



Evaluación de la eficacia de lactonas macrocíclicas frente a nematodos gastrointestinales en terneros doble propósito del cantón Chone, en el trópico bajo ecuatoriano

Evaluation of macrocyclic lactones efficacy against gastrointestinal nematodes in double purpose calves from Chone, in the ecuadorian low tropic

Autores

¹Ramón Jair García-Zambrano
✉ ramon.garcia@utm.edu.ec

²Juan Zambrano-Villacís
✉ juan.zambrano@espm.edu.ec

^{3*}Francisco Angulo-Cubillán
✉ francisco.angulo@utm.edu.ec

Resumen

Con el objetivo de evaluar la eficacia actual de lactonas macrocíclicas, frente a nematodos gastrointestinales en terneros doble propósito del Cantón Chone, provincia de Manabí, ubicado en el trópico bajo ecuatoriano. Se utilizaron 27 terneros divididos en tres grupos experimentales, los cuales consistieron en: grupo tratado con Doramectina 1%, grupo con Ivermectina 1%, y grupo no tratado (testigo). Los valores de huevos por gramo de heces (HPG), se determinó mediante la técnica coprológica de McMaster, y la eficacia del antihelmíntico, a través del porcentaje de reducción de HPG de los grupos tratados frente al testigo (%RH). La eficacia se midió antes del tratamiento, y a los 3, 7, 14, 21 y 28 días postratamiento (DPT); siendo los datos analizados a través de estadística no paramétrica. Los HPG se encontraban en un rango entre 616,67 a 750, previo al tratamiento. El grupo tratado con Ivermectina 1%, mostró los DPT 3, 7, 14, 21 y 28, valores promedios de HPG de 761,11, 400 y 172,22, y eficacias de 61,81; 49,20 y 56,94 de %RH, respectivamente. Los valores de HPG y %RH del grupo tratado con Doramectina 1%, fueron 616,17, 638,89 y 555,56 HPG y 48,11; 20,40 y 0%, mostrando diferencias estadísticas ($p<0,05$) en las eficacias entre los grupos tratados, y de estos con el control. Los resultados indican baja eficacia de la Ivermectina 1% y Doramectina 1% e indicios de resistencia antihelmíntica parcial por parte de nematodos gastrointestinales, al mecanismo de acción de lactonas macrocíclicas en el lugar del estudio.

Palabras clave: eficacia, lactonas macrocíclicas, nematodos, bovinos.

Abstract

With the objective of evaluating the current efficacy of macrocyclic lactones against gastrointestinal nematodes in dual-purpose calves from Chone Canton, Manabí Province, located in the Ecuadorian lowland tropics. A total of 27 calves were used, divided into three experimental groups: one treated with 1% Doramectin, another with 1% Ivermectin, and a third untreated control group. The parasitic load, estimated by eggs per gram of feces (EPG), was determined using the McMaster coprological technique, and the anthelmintic efficacy was assessed through the percentage reduction of EPG in the treated groups compared to the control (%RH). Efficacy was evaluated on day zero (before treatment) and at 3, 7, 14, 21, and 28 days post-treatment (DPT), respectively. Data were analyzed using non-parametric statistics. Pre-treatment EPG values ranged from 616.67 to 750. The group treated with 1% Ivermectin showed mean EPG values of 761.11, 400, and 172.22, and efficacies of 61.81%, 49.2%, and 56.94% at 3, 7, and 14 DPT, respectively. The group treated with 1% Doramectin presented EPG values of 616.17, 638.89, and 555.56, and efficacies of 48.11, 20.40, and 0% on different sampling days. Significant differences ($p<0.05$) were observed in efficacy between the treatments with macrocyclic lactones and the untreated control during the trial. The results indicate low efficacy of both 1% Ivermectin and 1% Doramectin and suggest partial anthelmintic resistance of gastrointestinal nematodes to the macrocyclic lactone mechanism of action at the study site.

