



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

---

---

Evaluación de la efectividad de la Eprinomectina contra  
nematodos gastroentéricos en caprinos y ovinos del Centro de  
Enseñanza Agropecuaria de la Facultad de Estudios  
Superiores Cuautitlán.

## T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**LICENCIADO EN BIOQUÍMICA DIAGNÓSTICA**

PRESENTA:

JORGE ADRIAN AGUILAR ALDANA

ASESOR

M. en C. Juan Pablo Martínez Labat

COASESOR

M.V.Z. Valentino Villalobos García

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO, 2018



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
SECRETARÍA GENERAL  
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

U.N.A.M.  
FACULTAD DE ESTUDIOS  
ASUNTO: VOTO APROBATORIO

M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN  
PRESENTE

ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA  
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales  
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis

Evaluación de la efectividad de la Eprinomectina contra nematodos gastroentéricos en caprinos y ovinos del Centro de Enseñanza Agropecuaria de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.

Que presenta el pasante: Jorge Adrian Aguilar Aldana  
Con número de cuenta: 310087126 para obtener el Título de la carrera: Licenciatura en Bioquímica Diagnóstica

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE  
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"  
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 04 de Septiembre de 2018.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
<b>PRESIDENTE</b>	M. en C. Juan Pablo Martínez Labat	
<b>VOCAL</b>	M.V.Z. Gloria Josefina Ortiz Gasca	
<b>SECRETARIO</b>	M.V.Z. Gabriela Fuentes Cervantes	
<b>1er. SUPLENTE</b>	M.F.C. Cecilia Hernández Barba	
<b>2do. SUPLENTE</b>	Dr. Jorge Luis de la Rosa Arana	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

LMCF/cga\*

## **Agradecimientos**

Al M. en C. Juan Pablo Martínez Labat por todo el apoyo brindado, no sólo para realizar este proyecto si no por impulsar mi iniciativa en el laboratorio de Parasitología, por el acercamiento a la vida profesional y por sus grandes enseñanzas como docente y como persona.

A M.V.Z. Gloria Josefina Ortiz Gasca, M.V.Z. Gabriela Fuentes Cervantes, M.F.C Cecilia Hernández Barba y al Dr. Jorge Luis de la Rosa Arana por revisión y aportaciones a este trabajo.

Al Centro de Enseñanza Agropecuaria y al M.V.Z. Valentino Villalobos García por permitir el uso de los caprinos y ovinos para la parte experimental del proyecto.

A Jazmín Teresa Huitrón Reza, porque sin su valioso apoyo durante la parte experimental esto no hubiera sido posible de realizar y por contagiarme un poco de su pasión y emoción por los pequeños rumiantes.

A Etenia, Hugo, y especialmente a Ruth, por todo ese trabajo físico que implicaron los muestreos.

A la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, por permitirme realizar mis estudios profesionales y al Centro de Idiomas, por hacerme más llevadero el transcurso de la licenciatura.

A los docentes que con vocación y disciplina me formaron de formas diversas e intensas durante mi evolución como estudiante.

## **Dedicatorias**

A mi mamá Georgina Aguilar Aldana, por todo el apoyo brindado a lo largo de mi vida y porque sus enseñanzas me convirtieron en la persona que soy el día de hoy.

A mis tías Ma. del Rocío Aguilar Aldana y Karina Aguilar Aldana, por el apoyo y el cariño que me han brindado desde siempre.

A mi abuelita María Ignacia Aldana León † por descubrir desde muy temprana edad mi inclinación hacia las ciencias experimentales y apoyarla de formas que repercuten hasta ahora.

A Sairt Daniel Cruz Barrón, por haber estado siempre ahí desde el inicio de Bioquímica Diagnóstica hasta hoy.

A Angélica Sarahí Ruiz Chávez por compartir conmigo su curiosidad, tenacidad y ñoñez.

A Itamar Emanuel y Alma Rosa, por acompañarme durante la licenciatura y brindarme su amistad así como a otros compañeros que quizá no mencione pero siempre tendré presente.

”No importa si el pez vive en agua sucia o en agua cristalina, si nada siempre hacia adelante, crecerá hermosamente”.

Koro-sensei

# Índice

<b>Resumen</b> .....	<b>7</b>
<b>Introducción</b> .....	<b>8</b>
Ovinos y caprinos en México.....	8
Nematodos gastroentéricos .....	9
Ciclo de vida de los NGE .....	11
Identificación morfológica de las L3 de NGE.....	12
Epidemiología de los NGE.....	15
Efecto del clima en las larvas infectantes .....	16
Susceptibilidad, resistencia y resiliencia.....	17
Manejo y presencia de parásitos.....	17
Impacto en los sistemas de producción.....	18
Susceptibilidad a la infección en caprinos y ovinos.....	18
Aspectos que afectan el diagnóstico de los NGE .....	19
Patogenia del género <i>Haemonchus</i> .....	20
Respuesta inmune.....	21
Uso de antiparasitarios.....	21
Uso y abuso de antiparasitarios .....	22
Lactonas macrocíclicas .....	22
Eprinomectina (EPR).....	26
Antecedentes del uso de eprinomectina en Bovinos, ovinos y caprinos .....	26
Farmacocinética .....	28
Farmacodinamia.....	28
Efectos en el medio ambiente.....	30
Resistencia a antihelmínticos .....	32
Métodos alternos .....	34
<b>Justificación</b> .....	<b>34</b>
<b>Objetivo general</b> .....	<b>35</b>
<b>Objetivos particulares</b> .....	<b>35</b>
<b>Hipótesis</b> .....	<b>35</b>
<b>Materiales y métodos</b> .....	<b>36</b>
Ubicación geográfica del área de trabajo.....	36
Animales .....	36
<b>Metodología</b> .....	<b>36</b>

<b>Calendarización</b> .....	<b>39</b>
<b>Procesamiento de los resultados</b> .....	<b>39</b>
<b>Resultados</b> .....	<b>40</b>
<b>Ovinos</b> .....	<b>39</b>
Resultados del conteo diferencial.....	42
<b>Caprinos</b> .....	<b>43</b>
Resultados del conteo diferencial.....	46
<b>Análisis de resultados</b> .....	<b>47</b>
Ovinos .....	47
Caprinos.....	48
<b>Conclusiones</b> .....	<b>49</b>
<b>Referencias</b> .....	<b>51</b>

