y_{ij}$  = Denota la  $k$ -ésima observación del  $ij$ -ésimo tratamiento
- $\mu$  = Media global
- $\alpha_i$  = Efecto del factor día con tres niveles
- $\beta_j$  = Efecto del factor medicamento con tres niveles
- $C_k$  = Bloque (Haciendas) con tres niveles
- $\varepsilon_{ij}$  = Error experimental

A continuación se presentan las hipótesis para el diseño experimental de bloques completamente aleatorizado, para este experimento.

**Factor: Tiempo (Días)**

$$H_0 : \alpha_1 = \alpha_2 = \alpha_3 = 0$$

$$H_a : \text{Algún } \alpha_i \neq 0 \text{ con } i = 1, 2, 3$$

**Factor: Medicamento**

$$H_0 : \beta_1 = \beta_2 = \beta_3 = 0$$

$$H_a : \text{Algún } \beta_j \neq 0 \text{ con } j = 1, 2, 3$$

La regla de decisión para aceptar o rechazar la hipótesis nula  $H_0$ , se basa en el siguiente criterio: Si el valor  $P \geq \alpha = 0,05$  se acepta  $H_0$ , en caso contrario se rechaza.

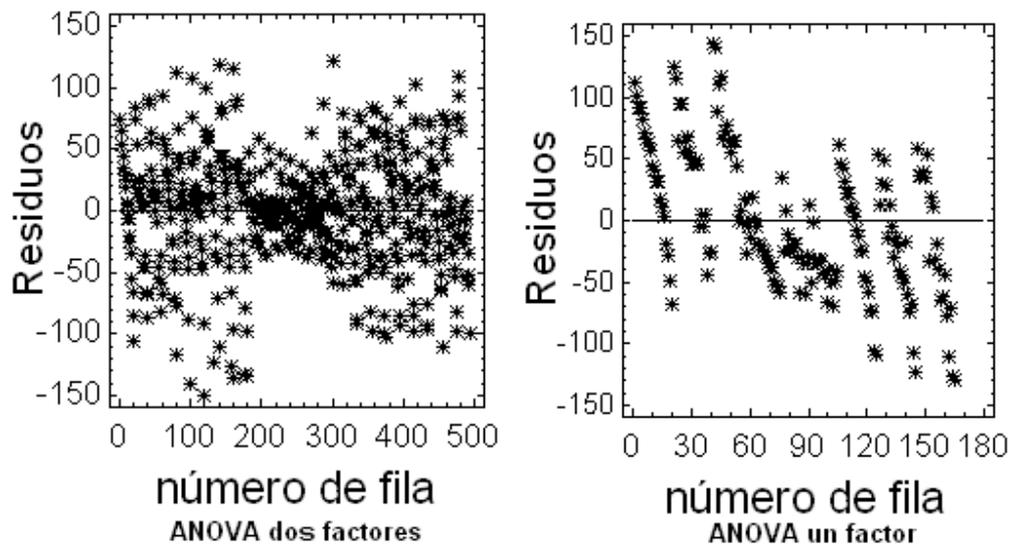
### 5.5.1 VALIDACION DE LOS SUPUESTOS.

A continuación se presentan las validaciones para los modelos de análisis de varianza.

Determinado el modelo estadístico, es necesario validarlo de modo que pueda comprobarse si es adecuado para realizar el análisis. La validación del modelo debe cumplir con los siguientes supuestos (22):

- Los errores deben ser independientes. Al realizar una aleatorización en la toma y registro de los datos, se garantiza que los errores sean totalmente independientes en todas las pruebas. Una prueba muy usada para verificar si los errores no están correlacionados en el tiempo, es la grafica de residuos Vs los números de fila u orden en el tiempo. La idea es determinar si la correlación  $\rho$  es cero o no. Para Montgomery esta prueba es necesaria para evitar que los resultados sean contaminados por los efectos de variables inconvenientes desconocidas, que puedan salirse de control durante el experimento. El modelo cumple con este supuesto si en la grafica no se observan fluctuaciones con tendencias marcadas alrededor del cero.

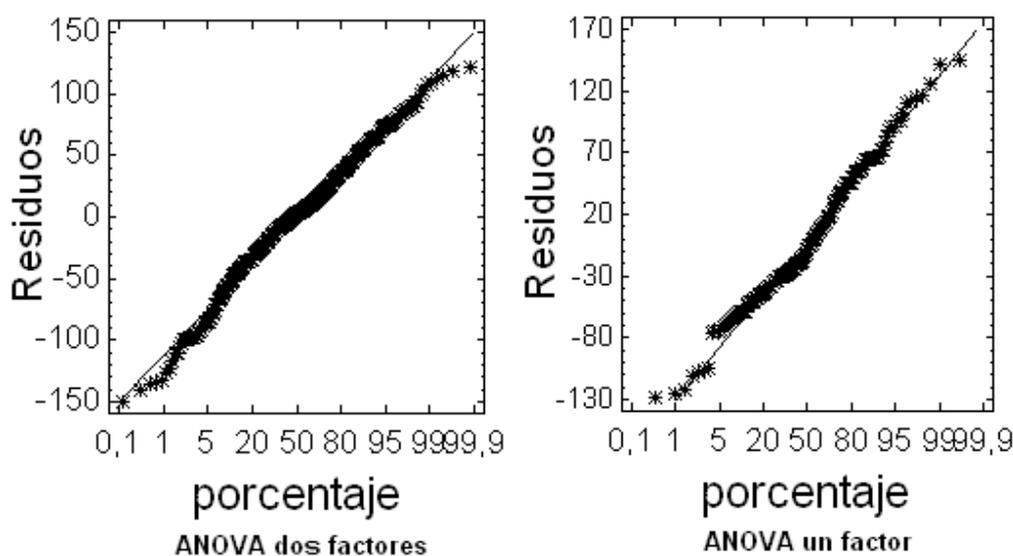
**Figura 3.** Residuales Vs número de fila para determinar independencia para los modelos de análisis de varianza de uno y dos factores.



Como en las dos gráficas anteriores no se muestran tendencias, se puede concluir que los errores se distribuyen de manera independiente en los dos modelos de análisis de varianza.

- Los errores experimentales y por lo tanto las observaciones deben comportarse de acuerdo a una distribución normal con media igual a cero. Para la validación de este supuesto se utilizó la gráfica QQ.

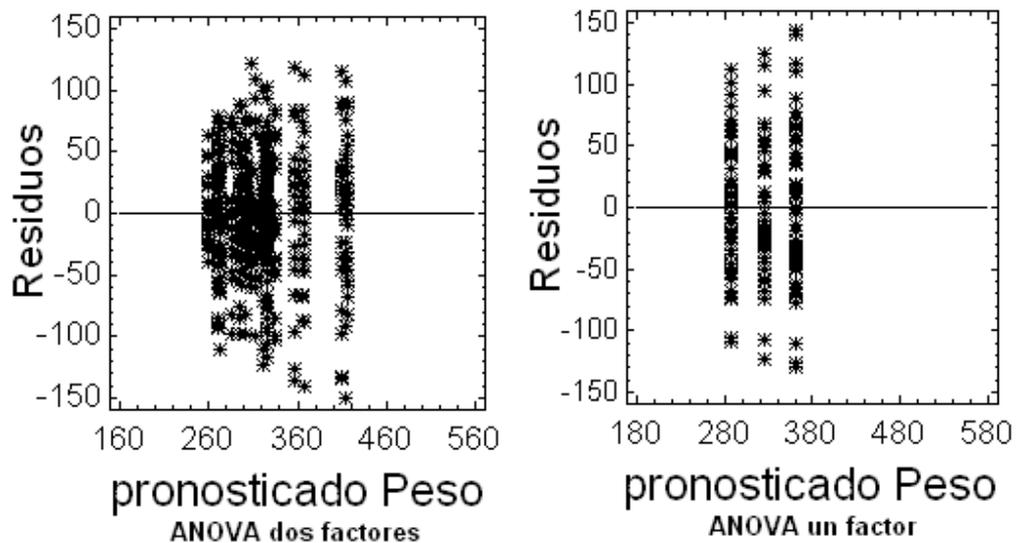
**Figura 4.** QQplot para los modelos de análisis de varianza de uno y dos factores.