Keywords: efficacy, macrocyclic lactones, nematodes, cattle.



Introducción

Las parasitosis gastrointestinales, especialmente la causadas por nematodos, tienen gran importancia por afectar la salud, bienestar y producción de ganado vacuno (*Bos taurus*), principalmente los jóvenes que basan su alimentación en pastoreo (Urdaneta et al. 2011). Estos nematodos, por su localización y acciones patógenas, causan síndromes de mala digestión y absorción de nutrientes; asimismo, algunas especies son hematófagas, lo cual conlleva a casos de anemia (Angulo et al., 2010a).

Para evitar el efecto nocivo de la nematodosis gastrointestinal (NGI) sobre la salud y producción bovina, se utilizan fármacos antihelmínticos como parte de las estrategias de control, entre ellos, las lactonas macrocíclicas. Estas son un grupo de fármacos utilizados a nivel veterinario, con eficacia frente a nematodos y ectoparásitos, debido a que presentan amplio espectro activo frente a formas adultas e inmaduras (Lifschitz et al., 2024), siendo las bases activas como doramectina e ivermectina las más utilizadas. Sin embargo, debido a su uso continuo y larga persistencia, se han reportado resistencias parasitarias frente a estos fármacos en varias partes del mundo (Muñoz et al., 2008; Pacheco et al., 2023).

Investigadores como Packianathan et al. (2023) reportaron una eficacia menor al 72% de doramectina frente a NGI. Asimismo, resistencia parasitaria a múltiples fármacos ha sido reportada en especies parásitas de los géneros *Cooperia*, *Trichostrongylus* y *Haemonchus* (Ramos et al., 2016). En el caso de ivermectina y moxidectina, la resistencia ha sido detectada en el 100% de granjas evaluadas en zonas de Brasil (Bezerra et al., 2021). En este sentido, Muñoz et al. (2008) reportaron baja eficacia de ivermectina sobre las larvas de nematodos presentes dentro de la mucosa, pero una mejor eficacia frente a adultos, tanto en especies ubicadas en el abomaso como en el intestino.

Es importante indicar que, si bien se dispone de una gran variedad de antiparasitarios, los compuestos doramectina e ivermectina, por sus propiedades endectocidas y larga persistencia en su farmacocinética y amplia eficacia, además de bajos costos y fácil uso, han sido utilizadas de manera irracional, lo que puede dar como resultado resistencia de los helmintos frente a los mecanismos de acción antiparasitaria (Angulo et al. 2010b). En la provincia de Manabí, ubicada en la región de la costa del Ecuador, no se tiene información sobre la eficacia de estos fármacos frente a la helmintofauna que afecta al ganado local. Ante esto, se planteó evaluar la eficacia actual de Doramectina 1% e Ivermectina 1%, frente a nematodos gastrointestinales en bovinos de un sistema de producción bovina comercial doble propósito.

Materiales y métodos

Área de estudio

La investigación fue realizada en un sistema de producción vacuna, ubicada en la parroquia San Antonio del cantón Chone, provincia de Manabí, Ecuador. Su ubicación geográfica se encuentra en las coordenadas 0°35'12" S y 80°14'15" O. La zona se encuentra a una altitud de 205 msnm, temperatura de 27 °C y precipitación promedio anual de 1.200 mm³, con un clima semihúmedo tropical (Barros y Troncoso, 2010).

Unidades animales

Se utilizaron 27 terneros mestizos (cruces de las razas Holstein, Pardo Suizo, Brahman y Gyr) de un sistema de producción doble propósito (DP), con una edad entre cuatro y siete meses, parasitados de manera natural con NGI al inicio del ensayo. Su alimentación se basaba en lactación, a través del ordeño con presencia del ternero, y pastoreo en praderas de especies forrajeras (*Megathyrsus maximus*), agua *ad libitum*, y suplementados con sales minerales. Al inicio del ensayo, los animales presentaban mínimo tres meses de haber sido desparasitados con benzimidazoles, o no haber sido tratados con ningún antihelmíntico.