## Índice de figuras

<b>Figura 1. Ciclo de vida de NGE de la familia Trichostrongylidae</b> .....	<b>11</b>
<b>Figura 2. Esquema general de L3 infectante</b> .....	<b>13</b>
<b>Figura 3. Esquemas comparativos de las larvas 3 infectantes</b> .....	<b>12</b>
<b>Figura 4. Tarjeta utilizada para realizar la técnica de FAMACHA</b> .....	<b>22</b>
<b>Figura 5. Estructura de las 8 avermectinas</b> .....	<b>25</b>
<b>Figura 6. Fórmula química de los principales constituyentes de la EPR</b> .....	<b>26</b>
<b>Figura 7. Localización de Cuautitlán Izcalli en el mapa</b> .....	<b>34</b>

## Índice de tablas

<b>Tabla 1. Generalidades de los NGE de rumiantes</b> .....	<b>10</b>
<b>Tabla 2. Morfometría de las L3 de NGE,</b> .....	<b>14</b>
<b>Tabla 3. Familias y moléculas pertenecientes a la actividad antihelmíntica.</b> .....	<b>23</b>
<b>Tabla 4. Farmacocinética de la EPR a una dosis pour on de 0.5mg/kg en caprinos y ovinos</b> .....	<b>29</b>
<b>Tabla 5. Resultados de ovinos</b> .....	<b>40</b>
<b>Tabla 6. ANOVA de dos factores</b> .....	<b>41</b>
<b>Tabla 7. Resultados de la prueba no paramétrica <math>\chi^2</math> sobre las diferencias entre los géneros presentes en los grupos control y experimental de ovinos</b> .....	<b>43</b>
<b>Tabla 8. Resultados de caprinos</b> .....	<b>43</b>
<b>Tabla 9. ANOVA de dos factores</b> .....	<b>41</b>
<b>Tabla 10. Resultados de la prueba no paramétrica <math>\chi^2</math> sobre las diferencias entre los géneros presentes en los grupos control y experimental de caprinos</b> .....	<b>47</b>

## Índice de gráficas

Gráfica 1. Cinética de eliminación de HNGE.....	41
Gráfica 2. Géneros de NGE de ovinos identificados en el cultivo larvario .....	43
Gráfica 3. Cinética de eliminación de HNGE .....	45
Gráfica 4. Géneros de NGE de caprinos identificados en el cultivo larvario .....	46

## Lista de abreviaturas utilizadas

NGE	Nematodos gastroentéricos
HNGE.....	Huevos de nematodos gastroentéricos
GABA.....	ácido $\gamma$ -aminobutírico
LM.....	Lactona macrocíclica
EPR.....	Eprinomectina
<i>et al.</i> .....	<i>et alii</i> , locución latina que significa literalmente «y otros»
INEGI.....	Instituto Nacional de Estadística y Geografía
FECRT.....	Fecal Egg Count Reduction Test
WAAVP.....	World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology

## Resumen

Los nematodos gastroentéricos son un problema que impacta la producción de pequeños rumiantes, el uso de antihelmínticos ha sido una estrategia ampliamente usada. Las lactonas macrocíclicas son compuestos ampliamente utilizados como endectocidas que incluyen a la eprinomectina, principio de baja residualidad en leche que se ha usado en bovinos con buenos resultados por lo que interesa estudiar su actividad en ovinos y caprinos en particular en los rebaños de pequeños rumiantes del Centro de Enseñanza Agropecuaria de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán en los que hay evidencias de mal desempeño de la ivermectina.

Se determinó la eficacia de la aplicación de una sola dosis epicutánea de 0.5 mg/kg eprinomectina en formulación *pour on* en ovinos y caprinos del Módulo de Enseñanza Agropecuaria de la FES Cuautitlán sobre nematodos gastroentéricos evaluando la disminución en los conteos de huevos de nematodos gastroentéricos (HNGE) por gramo de heces de cuatro grupos de 15 animales (dos grupos control, uno de ovinos y otro de caprinos no tratados y dos tratados, uno de ovinos y otro de caprinos ) por un lapso de diez semanas aplicando la fórmula de test de reducción de huevos en la materia fecal (FCERT).

El producto tuvo un porcentaje de eficacia del 85.2% en ovinos a las dos semanas post tratamiento manteniéndose hasta la octava en un 75.4%, los géneros identificados fueron: *Haemonchus* spp., *Trichostrongylus* spp. y *Oesophagostomum* spp. sin diferencias entre los grupos control no tratado y experimental ( $\alpha=0.05$ ). En el caso de los caprinos, el producto tuvo un 84.2% de eficacia en la segunda semana post tratamiento y se mantuvo hasta la décima con un 87.7% de efectividad. Los géneros identificados fueron: *Haemonchus* spp. y *Trichostrongylus* spp., con diferencias estadísticamente significativas entre control y experimental ( $\alpha=0.05$ ). En conclusión se puede catalogar el desempeño de la eprinomectina en este estudio según los lineamientos de la World Association for the Advancement of veterinary parasitology (W.A.A.V.P.) como un producto medianamente efectivo ya que la efectividad se encontró (80-90%).

## **Introducción**

### **Ovinos y caprinos en México**

La ganadería en México comienza con la llegada de las primeras cabezas de ganado traídas por los españoles, las cuales pudieron adaptarse adecuadamente a las características geográficas y climatológicas de la región. Por esta razón los animales lograron multiplicarse en muy poco tiempo.

Por otra parte, estas actividades no requerían de una capacitación previa significativa como en el cultivo de especies agrícolas recién importadas, por lo tanto los indígenas podían incorporarse a las actividades pecuarias (Delgado, 2009).

El ganado ovino fue introducido tempranamente y la producción se concentró en el altiplano central debido al clima frío que incrementó la demanda textil de los habitantes que recién se habían acoplado a las condiciones de la Nueva España. Los caprinos, se introdujeron poco después, para cubrir las exigencias alimenticias de los españoles (Delgado, 2002).

Actualmente tanto el ganado ovino como el caprino representan grandes ingresos que impactan en la economía del país, ya que los animales son destinados a consumo, producción de fibras textiles y peletería. Según datos del INEGI del 2010, los principales productores de ganado caprino por entidad federativa fueron Coahuila de Zaragoza, Oaxaca y Puebla con el primero, segundo y tercer lugar nacional respectivamente. Y con respecto a la producción de ganado Ovino, fueron los Estados de México, Hidalgo Y Veracruz los que ostentan los tres primeros lugares del país (Anónimo, 2010).

Sin embargo, la crianza de este tipo de ganado, viene acompañada de una serie de problemas de salud asociados con el tipo de producción y la naturaleza de los agentes patógenos. Ejemplo de ello son los nematodos gastroentéricos que impactan en el desarrollo de los animales y generan pérdidas económicas en el ganadero.

## **Nematodos gastroentéricos**

Los parásitos son organismos que se encuentran de manera natural en un ecosistema equilibrado, pues contribuyen a la selección natural al eliminar organismos susceptibles a la infección. Bajo su definición son aquellos que viven dentro, sobre, entre un organismo denominado hospedador al cual le causa daño y esto se relaciona con una patología determinada que se asocia al efecto ejercido en los tejidos. Los parásitos evolucionan en conjunto con el hospedador a través de tiempo, por lo que su relación es estrecha.