El gráfico QQ de la Figura 4 muestra como los datos tienen una tendencia lineal en cada modelo lo que indica normalidad, para cada uno de ellos. Desafortunadamente, a menudo ocurren fluctuaciones considerables cuando las muestras son pequeñas, por lo que una desviación moderada aparente de la normalidad no necesariamente implica una desviación seria de las suposiciones (22).

- Las varianzas de los tratamientos se suponen homogéneas “varianza común ( $\sigma^2$ )”. Para validar este supuesto se utilizó la gráfica de residuales vs valores predichos o pronosticados, el modelo cumple con este supuesto si en la gráfica no se observan fluctuaciones con tendencias marcadas alrededor del cero.

**Figura 5.** Residuales vs valores predichos para los modelos de análisis de varianza de uno y dos factores.



Como en las dos gráficas anteriores no se observan tendencias marcadas en los datos podemos considerar que la varianza es homogénea.

Cualquier discrepancia entre los datos y una o más de estas suposiciones, afecta las estimaciones de las medias de tratamientos y las pruebas de significancia del análisis de varianza (16). Por lo tanto no poder validar alguno de los supuestos anteriores, implica que no se podrán tener conclusiones válidas acerca del modelo.

### 5.5.2 PESO CORPORAL Y AUMENTO DE PESO:

El factor tiempo (días) en los que se pesaron los bovinos y el tipo de medicamento, resultaron significativo ( $P = 0,0059 < \alpha$  y  $P = 0,0370 < \alpha$ ) respectivamente, rechazamos  $H_0$  con un nivel de confianza del 95%. Esto quiere decir que el peso de los bovinos vario en los tres tiempos de evaluación y el tipo de medicamento, (Ver Tabla 1).

**Tabla 1.** Análisis de varianza dos factores (peso).

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Cuadrado Medio	Valor F	Pr > F
Tiempo (Días)	372288	2	186144	24,66	0,0059
Bloque (Hacienda)	600238	2	300119		
Medicamento	7284,44	2	3642,22	18,6	0,0370
Error	1,14E+06	468	2429,61		
Total	2,15E+06	494			

Número de observaciones en el estudio 495  
Bovinos

Tamaño muestral 50

La Tabla 2 presenta los intervalos múltiples de Duncan con un intervalo de confianza del 95%. La variable respuesta “peso” varió según el tipo de medicamento. Entre los medicamentos Moxidectina 10% e Ivermectina 3.15% no hubo diferencia significativa respecto al peso de los bovinos por encontrarse en un mismo grupo “b”. Esto quiere decir que el efecto sobre el peso a nivel poblacional de estos dos medicamentos no es significativo.

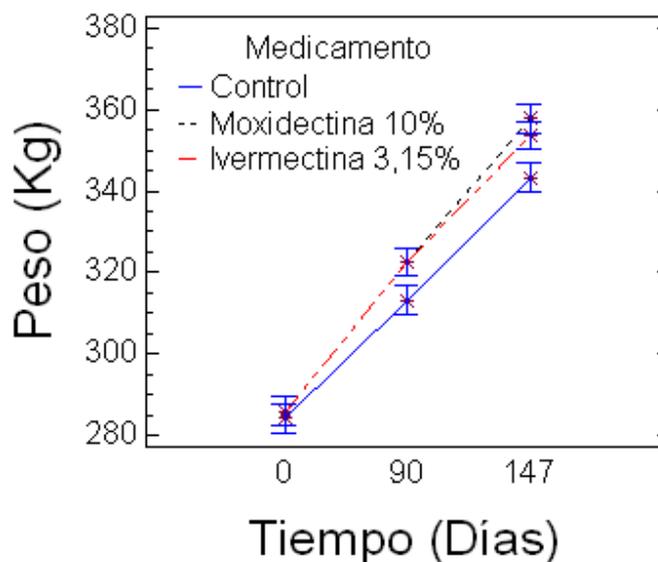
**Tabla 2.** Intervalos múltiples de Duncan Tipo de medicamento.

Media (Kg)	Límite inferior	Límite superior	Número de observaciones	Medicamento
313,5 <sup>a</sup>	309,4	317,7	165	Control
322,1 <sup>b</sup>	318,0	326,3	165	Moxidectina 10%
320,7 <sup>b</sup>	316,6	324,9	165	Ivermectina 3.15%

Promedios con letras diferentes, en cada fila, son estadísticamente diferentes según la prueba rangos múltiples de Duncan (P<0,05)

En la Figura 6 se observa como se incrementa el peso de los bovinos a medida que aumenta el tiempo de evaluación del estudio, además el control “Bovinos que no fueron tratados con ningún medicamento” es el que presenta la menor ganancia de peso.

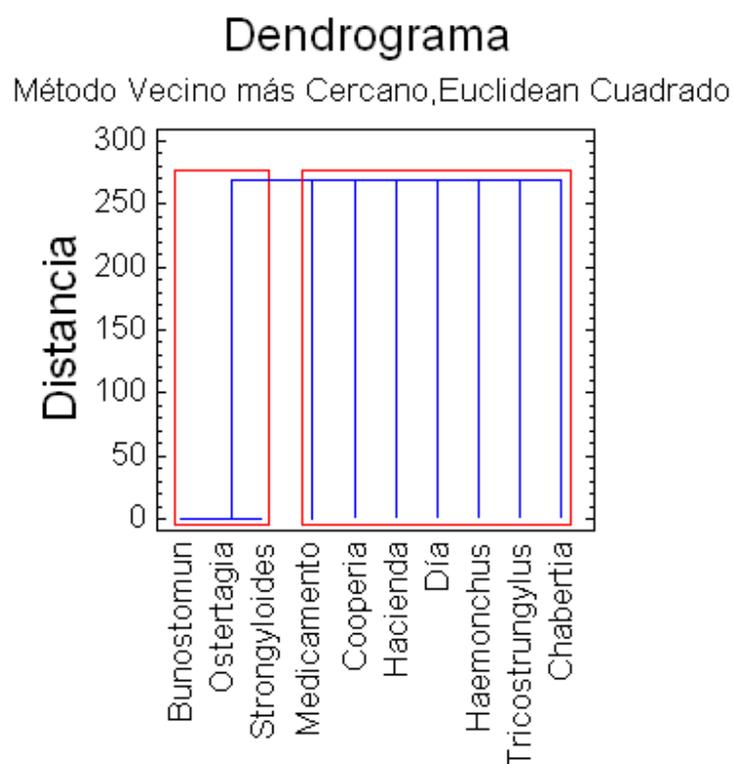
**Figura 6.** Peso (Kg) Vs Tiempo (días).