Diseño experimental

Los 27 animales fueron divididos en tres grupos de nueve terneros cada uno. El primer grupo experimental fue tratado con ivermectina 1%, el segundo con doramectina 1%, y el tercero fue mantenido no tratado como grupo testigo. La administración de los medicamentos fue realizada por vía subcutánea (SC), con una sola dosis terapéutica para ambos fármacos de 200 µg·kg⁻¹ de peso vivo (PV). Las muestras de heces se tomaron directamente del recto, con guantes plásticos desechables, las cuales fueron rotuladas y trasladadas en refrigeración al Laboratorio de Parasitología Veterinaria de la Universidad Técnica de Manabí, para su procesamiento. Los días de muestreo coproparasitológico fueron el día cero, previo a los tratamientos, y los días 3, 7, 14, 21 y 28 postratamiento (DPT).

El análisis de las muestras se hizo mediante la técnica cuantitativa de McMaster (Sandoval et al., 2011). La carga parasitaria fue estimada, a través del conteo del número de huevos por gramo de heces (HPG), y la eficacia de los tratamientos frente a los NGI fue determinada mediante el porcentaje de reducción de HPG (% RH) de los grupos tratados respecto al grupo testigo (Geurden et al. 2022), a través de la fórmula:

$$\% \text{ RH} = 100 \times (1 - \bar{x} \text{ HPG T} / \bar{x} \text{ HPG C})$$

Donde:

% RH, fue el porcentaje de reducción de huevos de los grupos tratados respecto al testigo.

Evaluación de lactonas macrocíclicas frente a nematodos gastrointestinales en terneros

\bar{x} HPG T, fue el promedio de HPG de cada grupo tratado.

\bar{x} HPG C, fue el promedio de HPG del grupo testigo.

La variable dependiente fue la eficacia del fármaco, medida en porcentaje, y la independiente fue los tratamientos o grupos experimentales.

Análisis de datos

Los datos fueron analizados a través de estadística descriptiva y pruebas no paramétricas motivado a que los valores de HPG presentan distribución binomial negativa (Kruskal Wallis), para determinar las diferencias entre los grupos experimentales en los diferentes días de muestreo, respecto a su eficacia y al promedio de HPG de cada grupo experimental; con un nivel de significancia de $p \leq 0,05$, a través del procesador estadístico InfoStat (Di Rienzo et al., 2015).

Resultados y discusión

Al evaluar la eficacia actual de la aplicación de Doramectina 1% e Ivermectina 1%, en terneros de un sistema de producción vacuno doble propósito, frente a nematodos gastrointestinales, los animales de los grupos experimentales presentaban cargas parasitarias, medidas como promedios de HPG previo al ensayo (0 DPT), se encontraban en un rango entre 483 y 611 HPG, como se observa en la figura 1. El grupo tratado con Ivermectina 1%, mostró valores de HPG para los días de muestreo de 611, 761, 450, 194, 306 y 369, en los DPT 0, 3, 7, 14, 21 y 28, respectivamente (figura 1). Así mismo, el grupo tratado con Doramectina 1%, mostró valores de HPG de 544, 639, 611, 556, 439 y 583, en los diferentes DPT (figura 1). Los valores de HPG del grupo testigo durante el ensayo, variaron en un rango entre 450 a 1.231 (figura 1). La eficacia antihelmíntica, medida como % RH, se muestra en la figura 2. En el caso de Ivermectina 1%, la mayor eficacia fue observada a los 14 DPT con 58,09%, con una reducción posterior hasta 18% al final del ensayo. En el caso de Doramectina 1%, la mayor eficacia fue observada el día 3 DPT, con 48,09%, reduciéndose a 0% para el día 14 DPT (figura 2).