Los nematodos son organismos metazoarios pseudocelomados que poseen una cutícula externa, órganos internos especializados en el ingreso de nutrientes, procesamiento y almacenaje. También poseen un sistema osmoregulador y sistemas reproductivos femeninos o masculinos.

Los nematodos han evolucionado a través del tiempo, pueden vivir libres en la naturaleza o establecer una relación parasítica con otros organismos. La infección por nematodos se conoce como nematodiasis y son comunes en diferentes grupos de animales como las aves, los reptiles, los mamíferos e incluso las plantas.

En los ovinos, existen géneros que se ubican en diferentes partes del aparato digestivo y están asociados a diferentes patologías que disminuyen el rendimiento productivo pues los animales se ven obligados a disminuir su tasa de conversión de alimento, al direccionar su energía a los mecanismos involucrados en controlar la infección.

Los nematodos gastroentéricos (NGE) que colonizan el aparato digestivo de los rumiantes conforman un grupo extenso constituido por diferentes géneros, que colonizan diferentes zonas anatómicas.

En el abomaso se encuentran los géneros *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Ostertagia* y *Mecistocirrus* mientras que en el intestino delgado se encuentran los géneros *Trichostrongylus*, *Strongyloides*, *Toxocara*, *Nematodirus*, *Bunostomum* y *Cooperia* y finalmente en el Intestino grueso se puede encontrar a *Trichuris*, *Oesophagostomum*,

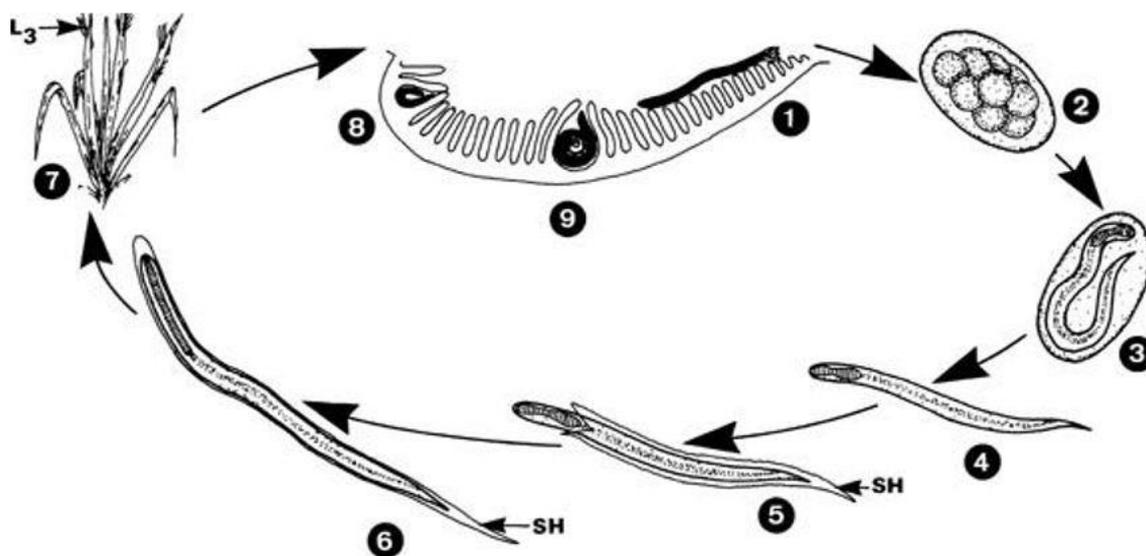
*Chabertia* y *Skrjabinema*. En la siguiente tabla, se enlistan las generalidades de los NGE en los rumiantes (Deplazes *et al.*, 2016).

**Tabla 1. Generalidades de los NGE de rumiantes**

Localización	Género	Fase infectante	Periodo de prepatencia	Fase hipobiótica
Abomaso	<i>Haemonchus</i>	L3a	18 días	L4
	<i>Ostertagia</i>	L3a	18 días	L4
	<i>Trichostrongylus</i>	L3a	15 días	L4
	<i>Mecistocirrus</i>	L3a	63 días	L4
Intestino delgado	<i>Strongyloides</i>	L3a triploide	9-14 días	NA
	<i>Nematodirus</i>	L3p	15 días	L4
	<i>Toxocara</i>	L2p	21-28 días	NA
	<i>Bunostomum</i>	L3a	50 días	L4
	<i>Cooperia</i>	L3a	21 días	L4
Intestino grueso	<i>Trichuris</i>	L1p	90 días	NA
	<i>Oesophagostomum</i>	L3a	24-26 días	L4
	<i>Chabertia</i>	L3a	50 días	L4
	<i>Skrjabinema</i>	L1p	30 días	NA

## Ciclo de vida de los nematodos gastroentéricos

El ciclo de vida de los nematodos gastroentéricos se esquematiza en la figura 1 (Melhorn, H. 2008). Los animales infectados con nematodos gastroentéricos (NGE) de la familia *Trichostrongylidae* eliminan grandes cantidades de huevos al ambiente, los cuales bajo condiciones de temperatura (20 °C) y humedad (80%) se larvan y eclosionan. Las larvas de primer estadio son altamente voraces, debido a la morfología del bulbo esofágico que les permite ingresar bacterias del ambiente a la cápsula bucal y esta condición continúa cuando las larvas llegan al segundo estadio, ya que en el tercero, la morfología cambia pues conservan la cutícula del estadio anterior, pierden la capacidad de ingerir nutrientes y sobreviven gracias a las reservas energéticas contenidas en las células intestinales hasta que son ingeridas por un hospedero susceptible.



**Figura 1. Ciclo de vida de NGE de la familia *Trichostrongylidae*** 1. Adulto 2. Huevo 3. Huevo larvado 4. Larva uno 5. Écdisis de larva uno 6. Larva tres que conserva cutícula de larva dos 7. Localización de las larvas tres infectantes en el pasto 8. Larva cuatro hipobiótica 9. Larva cinco (Melhorn, H. 2008).

Después de ser ingeridas, las larvas de tercer estadio pierden la cutícula debido a los estímulos generados por el pH abomasal y son nuevamente capaces de alimentarse. Al pasar a larvas de cuarto estadio se siguen alimentando y cambian a larvas de quinto estadio o pueden internalizarse en las glándulas del abomaso y el intestino

delgado cuando el microambiente no es favorable lo cual puede estar relacionado con la llegada del invierno al disminuir la calidad de los nutrientes ingeridos por los animales lo que se conoce como hipobiosis. Al llegar al estado adulto son capaces de reproducirse sexualmente y las hembras depositan una gran cantidad de huevos que se eliminan para continuar con el ciclo de vida.