### 5.5.3 RECUESTO PARASITARIO:

Para observar si hubo efecto antiparasitario respecto a los días de estudio y tipo de medicamento, se utilizó análisis multivariado por medio de cluster y el método del vecino más cercano. En la Figura 7 se puede observar que los nematodos (*Bunostomun*, *Ostertagia* y *Strongyloides*) no aparecieron en los diferentes días de evaluación y tipo de medicamento ya que se encuentran en un grupo donde no está presente el día y el tipo de medicamento, caso contrario ocurrió con los nematodos (*Cooperia*, *Haemonchus*, *Trichostrongylus* y *Chabertia*). Cabe destacar que la moxidectina inhibió la presencia de nematodos en los tres días de evaluación en La Hacienda las Mercedes. (Ver Anexo 6)

**Figura 7.** Dendrograma nematodos (Día y Medicamento).



El factor tiempo (días) resulto significativo ( $P = 0,0001 < \alpha$ ) Ver Tabla 3, esto quiere decir que el peso de los bovinos varió en los tres días evaluados respecto a la Moxidectina.

**Tabla 3.** Análisis de varianza un factor (peso).

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Cuadrado Medio	Valor F	Pr > F
Tiempo (Día)	145891	2	72945,6	22,81	<0,0001
Error	518112	162	3198,22		
Total	664003	164			

Número de observaciones 165

La Tabla 4 presenta los intervalos múltiples de Duncan con un intervalo de confianza del 95%. La variable respuesta “peso” en bovinos varió según el tiempo. Las tres mediciones en el tiempo fueron significativas, siendo el último día de pruebas la que presento mayor peso con un valor medio de 361,04 Kg.

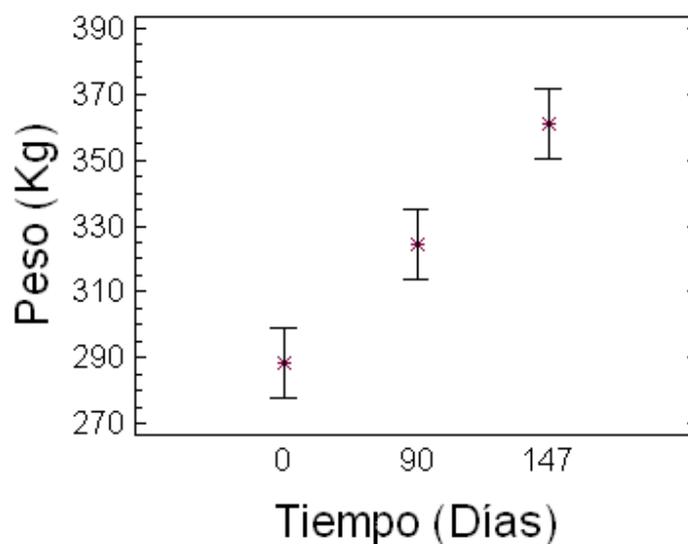
**Tabla 4.** Intervalos múltiples de Duncan tiempo (días).

Media (Kg)	Límite inferior	Límite superior	Número de observaciones	Tiempo (Días)
288,20 <sup>a</sup>	273,14	303,26	55	0
324,58 <sup>b</sup>	309,52	339,64	55	90
361,04 <sup>c</sup>	345,98	376,10	55	147

Promedios con letras diferentes, en cada fila, son estadísticamente diferentes según la prueba rangos múltiples de Duncan ( $P < 0,05$ )

En la Figura 8 se observa como se incrementa el peso en los bovinos a medida que aumenta el tiempo de evaluación del estudio.

**Figura 8.** Peso Vs Tiempo (días).



### 5.5.4 DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL

**Etapa 1:** Determinación de valores de interés en el estudio de acuerdo el modelo estadístico y a las necesidades experimentales.

**Actividad 1:** Se desea tener una probabilidad de error tipo I de  $\alpha = 0,05$  con lo cual el experimento va a tener una confiabilidad de  $1 - \alpha = 0,95$  y una probabilidad de error tipo II  $\beta = 0,2$ , es decir una potencia de  $1 - \beta = 80$ .

**Actividad 2:** No se tienen datos históricos que permitan estimar el valor de  $\sigma^2$ , por lo tanto se decide realizar un estudio piloto (Tomar unas cuantas muestras y a partir de ellas estimar estos valores).

En la siguiente Tabla se presentan los valores promedios y diferencias entre medias.

**Tabla 5.** Datos promedio por tratamiento

Media Total	318,788		
<b>Día</b>	Media	Máxima diferencia entre medias (D)	D <sup>2</sup>
0	285,28	33,508	1122,78606
90	319,437	-0,649	0,421201
147	351,648	-32,86	1079,7796
<b>Medicamento</b>			<b>2202,98687</b> Da <sup>2</sup>
Control	313,546	5,242	27,478564
Moxidectina	322,106	-3,318	11,009124
Ivermectina	320,713	-1,925	3,705625
			<b>42,193313</b> Db <sup>2</sup>
Varianza ( $\sigma^2$ )	2392,89		

#### Actividad 4: Grados de libertad

Factor	Expresiones		n	a	b	Grados de libertad $\gamma_1$	Grados de libertad $\gamma_2$
	$\gamma_1$	$\gamma_2$					
<b>A</b>	Factor A: a-1	Factor A: ab(n-1)	55	3	3	2	171
<b>B</b>	Factor B: b-1	Factor B: ab(n-1)					

**Etapla 2.** Determinar el parámetro  $\varphi$  según el modelo estadístico

Factor	Expresión	n	a	b	D <sup>2</sup>	σ <sup>2</sup>	φ <sup>2</sup>	φ
A	$\varphi_a^2 = \frac{nbD_a^2}{2a\sigma^2}$	55	3	3	2202,98687	2392,89	12	3,46
B	$\varphi_b^2 = \frac{naD_b^2}{2b\sigma^2}$				42,193313		0,485	0,696

**Etapla 3.** Determinación del tamaño muestral usando  $\varphi, \alpha, \gamma_1, \gamma_2$  mediante curvas características de operación.

**Actividad 1.** Ubicar la curva característica correspondiente a los valores definidos en las etapas 1 y 2 del paso 3. Esta es la que se encuentra en el Anexo B.

**Actividad 2.** Calcular la potencia mediante la expresión  $1 - \beta$  con el valor de  $\beta$  obtenido, para el factor que tenga mas alto el nivel de  $\beta$ . Nuestra potencia deseada es de 80%.

$1 - \beta = 1 - 0,20 = 0,80$ , por lo tanto concluimos que las 55 replicas son suficientes para el experimentos ya que se obtiene una potencia mínima del 80%

Factor	n <sub>0</sub>	φ <sup>2</sup>	φ	γ <sub>2</sub>	β	(1-β)
A	55	12	3,46	171	0	100
B	55	0,485	0,696		20	80

### 5.6 Fecha para ser registrado

Durante el transcurso del estudio, la siguiente información será registrada:

- Los productos en estudio con números de serie, fecha de vencimiento y dosis.
- Identificación individual de los animales, especie, edad y sexo.
- Peso corporal.
- Registros de salud y tratamiento (archivos).
- Vacunas.
- Recuento de huevos en las heces y resultado de cultivos de parásitos.

Datos y otras informaciones relevantes serán registrados con bolígrafo de tinta negra o azul (no-lápiz) en un libro de récord (agenda) preparada para el estudio. Todos los datos y la información relevante son de propiedad de Fort Dodge Animal Health, y serán proporcionados al patrocinador. Los datos registrados en forma incorrecta, serán cruzados con un simple guión negro y será escrito el dato correcto en el lado con las iniciales del investigador y la fecha.