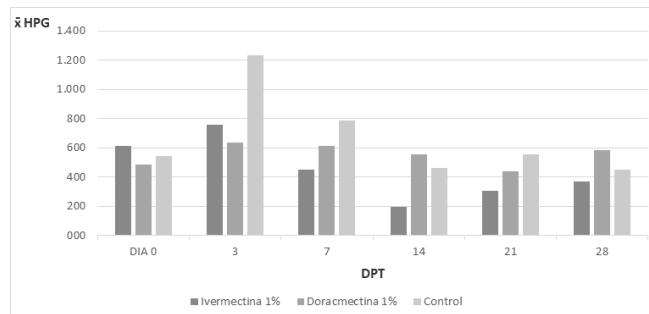


Figura 1. Valores promedios de HPG de los diferentes grupos experimentales durante el ensayo.

Días post tratamiento (DPT), Huevo por gramo de heces (HPG).

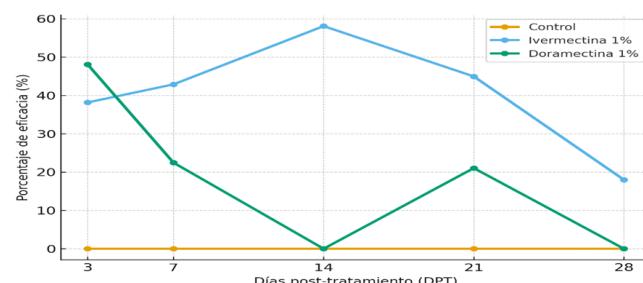


Figura 2. Eficacia medida como % RH en los grupos experimentales en los diferentes DPT.

Estos resultados mostraron eficacias menores al 90%, umbral de identificación de eficacia antiparasitaria (Geurden et al., 2022), indicando que hubo indicios de resistencia parcial de los NGI frente al mecanismo de acción de estos fármacos. En ambos casos, al ser lactonas macrocíclicas, presentaron el mismo mecanismo, el cual consistió en la inhibición de los canales de cloro-glutamato específico de los nematodos, inhibiendo el impulso nervioso y causando una parálisis flácida y muerte del parásito (Atif et al. 2017).

Al comparar la eficacia de ambos fármacos se registró que la Ivermectina 1% mostró una relativa mejor eficacia que la Doramectina 1%, aunque ambas bases activas no llegaron al umbral de eficacia necesario. Este estudio reveló por primera vez en Ecuador la presencia de resistencia antihelmíntica de NGI frente al mecanismo de acción de las lactonas macrocíclicas. En diferentes estudios se han reportado valores de eficacia antihelmíntica de lactonas macrocíclicas frente a NGI que van entre un rango de 72 al 100%, indicando que las posibles diferencias se deban a poblaciones de NGI sensibles o resistentes a los mecanismos de acción de estos fármacos (Bezerra et al., 2021; Packianathan et al., 2023). Resistencia parasitaria a múltiples fármacos ha sido reportada en los géneros de NGI *Cooperia*, *Trichostrongylus* y *Haemonchus* (Ramos et al., 2016).

Diversos autores han reportado el fenómeno de resistencia antihelmíntica en diversas regiones del mundo, revelando una tendencia preocupante de resistencia múltiple a diferentes clases de antihelmínticos (Angulo et al., 2011; Geurden et al., 2015; Bezerra et al., 2021), lo que plantea desafíos significativos para el control de las infecciones por nematodos en el ganado.

Los factores que contribuyeron al desarrollo de resistencia fueron diversos, incluida la frecuencia, el momento del tratamiento antihelmíntico, la dosis del fármaco, la eficacia del fármaco, la esperanza de vida y la fecundidad de los nematodos adultos, entre otros (Geurden et al., 2022). Mauger et al. (2022), en un estudio con doramectina lograron obtener una eficacia adecuada, a diferencia de este estudio, donde los resultados pudieron estar influenciados por el número de animales muestreados, por su contextura corporal y la ubicación geográfica. Otros autores evaluando fármacos como el albendazol y lactonas



macrocíclicas, observaron resistencia antihelmíntica (Angulo et al., 2011; Geurden et al., 2015; Bezerra et al., 2021).