Existen variantes en los ciclos de vida, ya que en el caso de *Trichuris ovis* y *Skrjabinema ovis*, la fase infectante es la L1 dentro del huevo por lo que se denomina L1 pasiva. En el caso de *Nematodirus spp* las L3 se quedan dentro del huevo por lo que se denominan L3 pasivas, las cuales eclosionan a los 45 días y también son infectantes. Para *Bunostomum spp* y *Strongyloides papillosus*, las L3 activas son capaces de ingresar a través de la piel y migrar hasta el sistema digestivo, sin embargo esto activa el sistema inmune y si el animal carece de problemas inmunitarios la infección no se concreta (Melhorn, H. 2008).

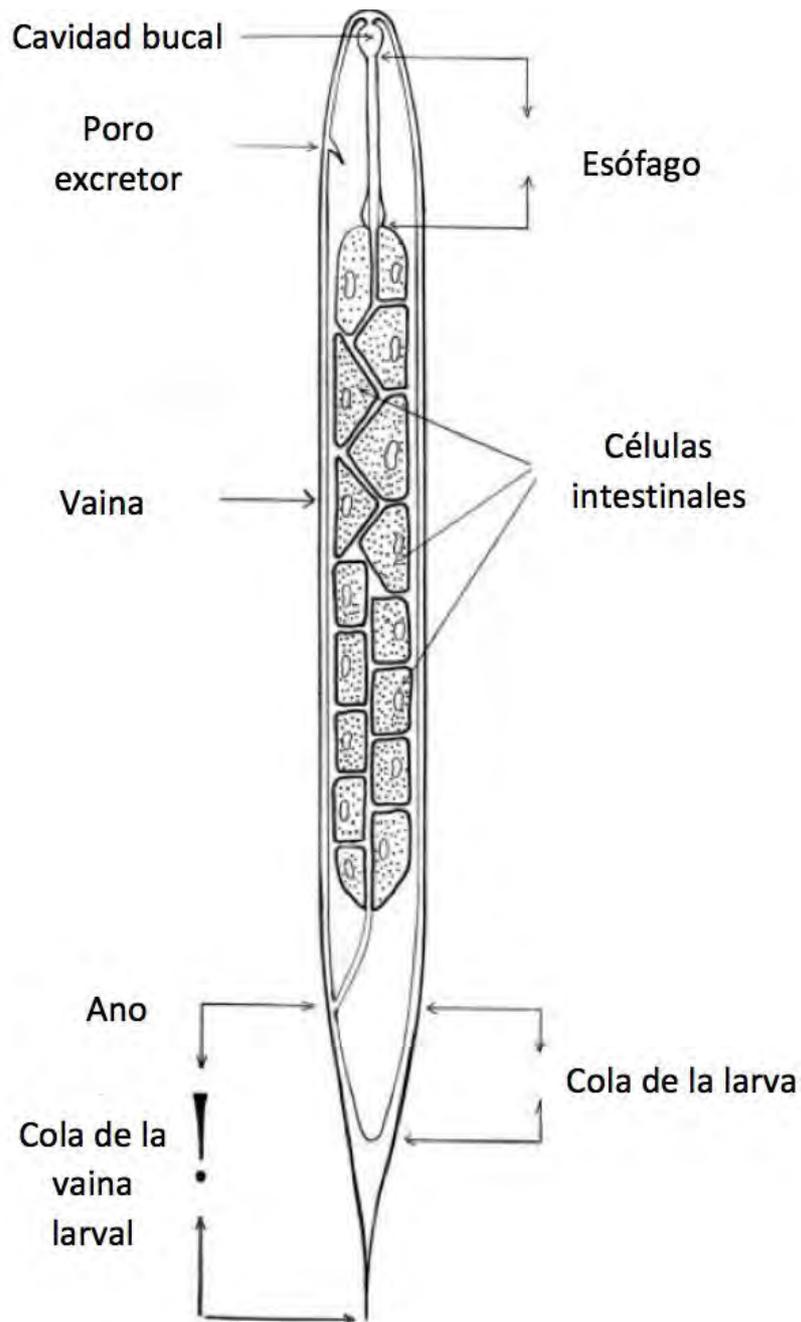
### **Identificación morfológica de las L3 de NGE**

Algunos NGE, pueden diferenciarse por la morfología de los huevos presentes en la materia fecal. Tal es el caso de los géneros *Trichuris*, *Nematodirus* y *Skrjabinema*, ya que existen características diferenciables por microscopía óptica.

Sin embargo, para la mayoría de los géneros es necesario realizar cultivo larvario y considerar parámetros morfométricos de las larvas de tercer estadio ya que no hay diferencias morfológicas entre los huevos de estos géneros

Los géneros que sólo son identificables por la morfometría de las larvas 3 activas, son *Haemonchus*, *Ostertagia*, *Teladorsagia*, *Trichostrongylus*, *Oesophagostomum*, *Cooperia* y *Bunostomum* (Van Wyc et al., 2004).

Las larvas infectantes de tercer estadio de estos NGE poseen características morfológicas definidas, las cuales se esquematizan en la figura 2 modificada de Niec, R. (1968).