## **6. CONSIDERACIONES ETICAS**

Este aspecto debe considerar que los procedimientos realizados para el desarrollo del trabajo siguieron de acuerdo con la Ley 84 de 1.989, Capitulo VI, Artículo 23 (Literales A, B y C) y 24 del Estatuto Nacional de Protección de los Animales y que regula el uso de animales vivos para experimento de investigación.

## 7. DISCUSION

Los resultados del presente estudio, realizado en tres haciendas pertenecientes a los departamentos de Antioquia y Magdalena, muestran que en los dos grupos tratados hubo una significativa reducción de la oviposición con relación al grupo control hasta el día 147 post tratamiento. Ello hace pensar en una buena efectividad de las lactonas macrocíclicas utilizadas frente a la fauna parasitaria existente los diferentes predios.

En la Hacienda Fundadores situada en el municipio de Arboletes – Antioquia, no hubo diferencia entre los recuentos de huevos por gramo de heces de los grupos tratados con Ivermectina y Moxidectina, tampoco hubo una diferencia significativa en la ganancia de peso de los tres grupos. El éxito de ambos tratamientos nos lleva a la conclusión que aún no existe ninguna clase de resistencia y que al parecer el uso de endectocidas ha sido el adecuado en la zona.

La detección de resistencia antihelmíntica frente a las lactonas macrocíclicas es de gran importancia, ya que el control de los parásitos gastrointestinales del bovino se realiza, casi en forma exclusiva, mediante la aplicación regular de antiparasitarios, y en especial, de lactonas macrocíclicas. La resistencia a las drogas, se desarrolla por el uso repetido y por la subdosificación de un antiparasitario o productos de un mismo grupo<sup>30</sup>.

Según el análisis de reducción de la oviposición (FECRT), propuesto por Coles y col. (1992), un porcentaje de reducción inferior al 90% es indicativo de resistencia antihelmíntica.

En la Hacienda La Samaria ubicada en el Municipio de Chigorodó – Antioquia, se observó que hubo una leve diferencia en cuanto a la ganancia de peso de ambos grupos tratados frente al grupo que se mantuvo como control, siendo mayor la ganancia de peso en estos grupos, aunque no hubo ninguna diferencia entre ambos productos, lo mismo se observó en la Hacienda Las Mercedes del municipio de Pivijay - Magdalena. Aunque en el conteo de huevos en el día 147 post tratamiento fue más efectivo el tratamiento realizado con Moxidectina que en el realizado con Ivermectina.

Esta situación refleja que hubo nemátodos que sobrevivieron al tratamiento con Ivermectina y lograron oviponer, e indica presencia de cepas de nemátodos del bovino resistentes a las lactonas macrocíclicas, especialmente a la Ivermectina en el predio analizado. El desarrollo de esas pocas larvas es de importancia, porque son las portadoras de los genes de resistencia a los antiparasitarios en cuestión<sup>30</sup>.

En todos los grupos se vio una mayor incidencia en la aparición de huevos de *Chavertia*, *Hemonchus*, *Trichostrongylus* y *Cooperia spp*

En la Hacienda las Mercedes el peso de los bovinos varió en los tres días evaluados respecto a la Moxidectina, siendo ésta superior en cuanto a ganancia de peso y también mostró su mayor efectividad por la falta de huevos de nematodos en los tres períodos de evaluación.

En consideración a las diferencias de efectividad encontradas en los productos, es fundamental que el uso de antihelmínticos sea supervisado profesionalmente y que no sean sólo criterios comerciales los que determinan su aplicación<sup>17</sup>.

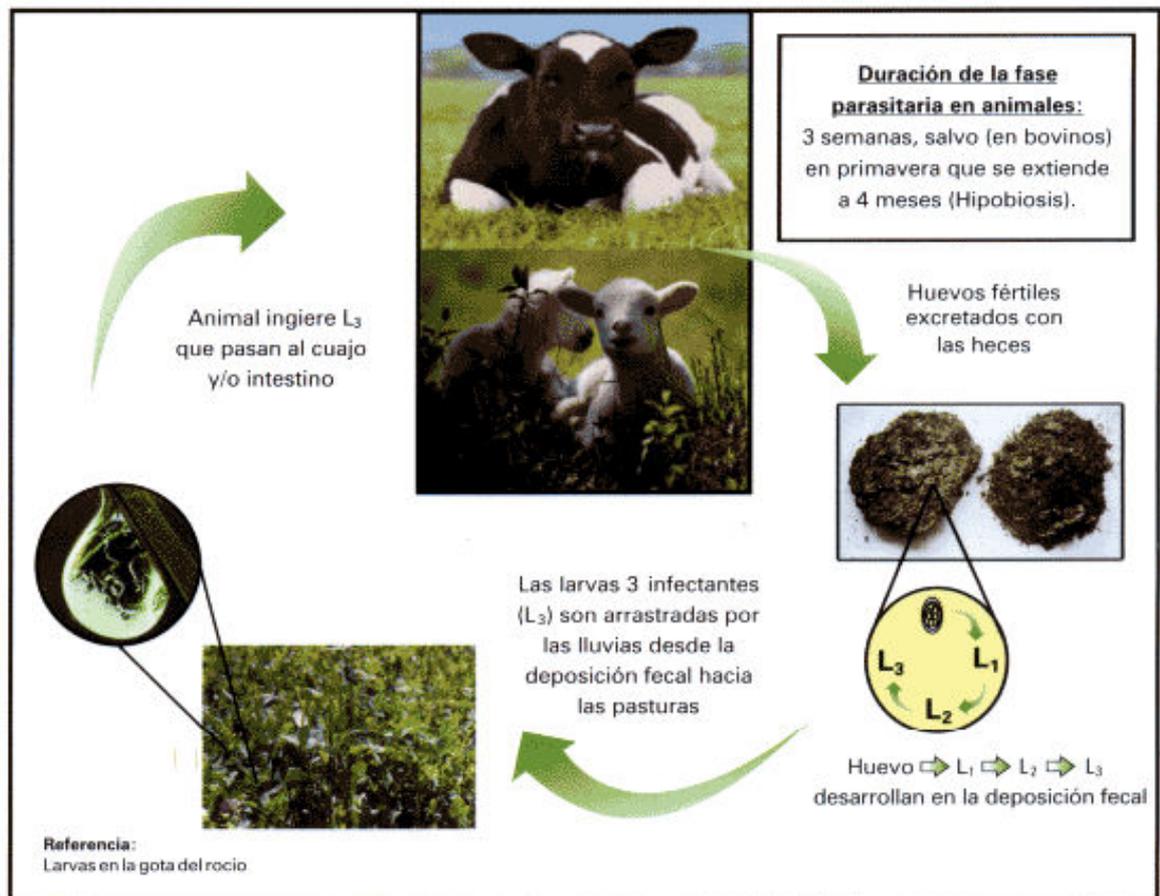
## 8. CONCLUSIONES

- Respecto a la ganancia de peso, debida a la acción antiparasitaria de la Moxidectina al 10% y la Ivermectina al 3.15%, no presentaron diferencia significativa entre ellas, pero el grupo control si fue estadísticamente significativo a estos dos medicamentos. Esto quiere decir que cualquier medicamento produce el mismo efecto a nivel poblacional, respecto a la ganancia de peso, estadísticamente hablando.
- Los nematodos (Bunostomun, Ostertagia y Strongyloides) no aparecieron en los diferentes días de evaluación y tipo de medicamento, caso contrario ocurrió con los nematodos (Cooperia, Haemonchus, Tricostrongylus y Chabertia). La moxidectina inhibió la presencia de nematodos en los tres períodos de evaluación en La Hacienda Las Mercedes.
- Hubo diferencia significativa respecto al aumento de peso en los bovinos tratados con Moxidectina al 10%. Cabe destacar que a los 147 días el peso fue mayor, con un valor medio de 361.04 kg.