Conclusión

La eficacia de los tratamientos utilizados, Doramectina 1% e Ivermectina 1%, estuvo por debajo del umbral de eficacia de los fármacos antihelmínticos, con moderados porcentajes de reducción de huevos de los grupos tratados respecto al control, mostrando indicios de resistencia antihelmíntica parcial de los NGI frente a lactonas macrocíclicas en el lugar del ensayo.

Agradecimiento

Se agradece a la Universidad Técnica de Manabí, por el cofinanciamiento de esta investigación.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés en la presente publicación en ninguna de sus fases.

Referencias bibliográficas

- Angulo-Cubillán, F. J., García-Coiradas, L., Alunda, J. M. F. J., Cuquerella, M. and De la Fuente, C. (2010a). Biological characterization and pathogenicity of three *Haemonchus contortus* isolates in primary infections in lambs. *Veterinary Parasitology*, 171, 99-105. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2010.03.004>
- Angulo-Cubillán, F., Parra, A., Urdaneta, A., Urdaneta, M., Chacín, E. y Ramírez, R. (2010b). Efecto de diferentes estrategias de control antihelmíntico sobre nemátodos gastrointestinales en terneras doble propósito. *Revista FCV-LUZ*, XX(6), 595-599. <https://www.redalyc.org/pdf/959/95916206005.pdf>
- Angulo-Cubillán, F., Urdaneta, A., Urdaneta, M., Parra, A., Chacín, E. y Ramírez, R. (2011). Detección de resistencia antihelmíntica al albendazol 15% de nemátodos gastrointestinales en corderos de pelo de un rebaño venezolano. *Revista FCV-LUZ*, II(1), 27-30. <https://www.redalyc.org/pdf/959/95918054005.pdf>
- Atif, M., Estrada-Mondragon, A., Nguyen, B., Lynch, J.W. and Keramidas, A. (2017). Effects of glutamate and ivermectin on single glutamategated chloride channels of the parasitic nematode *Haemonchus contortus*. *PLoS Pathog.*, 13(10), e1006663. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006663>
- Barros, J. y Troncoso, A. (2010). Introducción, conceptos y objetivos. En *Atlas climatológico del Ecuador* (p. 153). Escuela Politécnica Nacional. <http://bibdigital.epn.edu.ec/handle/15000/1720>
- Bezerra, L., Carneiro, L., Silva, C., Boniedj, F., Claudino, L., Alves, R., Rodrigues, C., Ferreira, T. and Longo, V. (2021). Resistance of bovine gastrointestinal nematodes to four classes of anthelmintics in the semiarid region of Paraíba state, Brazil. *Brazilian Journal of Veterinary Parasitology*, 30(3). <https://doi.org/10.1590/S1984-29612021077>
- Di Rienzo, J. A., Casanoves, F., Balzarini, M. G., González, L., Tablada, L. and Robledo, C. W. (2015). *InfoStat versión 2015*. <http://www.infostat.com.ar>
- Geurden, T., Chartier, C., Fanke, J., Di Regalbono, A., Traversa, D., Samson-Himmelsjerna, G., Demeler, J., Vanimisetti, H., Bartram, D. and Denwood, M. (2015). Anthelmintic resistance to ivermectin and moxidectin in gastrointestinal nematodes of cattle in Europe. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*, 5(3), 163-171. <https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2015.08.001>
- Geurden, T., Smith, E. R., Vercruyse, J., Yazwinski, T., Settje, T. and Nielsen, M. K. (2022). World association for the advancement of veterinary parasitology (WAAVP) guideline for the evaluation of the efficacy of anthelmintics in food-producing and companion animals: general guidelines. *Veterinary Parasitology*, 304, 109698. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2022.109698>
- Lifschitz, A., Nava, S., Miro, V., Canton, C., Alvarez, L. and Lanusse, C. (2024). Macroyclic lactones and ectoparasites control in livestock: Efficacy, drug resistance and therapeutic challenges. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*, 26, 100559. <https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2024.100559>
- Márquez, D., Jiménez, G., García, F. y Garzón, C. (2008). Resistencia a los antihelmínticos en nemátodos gastrointestinales de bovinos en municipios de Cundinamarca y Boyacá. *Ciencia y Tecnología Agropecuaria*, 9(1), 113-123. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=449945024013>
- Mauger, M., Kelly, B., Annandale, C., Robertson, I., Waichigod, F. and Aleri, J. (2022). Anthelmintic resistance of gastrointestinal nematodes in dairy calves within a pasture-based production system of south west Western Australia. *Australian Veterinary Journal*, 100(7), 283-291. <https://doi.org/10.1111/avj.13162>
- Muñoz, J., Angulo-Cubillán, F., Ramírez, R., Vale, O., Chacín, E., Simoes, D. y Atencio, A. (2008). Eficacia antihelmíntica