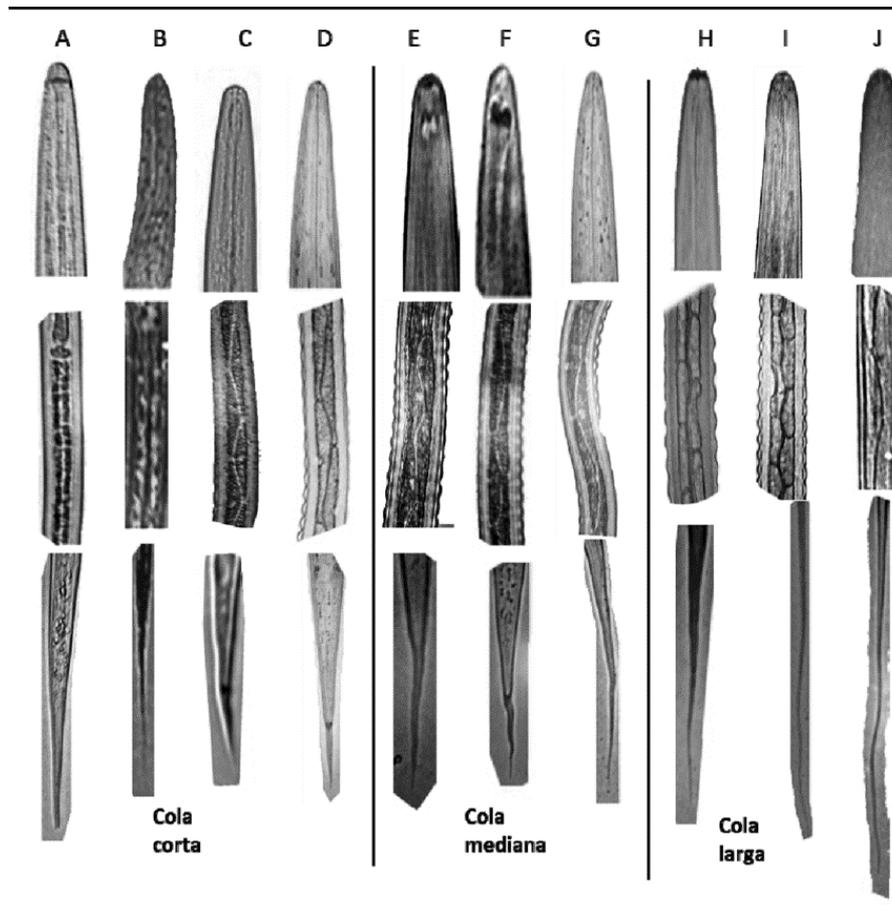


**Figura 2. Esquema general de L3. Modificada de Niec, R. (1968).**

Los parámetros utilizados para diferenciar entre géneros se encuentran en la tabla 2 tomada de Niec, R. (1968) y son el número de células intestinales, la longitud total, la longitud del esófago, la forma de la terminación de la cola y la longitud de la cola de la larva.

**Tabla 2. Morfometría de las L3 de NGE. Modificada de Niec, R. (1968).**

Especie	Largo total (m)	Largo esófago	Largo cola de la vaina larval	Número de células intestinales
<i>Bunostomum trigonocephalum</i>	517-678	140-175	146-183	16
<i>Bunostomum phlebotomum</i>	443-633	130-182	129-164	16
<i>Strongyloides papillosus</i>	520-710	200-275	75-95	16
<i>Oesophagostomum venulosum</i>	740-1140	159-191	165-212	16-32
<i>Chabertia ovina</i>	608-889	140-178	131-220	28-32
<i>Trichostrongylus axei</i>	583-785	138-181	80-110	16
<i>Trichostrongylus colubriformis</i>	583-749	132-180	85-105	16
<i>Trichostrongylus vitrinus</i>	622-796	145-180	76-118	16
<i>Ostertagia ostertagi</i>	780-978	140-185	122-170	16
<i>ostertagia circumcinta</i>	720-848	145-188	94-119	16
<i>Cooperia oncophora</i>	756-1046	152-180	124-198	16
<i>Cooperia spp.</i>	666-899	140-175	97-157	16
<i>Haemonchus</i>	600-805	119-175	119-149	16
<i>Nematodirus</i>	940-1204	182-252	269-370	16



**Figura 3. Esquemas comparativos de las larvas 3 infectantes.** Características morfológicas de la extremidad anterior, media y posterior de los diferentes géneros de larvas (L 3) de nematodos gastrointestinales de rumiantes. A) *Strongyloides* spp., B) *Bunostomum* spp., C) *Trichostrongylus* spp., D) *Teladorsagia* spp., E) *Cooperia* spp., F) *Mecistocirrus digitatus*, G) *Haemonchus* spp., H) *Chabertia ovina*, I) *Oesophagostomum* spp., J) *Nematodirus* spp. (Castillo, F. 2015).

### Epidemiología de los NGE

En cuanto a la epidemiología, *Haemonchus*, es un género que se encuentra distribuido ampliamente por el país, por lo que es responsable de importantes pérdidas económicas para la producción ganadera nacional de pequeños rumiantes. En donde aproximadamente el 70% de los NGE encontrados después de la necropsia corresponden a éste género (Deplazes *et al.*, 2016).

Cervantes en el 2005 refiere que en regiones como Campeche, Estado de México, Tamaulipas y Veracruz el principal género encontrado fue *Haemonchus*, seguido de *Trichostrongylus* spp., *Oesophagostomum* spp., *Cooperia* spp., y *Chabertia* spp., en diferentes grados de infestación.

Rodríguez *et al.*, (2001). Refieren que el género predominante en Yucatán, fue *Haemonchus*. Y también se ha reportado que el mes en el que se llevaron al rastro y el origen de los animales afectan la prevalencia de las parasitosis en ovinos, los tres principales parásitos fueron *Haemonchus contortus* en el abomaso con un 37%, *Cooperia curticei* (36%) y *Trichostrongylus colubriformis* (25.2%) en el intestino delgado. En el intestino grueso se reportó a *Oesophagostomum colombianum* con un 11%.

### **Efecto del clima en las larvas infectantes**

Las larvas 3 son las fases infectantes para los rumiantes y se encuentran en el ápice de las plantas o hierbas que son ingeridas por el animal y para que esto se pueda llevar a cabo, han desarrollado tropismos con los que se facilita su sobrevivencia. Poseen fototropismo negativo, ya que la luz significaría la pérdida de humedad y la muerte por lo que las larvas aumentan su motilidad para dirigirse a sitios con menor iluminación, también hidrotropismo positivo ya que la humedad las mantiene con vida, geotropismo positivo con el que tienen afinidad a la tierra en la cual las condiciones son las adecuadas para poder sobrevivir y termotropismo positivo ya que la temperatura óptima de supervivencia es de 15°C a 30°C que en conjunto han sido utilizados para el desarrollo de la técnica de Baerman que complementa al cultivo larvario de Corticelli-Lai (Fernández *et al.*, 1989).

Aparte de estas estrategias también dependen de las condiciones climatológicas, pero también de la humedad y la temperatura particulares del área en la que se encuentran. Liebano *et al.*, en 1998 encontraron una correlación positiva entre la temperatura, la humedad, la precipitación pluvial y la supervivencia de las larvas infectantes, con un 75% para el microclima que se define por aquel que se encuentra hasta 1.60 m de altura con respecto al suelo y un 85% nanoclima que es en los primeros centímetros sobre el nivel del suelo.

Por otro lado, las estaciones son importantes ya que se ha observado un aumento significativo de huevos antes del inicio de la estación seca, por lo que se asocia a la disponibilidad estacional de las L3 en las pasturas (Goldberg, V. 2011).

## **Susceptibilidad, resistencia y resiliencia**

Las diferencias biológicas con respecto a la edad, raza, el sexo, el estado nutricional, la presencia de enfermedades inmunosupresoras, la lactación y otros factores presentes en los animales permiten la existencia de poblaciones que presentan diferente susceptibilidad a la infección por NGE.

Para determinar el porcentaje de individuos resistentes, resilientes o sensibles dentro de una población se han utilizado parámetros como el hematocrito, nivel de infestación parasitaria y lectura del sistema FAMACHA (Salgado *et al.*, 2017).