## 9. ANEXOS

### ANEXO 1

#### CICLO BIOLÓGICO DE LOS NEMATODOS GASTROINTESTINALES<sup>14</sup>

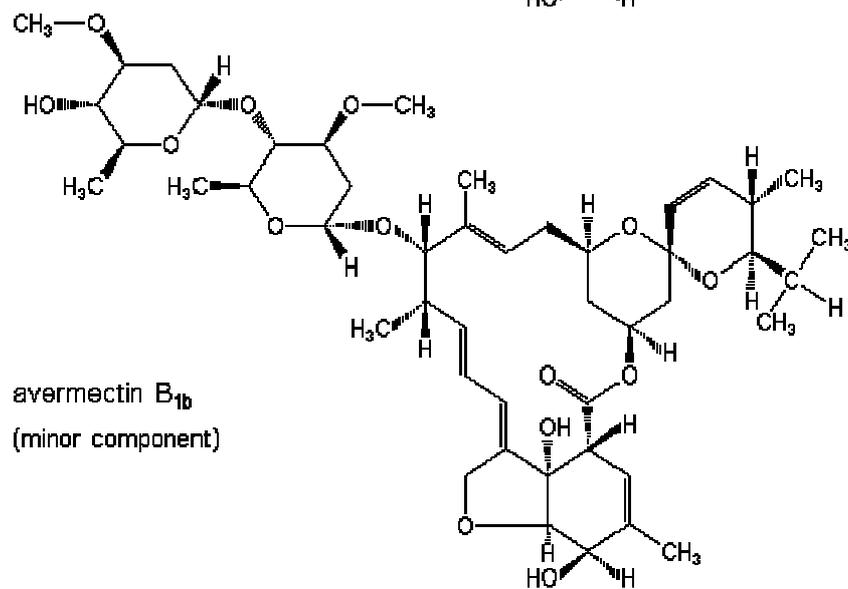
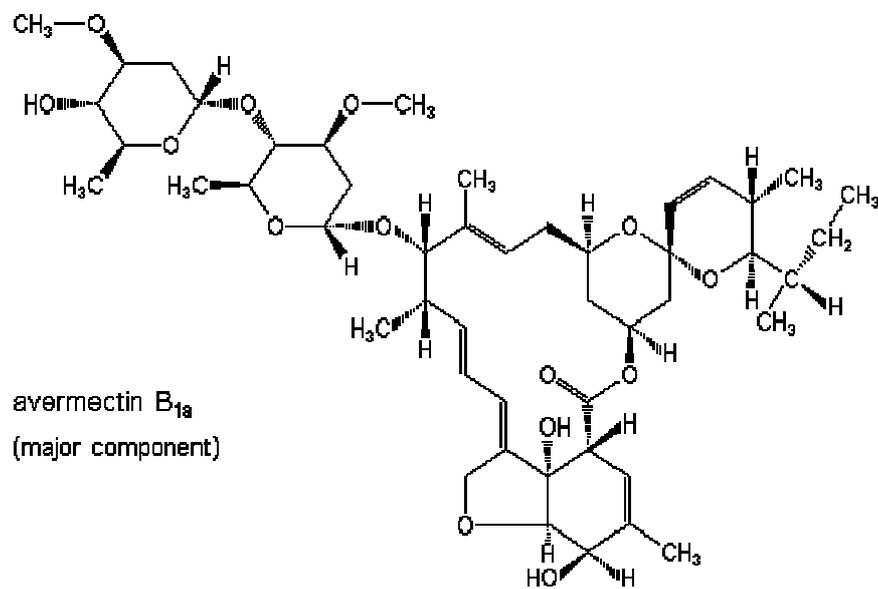




## ANEXO 3

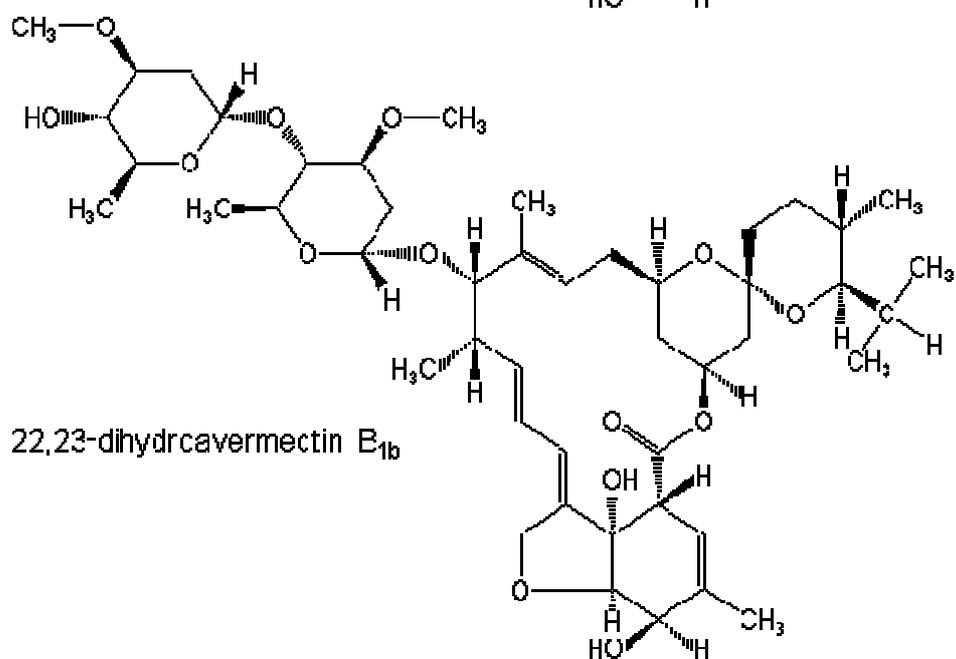
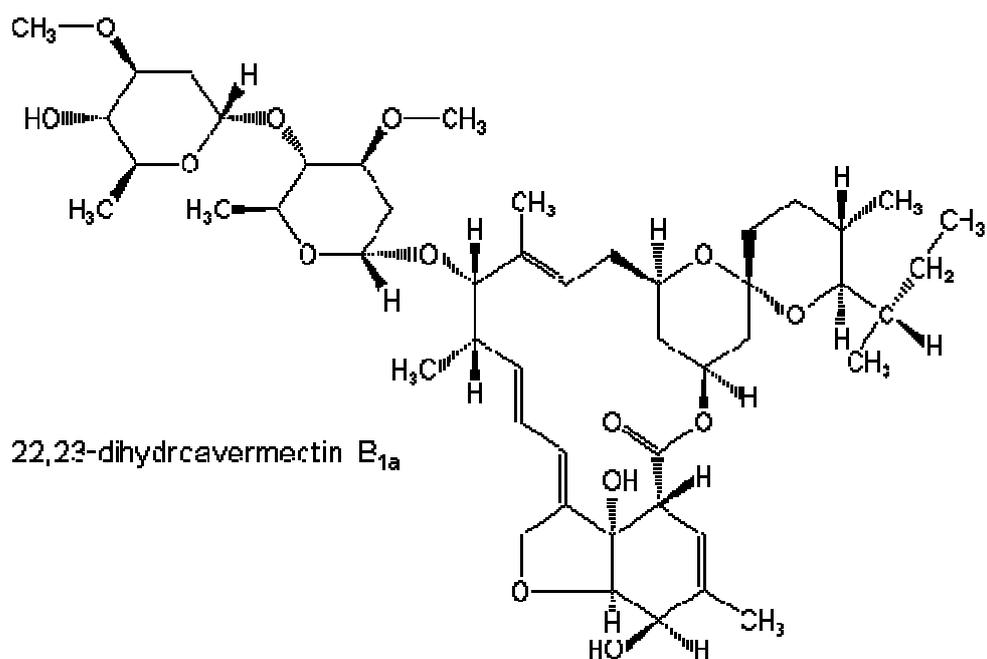
### ESTRUCURA QUIMICA DE LA AVERMECTINAS