de doramectina 1%, ivermectina 1% y ricobendazol 15% frente a nematodos gastrointestinales en ovinos de pelo. *Revista FCV-LUZ*, 18(1), 12-16. <https://www.medigraphic.com/pdfs/revalpubnut/spn-2001/spn013b.pdf>

Pacheco, G., Zambrano, V., Alvarado, H., Angulo-Cubillán, F. y Fonseca, C. (2023). Eficacia de tratamientos homeopáticos frente a nematodos gastrointestinales en bovinos del trópico bajo ecuatoriano. *Revista FCV-LUZ*, 3(1). <https://doi.org/10.52973/rccv-e33205>

Packianathan, R., Hodge, A., Wright, J. and Derosa, A. (2023). Efficacy of a fixed-dose combination injectable (0.2 mg/kg doramectin + 6.0 mg/kg levamisole hydrochloride) in New Zealand cattle against naturally acquired gastrointestinal nematode populations with demonstrated resistance to doramectin. *Veterinary Parasitology*, 32. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2023.109998>

Ramos, F., Portella, L., Souza, R., Zamperete, C., Potter, L., Skrebsky, A., Sangioni, L. and Silveira, F. (2016). Anthelmintic resistance in gastrointestinal nematodes

of beef cattle in the state of Rio Grande do Sul, Brazil. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*, 6, 93-101. <https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2016.02.002>

Sandoval, E., Morales, G., Ybarra, N., Barrios, M. y Borges, J. (2011). Comparación entre dos modelos diferentes de cámaras de McMaster empleadas para el conteo coproscópico en el diagnóstico de infecciones por nematodos gastroenteríticos en rumiantes. *Zootecnia Tropical*, 29(4), 2-4. https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-72692011000400011

Urdaneta Fernández, M., Urdaneta, A., Parra, A., Chacín, E., Ramírez Barrios, R. y Angulo Cubillán, F. (2011). Prevalencia y grado de infección de helmintos gastrointestinales en rebaños bovinos doble propósito del municipio Miranda del estado Zulia, Venezuela. *Journal of the University of Zulia*, 2(2), 184-193. <https://www.produccioncientificaluz.org/index.php/rluz/article/view/12646>

Declaración de contribución a la autoría según CRediT

Ramón Jair García-Zambrano: investigación, metodología, redacción del borrador original del artículo. **Juan Zambrano-Villacís:** adquisición de financiamiento, administración del proyecto, recursos, supervisión, validación. **Francisco Angulo-Cubillán:** conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, metodología, supervisión, validación, y redacción, revisión y edición del artículo.