En este caso los animales susceptibles a la infección, son aquellos que presentan signos y síntomas asociados a la infección, además de que eliminan grandes cantidades de huevos y si no son desparasitados pueden morir al ser incapaces de controlar a los nematodos parásitos.

Por otro lado, los animales resistentes son aquellos que no permiten el establecimiento de la mayoría de los parásitos, por lo que el número que albergan es menor y se disminuye además el nivel de ovoposición de las hembras, aunque esto puede afectar los parámetros productivos. En el caso de los animales resilientes, son aquellos capaces de mantener los parámetros productivos sin comprometer la rentabilidad a pesar de albergar altas cargas parasitarias. (Morales *et al.*, 2006).

## **Manejo y presencia de parásitos**

El sistema zootécnico impacta considerablemente en el grado de infección de los animales, debido al grado de contacto con las fases infectantes en cada una de las modalidades. Ya que, si el ganado sale a pastoreo, las probabilidades del desarrollo del ciclo de vida de los NGE aumenta, en comparación a un ganado que se mantiene únicamente en sistema estabulado o semiestabulado.

Por tal razón, los sistemas de manejo en la práctica zootécnica deben contemplar la reducción de la contaminación por larvas 3 infectantes al momento de escoger un nuevo sitio de pastoreo ya que al introducir animales tratados con antihelmínticos de amplio espectro con efecto tanto larvicida como ovicida se asegura la disminución de

huevos viables liberados en la materia fecal. También debe haber rotación de praderas y se ha demostrado que los intervalos de pastoreo espaciado disminuyen la cantidad de larvas 3 infectantes.

Las praderas contaminadas deben utilizarse con animales adultos, menos susceptibles que animales jóvenes y también se pueden mezclar ganados de diferentes tipos de rumiantes para disminuir la probabilidad de la ingesta de fases infectantes específicas de especie. En algunos lugares se ha utilizado la quema de pasto para eliminar a los estadios infectantes, sin embargo al reintroducir a los animales al pastoreo debe considerarse también su desparasitación (Quiroz *et al.* 2011).

### **Impacto en los sistemas de producción**

Los NGE provocan en conjunto un síndrome de mala digestión y anemia que se refleja en los índices de crecimiento, conversión alimenticia, además de la cantidad y calidad de la carne, leche y lana de los pequeños rumiantes, también ocasiona baja de apetito, en incluso la muerte (Quiroz, H. 2013).

También es importante mencionar el impacto que posee el uso de moléculas antiparasitarias en la explotación de pequeños rumiantes. El uso de estos fármacos es relevante ya que compromete la rentabilidad del ganado y en países en donde se dedican grandes extensiones de terreno para la producción de pequeños rumiantes como Nueva Zelanda, se han estimado grandes pérdidas económicas en el establecimiento de estrategias en el control de los NGE. (Vlassoff *et al.* 1994).

### **Susceptibilidad de infección en caprinos y ovinos**

Las diferencias entre la infección de caprinos y ovinos dependen de variables diversas que involucran comportamientos alimenticios, efectividad de la respuesta inmune e incluso la capacidad para metabolizar los fármacos con capacidad antihelmíntica.

Por ejemplo los hábitos alimenticios de los caprinos se centran en ramonear en un 80% de los casos y en pastorear en un 20%, mientras que en los ovinos sucede lo contrario. Por lo que los caprinos realizan una búsqueda mayor antes de ingerir, lo que se encuentra relacionado con un menor contacto con las fases infectantes, ya

que son más susceptibles a desarrollar la infección por NGE en comparación con los ovinos, los cuales no dedican tanto tiempo a la selección del alimento.

Por otro lado, se ha descubierto que las cabras son capaces de soportar los metabolitos secundarios producidos por algunas plantas, los cuales tienen efecto antihelmíntico y esto les permite ingerir mayores cantidades de especies determinadas. También se sabe que las cabras metabolizan más rápido los antihelmínticos por lo que el desarrollo de la resistencia ocurre en una tasa mayor en caprinos que en ovinos, pues la concentración plasmática necesaria para ser efectiva, rápidamente disminuye con el tiempo por lo que los NGE reciben dosis subterapéuticas que presionan la selección y aparición de cepas resistentes (Hoste *et al.*, 2010).

### **Aspectos que afectan el diagnóstico de los NGE**

Los animales que poseen una carga parasitaria alta (de más de 2,000 HNGE/g) son susceptibles a la infección muestran decaimiento, anemia y edema generalizado y si la infección es masiva, puede resultar en la muerte, para esto se debe realizar el diagnóstico a partir de la evaluación del FAMACHA que consta de la comparación del color de la mucosa conjuntival con una tarjeta de colores, en la que se el color se relaciona con el estado del individuo y así se determina si el animal se encuentra en algún grado de anemia, el hematocrito y la cuenta coproparasitoscópica cuantitativa de McMaster.

Sin embargo, no siempre existe una relación entre la eliminación de huevos y número de parásitos albergados ya que puede existir una baja proporción de hembras en comparación al número de machos o existen larvas hipobióticas. Por otro lado, las hembras producen cantidades variables durante el día y estos no se distribuyen de manera homogénea en la materia fecal (Quiroz *et al.* 2011). Además existen variaciones en el número de huevos ovopositados entre los diferentes géneros de NGE, mientras que *Oesophagostomum* y *Haemonchus* tienen una producción aproximada de 5,000 a 10,000 huevos por día, *Bunostomum* puede producir de 600 a 800 huevos por día, *Cooperia*, *Teladorsagia* y *Trichostrongylus* 200 huevos por día y *Nematodirus* sólo 50 huevos o menos (Reinecke, R. 1984).

## Patogenia del género *Haemonchus*

*Haemonchus* es uno de los nematodos, que genera mayores pérdidas a la ganadería de pequeños rumiantes, debido a que repercute en varias funciones del animal desde estadios tempranos, ejemplo de ello son las larvas 4 que son capaces de internalizarse en la mucosa para entrar en un estado conocido como arresto larvario o hipobiosis en el que detienen su actividad metabólica y descontinúan por un lapso de tiempo su ciclo biológico.

La hipobiósis se asocia con factores como la falta de nutrientes adecuados en las estaciones de sequía e invierno. En la hipobiosis el epitelio se daña cuando las L4 se internalizan en el tejido por lo que causa hiperplasia de tejido no diferenciado y la gastrina aumenta, lo que tiene como consecuencia la disminución de la motilidad intestinal e inapetencia (Kassait, T. 2002).