#### ANEXO 3.1. ESTRUCTURA QUIMICA DE LA ABAMECTINA<sup>39</sup>



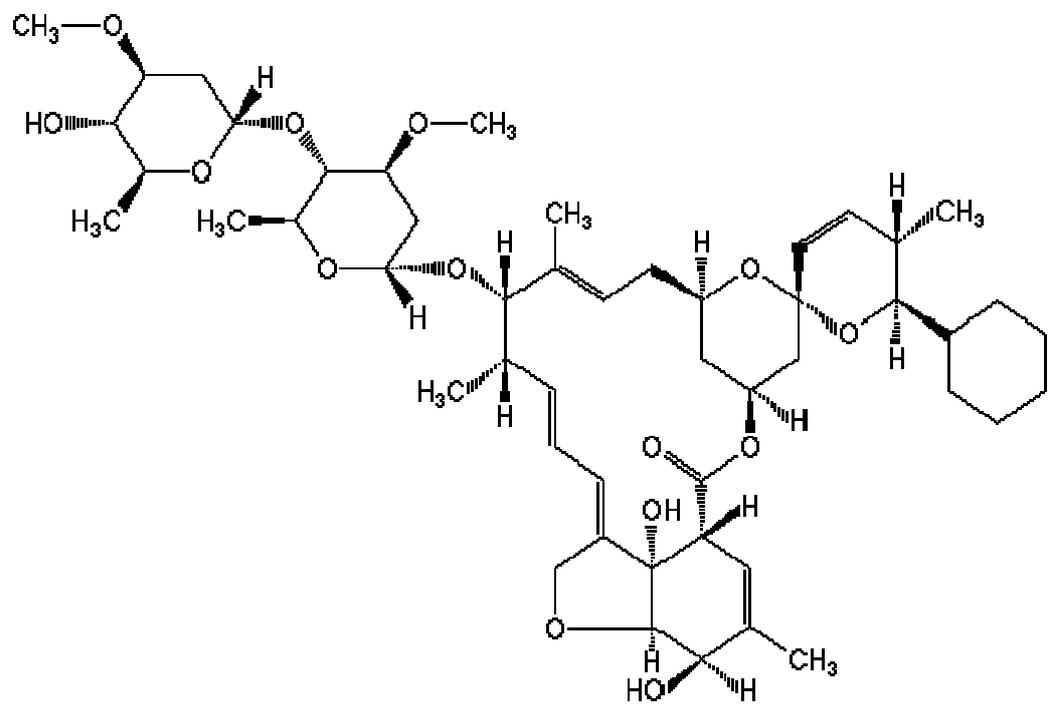
## ANEXO 3.2

### ESTRUCTURA QUIMICA DE LA IVERMECTINA<sup>39</sup>



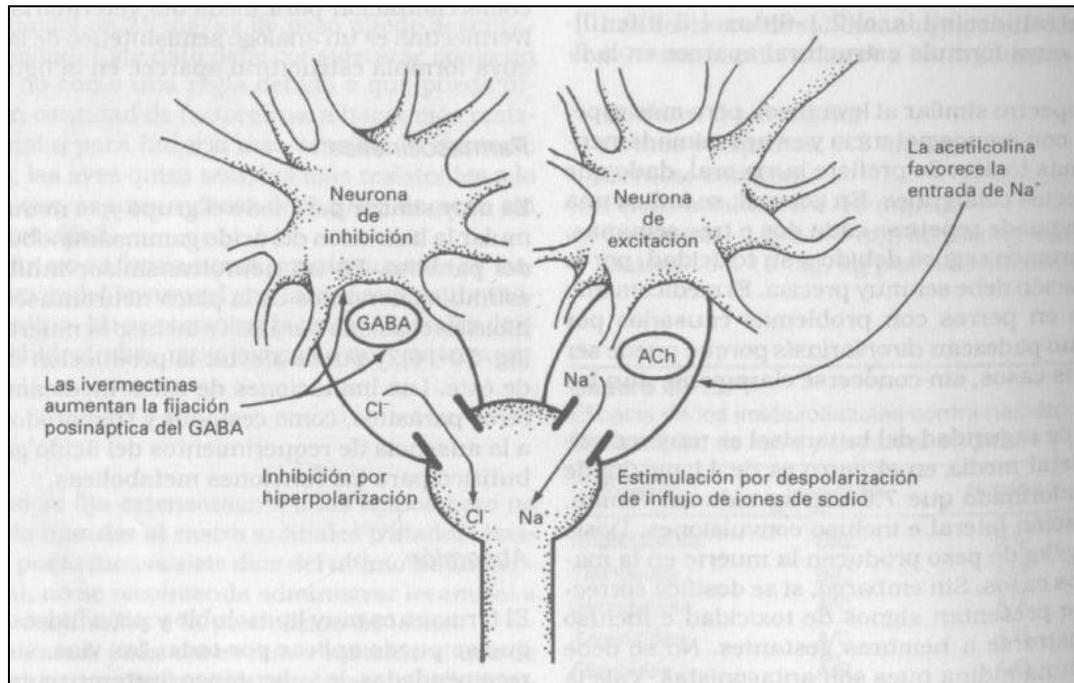
ANEXO 3.3

ESTRUCTURA QUIMICA DE LA DORAMECTINA<sup>37</sup>



## ANEXO 4

### MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS IVERMECTINAS EN LAS SINAPSIS<sup>35</sup>.



## ANEXO 5

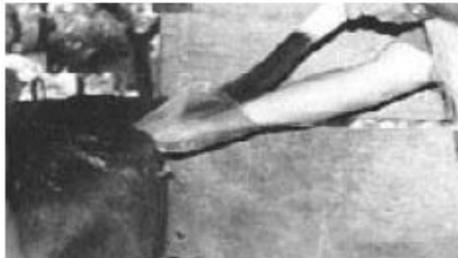
### METODO DE RECOLECCION DE MUESTRAS FECALES<sup>12</sup>



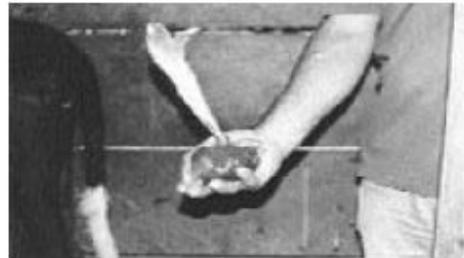
Paso 1: se utiliza una bolsa de plástico a modo de guante y de recipiente.



Paso 5: se ajusta la bolsa a la materia fecal, para retirar el aire.



Paso 2: se introduce la mano con bolsa en el recto y se masajea el recto.



Paso 6: se hace un nudo lo mas cercano posible a la materia fecal para cerrar la bolsa.