La hipobiósis se detiene ante diferentes estímulos que involucran la mejora en la calidad de los nutrientes, estímulos hormonales y la lactancia. Esto se conoce como alza de primavera ya que los animales que se encuentran en el periodo de post parto comienzan a eliminar cantidades altas de huevos en la materia fecal, ya que las L4 internalizadas en el tejido reinician su ciclo evolutivo, comienzan a reproducirse y a ovopositar. Existen diferentes factores que afectan la dinámica del alza de primavera, los cuales son la raza, la edad, el número de crías, el estado nutricional y el clima, además del estrés de los animales (Bishop *et al.*, 2003).

Los nematodos adultos son capaces de ingerir aproximadamente 0.05 mL de sangre por día, con consecuencias como anemia ferropénica, la cual se cataloga como regenerativa y en una primera fase normocrómica normocítica. Otro de los signos visibles es el edema submandibular debido a la baja de la presión oncótica asociada a la disminución de la concentración de albúmina en el plasma por la acción hematófaga de *Haemonchus*. Esto provoca que los animales destinen energía a la recuperación de los parámetros fisiológicos normales al incrementar la producción de proteínas a nivel hepático y al restablecimiento de eritrocitos (Deplazes *et al.*, 2016).

Los nematodos de este género también generan alteraciones digestivas en los pequeños rumiantes, ya que al vivir en el abomaso son capaces de modificar el pH (alcalinizarlo) lo que provoca una menor activación de zimógenos, lo que se traduce como una menor concentración de pepsina y una menor desnaturalización de proteínas. También existe alteración en la microbiota, ya que el pH ácido del medio funciona como barrera natural a ciertos agentes bacterianos (Quiroz, H. 2013).

### **Respuesta inmune**

En cuanto a la inmunidad, los nematodos inducen una respuesta inmune variada en el hospedador, en la que participa de manera primordial la respuesta TH2, asociada a la degranulación de células cebadas y aumento de basófilos y eosinófilos por el incremento de la IL-4, ya que el tamaño de los nematodos adultos impide que las células fagocíticas o los neutrófilos les generen daño.

Ésta respuesta participa en el fenómeno de autocura el cual es la expulsión de los nematodos adultos del género *Haemonchus* tras la ingestión de nuevas larvas a través de la liberación de productos de excreción/ secreción que se unen a la Ig E, lo que provoca una degranulación masiva de las células cebadas de la pared abomasal y la expulsión de los nematodos. Sin embargo, la respuesta no se asocia a la protección y no confiere memoria inmunológica e incluso se ha considerado como un mecanismo de renovación de la población parasitaria del abomaso ante la aparición de condiciones ambientales favorables. (Hernández, A. 2011).

Sin embargo, se ha demostrado que la respuesta inmune ante la infección de *Haemonchus contortus* no se encuentra estrictamente polarizada hacia una respuesta de tipo TH2, ya que en una infección experimental con *Haemonchus contortus* se demostró que el papel de la TH1 es relevante en el control de ésta infección, debido a la expresión temprana post infección de determinadas citocinas inflamatorias como el IFN - $\gamma$  y la IL-2 (Sánchez. 2017).

### **Uso de antiparasitarios**

Se han utilizado diferentes estrategias para disminuir la parasitosis asociada a los NGE. Actualmente la más utilizada es el uso de moléculas con potencial

antihelmintico, las cuales pertenecen a diferentes familias de productos, que han sido usados a lo largo de los años y que poseen diferentes mecanismos de acción. (Cuellar. 2009).

Las medidas utilizadas para la aplicación de los antiparasitarios dependen de una gran cantidad de factores que afectan la ontogenia de los parásitos y que tienen impacto en la infección de los animales. Por tal razón es importante analizar de forma individual, las características de cada grupo de animales para establecer la periodicidad de la desparasitación. La desparasitación puede hacerse por carga parasitaria, si es que el 10% de los animales presenta una carga de HNGE/g equivalente a una infestación grave (más de 2,000 HNGE/g). Se han utilizado técnicas complementarias como el método FAMACHA (figura 3), el cual fue desarrollado en Sudáfrica y es capaz de identificar animales anémicos con infestaciones de *Haemonchus contortus*.

El procedimiento consta de la comparación del color de la mucosa conjuntival con una tarjeta de colores, en la que el color se relaciona con el estado del individuo y así se determina si el animal se encuentra en algún grado de anemia. Éste método es capaz de reducir el uso de antihelmínticos, sin embargo se debe acompañar del hematocrito y de un análisis coprológico cuantitativo (Molento *et al.*, 2011).



**Figura 4. Tarjeta utilizada para realizar la técnica de FAMACHA (Cuellar. 2009).**

También es necesario considerar la región, ya que en las regiones del trópico seco donde la época seca y de lluvia son marcadas, los tratamientos se aplican al inicio y al final de la época de lluvia. En el caso del trópico húmedo donde la mayor parte del año llueve, es necesario aplicar el tratamiento cada 30 o 60 días ya que las condiciones ambientales favorecen el desarrollo de los ciclos de vida de los parásitos (Unión ganadera de Jalisco, 2012).

Existen diferentes familias de moléculas utilizadas como antiparasitarios, las cuales poseen diferentes estructuras químicas y ejercen mecanismos diversos contra estos organismos. Se pueden administrar por vía oral y subcutánea a diferentes dosis. En la tabla 3 modificada de Cuellar, J. (2009) se enlistan.

**Tabla 3. Familias y moléculas. Tomado de Cuellar, J. (2009).**

Grupo	Principio activo	Dosis (mg/kg)	Vía de administración
Bencimidazoles	Albendazol	5.0	Oral
	Fendbendazol	5.0	Oral
	Oxfendazol	5.0	Oral
	Sulfóxido de albendazol	3.75	Subcutánea
Probencimidazoles	Febantel	6.0	Oral
	Tiofanato	50.0	Oral
	Netobimín	7.5	Oral
Imidazotiazoles	Levamisol	7.5	Subcutánea
Lactonas macrocíclicas	Ivermectina	0.2	Subcutánea y oral
	Moxidectina	0.2	Subcutánea
	Doramectina	0.2	Subcutánea
Nitrofenoles	Nitroxinil	10	Subcutánea
Salicilanilidas	Closantel	10	Subcutánea y oral

Los bencimidazoles son moléculas que se unen específicamente a la tubulina e impiden la formación de los microtúbulos, lo cual impide que el organismo sea capaz

de absorber nutrientes, lo que causa una disminución paulatina de las reservas y la muerte consecuente.