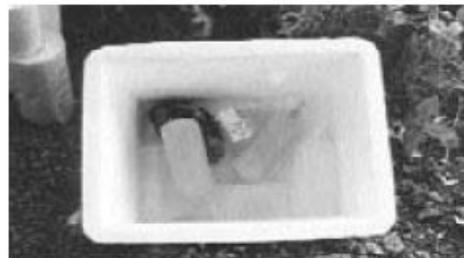
Paso 3: cuando se percibe que el animal se va a defecar, se retira la mano para recibir la materia fecal.



Paso 7: se coloca un rótulo a la bolsa con el número del animal y el día de muestreo.



Paso 4: se dispone la bolsa para que contenga la materia fecal.



Paso 8: las muestras se envían al laboratorio en recipientes térmicos con refrigerantes.

## ANEXO 6

### HACIENDA LAS MERCEDES MUNICIPIO DE PIVIJAY - MAGDALENA

#### ANEXO 6.1 COPROLOGICOS DÍA 1

Identificacion	Chabertia	Haemonchus	Tricostrongylus	Cooperia	Bunostomun	Ostertagia	Strongyloides
435	0	0	0	0	0	0	0
452	0	0	0	0	0	0	0
476	0	0	0	0	0	0	0
439	0	0	0	0	0	0	0
458	0	0	0	0	0	0	0
583	0	0	0	0	0	0	0
546	0	0	0	0	0	0	0
2423	0	0	0	0	0	0	0
596	0	0	0	0	0	0	0
632	0	0	0	0	0	0	0
425	0	0	0	0	0	0	0
538	0	0	0	0	0	0	0
2378	0	0	0	0	0	0	0
466	0	0	0	0	0	0	0
523	0	0	0	0	0	0	0
467	0	0	0	0	0	0	0
2401	0	0	0	0	0	0	0
397	0	0	0	0	0	0	0
532	0	0	0	0	0	0	0
2433	0	0	0	0	0	0	0
2392	0	0	0	0	0	0	0
457	0	0	401 hpg	0	0	0	0
470	0	0	0	0	0	0	0
393	0	0	380 hpg	0	0	0	0
481	0	0	250 hpg	0	0	0	0
462	0	0	0	0	0	0	0
549	0	0	0	0	0	0	0
2402	0	0	0	0	0	0	0
598	0	0	0	0	0	0	0
2393	0	0	0	0	0	0	0

## ANEXO 6.2 COPROLOGICO DÍA 90

Identificacion	Chabertia	Haemonchus	Tricostrongylus	Cooperia	Bunostomun	Ostertagia	Strongyloides
435	0	0	0	0	0	0	0
452	0	0	0	0	0	0	0
476	0	0	0	0	0	0	0
439	0	0	0	0	0	0	0
458	0	0	0	0	0	0	0
583	0	0	0	0	0	0	0
546	0	0	0	0	0	0	0
2423	0	0	0	0	0	0	0
596	0	0	0	0	0	0	0
632	0	0	0	0	0	0	0
425	0	0	0	0	0	0	0
538	0	0	0	0	0	0	0
2378	0	0	0	0	0	0	0
466	0	0	0	0	0	0	0
523	0	0	0	0	0	0	0
467	0	0	0	0	0	0	0
2401	0	0	0	0	0	0	0
397	0	0	0	0	0	0	0
532	0	0	0	0	0	0	0
2433	0	0	0	0	0	0	0
2392	0	0	0	0	0	0	0
457	0	0	0	0	0	0	0
470	0	66 hpg	0	127 hpg	0	0	0
393	0	0	0	0	0	0	0
481	0	0	0	0	0	0	0
462	0	26 hpg	0	0	0	0	0
549	0	0	0	0	0	0	0
2402	0	0	0	0	0	0	0
598	0	0	0	0	0	0	0
2393	0	0	0	0	0	0	0

### ANEXO 6.3 COPROLOGICO DÍA 147

Identificacion	Chabertia	Haemonchus	Tricostrongylus	Cooperia	Bunostomun	Ostertagia	Strongyloides
435	0	0	0	0	0	0	0
452	0	0	0	0	0	0	0
476	0	0	0	0	0	0	0
439	0	0	0	0	0	0	0
458	0	0	0	0	0	0	0
583	0	0	0	0	0	0	0
546	0	0	0	0	0	0	0
2423	0	0	0	0	0	0	0
596	0	0	0	0	0	0	0
632	0	0	0	0	0	0	0
425	0	0	0	0	0	0	0
538	0	0	0	0	0	0	0
2378	0	0	0	0	0	0	0
466	0	0	0	0	0	0	0
523	0	26 hpg	0	26 hpg	0	0	0
467	0	0	0	0	0	0	0
2401	0	126 hpg	0	0	0	0	0
397	0	0	0	0	0	0	0
532	0	0	0	0	0	0	0
2433	0	0	0	0	0	0	0
2392	0	0	0	0	0	0	0
457	0	0	0	0	0	0	0
470	0	112 hpg	0	0	0	0	0
393	0	0	0	0	0	0	0
481	0	56 hpg	0	34 hpg	0	0	0
462	0	54 hpg	0	0	0	0	0
549	0	0	0	36 hpg	0	0	0
2402	0	86 hpg	0	0	0	0	0
598	0	0	0	0	0	0	0
2393	0	0	0	0	0	0	0

## 10. BIBLIOGRAFIA

1. Adams, H. Richard. Veterinary pharmacology and therapeutics. 8<sup>va</sup> ed. Iowa: ED. Iowa State University Press, 2001.
2. Agrovvet market S.A. Doramec L. A ®. [en línea] [fecha de acceso Junio de 2007]; URL, disponible en: PDF; <http://agrovvetmarket.com/Files/72085298-0dcb-434b-9932-00d2ff919c16.pdf>.
3. Aguilar Tipacamú, Gabriela; Rodríguez Vivas, Roger I. Uso de la moxidectina para el tratamiento de los parásitos internos y externos de los animales. Rev Biomed [En línea] 2002 [fecha de acceso Agosto de 2006] 13 (1); 43 – 51. URL, disponible en: [http://www.imbiomed.com/1/1/articulos.php?method=showDetail&id\\_articulo=3528&id\\_seccion=387&id\\_ejemplar=402&id\\_revista=22](http://www.imbiomed.com/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=3528&id_seccion=387&id_ejemplar=402&id_revista=22)
4. Allan, J. Paul; William, J. Tranquilli; Douglas, E. Hutchens. Safety of moxidectin in avermectin-sensitive Collies. American Journal of Veterinary Research. [en línea] Mayo del 2000 [fecha de acceso Septiembre 2007]; 61 (5): 482 – 483. URL, disponible en: <http://avmajournals.avma.org/doi/abs/10.2460/ajvr.2000.61.482?journalCode=ajvr>
5. Alonso Diaz, Miguel Ángel; Marin Mejia, Bernardo; Rodriguez- Vivas, Roger Iván. Efficacy of Moxidectin 0.5% Pour-On Against Naturally Acquired Nematode Infections in Calves in the Mexican Tropics. RC (Maracaibo), Oct. 2006; 16 (5): 492-495.
6. Baggot, Desmond J. The physiological Basis of veterinary clinical pharmacology. 1<sup>era</sup> ed. Oxford: Blackwell science LTD editorial, 2001.
7. Barragry, Thomas B. Veterinary drug therapy. 1<sup>st</sup> ed. Malvern: Lea and Febiger, 1994.
8. Booth NH, y Mc DONALD LE. Farmacología y terapéutica Veterinaria. Vol 2. Zaragoza: Acribia. 1987.
9. Botana, L.M. y Cols. Farmacología y terapéutica veterinaria. 1<sup>era</sup> ed Madrid: ED. Mc Graw Hill/Interamericana de España, S.A., 2002.

10. Campbell, WC. An introduction to the avermectins. Vet Jour (Nueva Zelanda). 29 (10) 1981:174-178.
11. Campbell, William C. Ivermectin and abamectin. 1<sup>era</sup> ed. New York: Springer - Verlag New York Inc., 1 (5) 1989: 73 – 86.
12. Caracostántogolo, Jorge; Peña, María Teresa; Schapiro, Javier; Cutullé, Christian; Castaño Zubieta, Raquel, Balbiani, Gabriel. Manejo de Parásitos Internos en los Bovinos. INTA [en línea] [fecha de acceso Septiembre de 2007]; 21 (1). URL disponible en: <http://www.inta.gov.ar/ediciones/idia/carne/carnes06.pdf>
13. FAO. Resistencia a los antiparasitarios: Estado actual con Énfasis en América Latina. Roma, Italia: Dirección y producción de salud animal; 2003.
14. Fiel, César A. Manual Técnico: Antiparasitarios internos y endectocidas de Bovinos y Ovinos. Manual Técnico de Biogénesis, [en línea] 2005 [fecha de acceso Septiembre de 2007]; URL disponible en: [http://www.produccionbovina.com/sanidad/intoxicaciones\\_metabolicos/parasitarias/parasitarias\\_bovinos/65-manual\\_tecnico.pdf](http://www.produccionbovina.com/sanidad/intoxicaciones_metabolicos/parasitarias/parasitarias_bovinos/65-manual_tecnico.pdf)
15. Guerino, F; Mangels G. Environmental safety of Cydectin (moxidectin) 0.5% pour on. In proc XX World Buiatrics Congreso. Sydney. 1998.
16. Kuelh, Robert. Diseño de experimentos 2<sup>a</sup> ed. Principios Estadísticos Para el Análisis y Diseño de Investigaciones. Thompson Editores. México DF. 2001. 666.
17. Lanusse, Carlos E. Principios farmcocinéticos de la actividad ecto y endoparacitocida persistente de la moxidectina en el bovino. Argentina: Fort Dodge Animal Health tech review, 4: 2003.
18. Lanusse, Carlos E. y Lifschit, Adrian L. La moxidectina en bovinos: Farmacocinética de su actividad antiparasitaria persistente. Argentina: Ed. Fort Dodge Animal Health. 2002
19. Lema. Tapias, Álvaro. Elementos de estadística multivariada. Medellín. Universidad Nacional de Colombia, 2002. 428.

20. Lifschitz, Adrián Luís. Laboratorio de farmacología; cinética plasmática y distribución tisular de fármacos endectocidas en bovinos; [En línea] [fecha de acceso Agosto de 2006] URL, disponible en: <http://www.vet.unicen.edu.ar/prodyserv/farmaco/cinetica.html>
21. Mikota, Susan K;. Plumb, Donald C. Doramectin. Elephant Care International. [en línea] Junio 2003 [fecha de acceso Septiembre de 2007]; URL disponible en: <http://www.elephantcare.org/Drugs/doramect.htm>
22. Montgomery, Douglas. Diseño y análisis de experimentos 2ª ed. Grupo editorial Iberoamerica. 2005. 915.
23. Mueller, S.R, y Bettenay, V.S. Ivermectina: Nuevo protocolo terapéutico. Selec. Vet. [En línea] 1999 [fecha de acceso Junio de 2006] 35 (1). URL. Disponible en [www.seleccionesveterinarias.com/articulos/art8\\_2.htm](http://www.seleccionesveterinarias.com/articulos/art8_2.htm)
24. Palma, C; Godoy, C; Arboix, M; Pérez, R. Determination of abamectin-triclabendazole residues in bovine tissues. Med. Vet. [en línea] 2006 [fecha de acceso Septiembre de 2007]; 38 (3) URL disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/amv/v38n3/art11.pdf>
25. Rae, D.O.; Larsen, R.E.; Wang, G.T. Safety assessment of moxidectin 1% injectable on reproductive performance in beef cows. American journal of veterinary research (USA) 1994; 55 (2): 251-253.
26. Rock, David W, et al. Actualización científica: Respuesta de los bovinos en producción al tratamiento con moxidectina. EE.UU: Ed. Fort Dodge Animal Health. 2002.
27. Sallovitz, J. Breed Differences on the Plasma Availability of Moxidectin Administered Pour-on to Calves. The Veterinary Journal (Argentina) 2002; 164 (1): 47 - 53.
28. Sandoval Espartaco, Jiménez Delia y Araque Cesar, Resistencia a los antihelmínticos en becerros de doble propósito del estado de Yaracuy, Venezuela Revista Veterinaria Tropical (Maracay), 2001; 26: 5 – 14.

29. Sierra, Miguel Angel. Lactonas macrocíclicas: moléculas registradas y comercializadas en España-Stronhold: primer endoectocida de uso en perros y gatos. Pfizer, S.A. [en línea] 2000 [fecha de acceso Septiembre 2007] <http://www.racve.es/actividades/medicina-veterinaria/2000-06-08MiguelAngelSierra.htm>
30. Sievers, G; Alocilla, A. Anthelmintic resistance of bovine nematodes against ivermectina in two farms of the south of Chile. Med. Vet. [en línea] 2007 [fecha de acceso Junio de 2007]; 39 (1): 67 – 69. URL disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/amv/39n1/Art10.pdf>
31. Sievers, G; Fuentealba, C. Comparison of the anthelmintic effectiveness of six commercial products containing macrocyclic lactones against bovine gastrointestinal nematodes. [en línea] 2003 [fecha de acceso Julio de 2007] 45 (1): 81 – 88. URL disponible en: <http://mingaonline.uach.cl/pdf/amv/v35n1/Art08.pdf>
32. Suarez, A. L. Lifschitz, J. M. Sallovitz, C. E. Lanusse. Effects of ivermectin and doramectin faecal residues on the invertebrate colonization of cattle dung. Journal of Applied Entomology (Argentina) 2003; 127 (8): 481 – 488.
33. Suarez, V.H; Moltedo, H.L. Uso de la doramectina en el control de nematodos bovinos. INTA EEA Anguil. Pfizer S.A. [en línea] Febrero 2004 [fecha de acceso Septiembre de 2007]; 79 (27) URL disponible en: <http://www.inta.gov.ar/anguil/info/boletines/bol79/pdf/cap27.pdf>
34. Sumano, Héctor. Farmacología clínica en bovinos. 1<sup>era</sup> ed. México Ed. Trillas S.A. de C.V; 1996.
35. Sumano, Héctor. y OCAMPO, Luis. Farmacología veterinaria. 2<sup>a</sup> edición en español. México: ED. Mc Graw Hill interamericana editores, S.A. de C.V., 1997.
36. Torres V. Patricia, Prada San Miguel Germán A., Márquez L. Dildo. Resistencia antihelmíntica en Nemátodos Gastrointestinales del Bovino. Revista de Medicina Veterinaria Universidad de la Salle de Bogotá. 2007; 1 (13).
37. Wood, Allan. Compendium of Pesticide Common Names. [en línea] [fecha de acceso Septiembre de 2007]; URL disponible en: <http://www.alanwood.net/>

- 38.** Woodward, K. Moxidectin. Ministry of Agriculture, Fisheries and Food, Addlestone, Surrey, England. Summary of Evaluations Performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives [en línea] 2001 [fecha de acceso Septiembre de 2007]; URL disponible en: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v36je03.htm>