Los imidazotiazoles como el levamisol, son moléculas que causan parálisis espástica en los nematodos debido a que son agonistas de los receptores colinérgicos. El levamisol se ha utilizado en diferentes formulaciones y es comúnmente utilizado en bovinos, cerdos, cabras y en aves de engorda en el tratamiento de enfermedades asociadas a nematodos, sin embargo no posee actividad contra cestodos ni trematodos. La molécula también posee efectos inmunoestimulantes en dosis mayores a las utilizadas como antihelmínticos y se ha utilizado en humanos. El efecto contra los mecanismos de acción de la acetilcolina también está presente en moléculas como el pirantel y el morantel, cuyo blanco de acción son las colinesterasas (Kassait, 2002).

### **Uso y abuso de antiparasitarios**

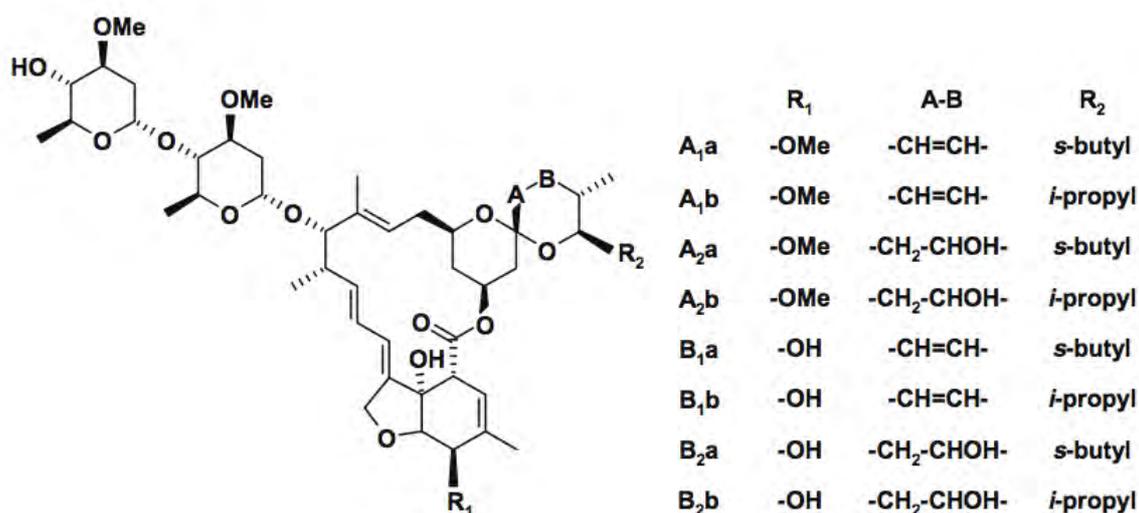
El uso de los antiparasitarios está distribuido por el mundo y desde su introducción al mercado no se tomaron las medidas necesarias para mantener un control de la dosis administrada con el objetivo de impedir la aparición de poblaciones resistentes. Ante esto, se tiene registrada la aparición de parásitos resistentes poco después del inicio de la distribución de un principio activo, ejemplo de ello es el tiabendazol cuyo año de aprobación al mercado fue en 1961 y el primer reporte de resistencia en ovinos fue en 1964 en Estados Unidos. En el caso del levamisol, que fue sacado al mercado en 1970 el primer reporte de resistencia se registró 9 años después en Australia (Kaplan, R. 2004).

### **Lactonas macrocíclicas**

Las lactonas macrocíclicas (LM) son compuestos usualmente utilizados como insecticidas, acaricidas y nematicidas en varias especies e incluso en el hombre. Son productos semisintéticos obtenidos de *Streptomyces avermitilis* y la más utilizada ha sido la ivermectina que desde su lanzamiento al mercado en 1981 como un potente antiparasitario, ha sido usado en el área veterinaria como endectocida. Sin embargo, las lactonas macrocíclicas carecen de potencial terapéutico contra cestodos y trematodos (Gwaltney-Brant *et al.*, 2012).

Químicamente son productos semisintéticos que derivan de metabolitos producidos por el actinomiceto *Streptomyces avermitilis*, los cuales fueron descubiertos en 1978 por Satoshi Omura y se denominaron avermectinas por su potencial antihelmíntico.

Estas moléculas están constituidas por un anillo orgánico de 16 elementos y son lipofílicas, insolubles en agua y en hidrocarburos orgánicos saturados como el ciclohexano. Sin embargo, son solubles en la mayoría de los solventes orgánicos como el cloroformo y el tolueno, además de que son sensibles a los cambios de pH y la luz (Diaz *et al.*, 1997).



**Figura 5. Estructura de las 8 avermectinas (Pitterna *et al.*, 2009).**

Se han descrito ocho productos principales, los cuales se observan en la figura 5 (Pitterna *et al.*, 2009) que varían por la presencia de diferentes grupos funcionales en determinadas partes de la molécula. El grupo está constituido por cuatro pares de homólogos en donde el "componente A" está en un mayor porcentaje con respecto al "componente B".

## Eprinomectina (EPR).

La EPR [4''-(epiacetilamino)- 4''deoxyavermectina B1] presente en la figura 6 (Nevenka *et al.* 2006) es una molécula semisintética que se ha utilizado como endectocida en el ganado bovino debido a su alta residualidad en plasma con una dosis de 0.5 mg/kg, además los animales no presentan efectos adversos después de la administración y puede aplicarse en formulación epicutánea (*pour on*) (Shoop *et al.*, 1996)

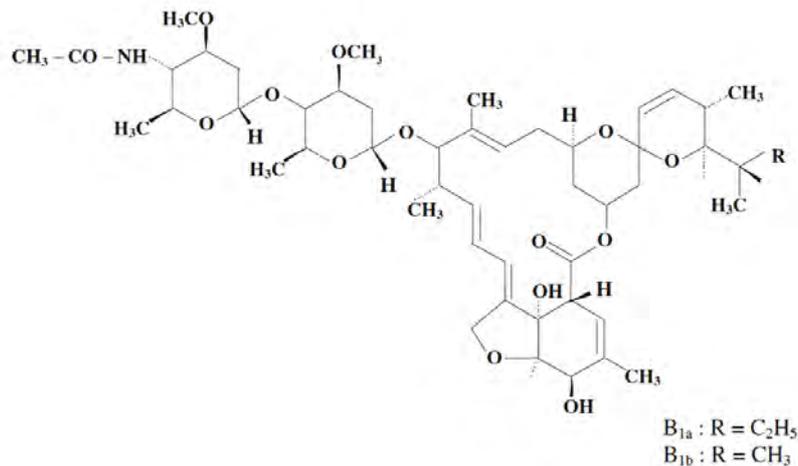


Figura 6. Fórmula química de los principales constituyentes de la EPR (Nevenka *et al.* 2006).

## Antecedentes de uso de eprinomectina en Bovinos

### Bovinos

Se han realizado diversos estudios en bovinos, que demuestran la efectividad de una sola dosis de 0.5 mg/kg de EPR, Shoop *et al.* demostraron en 1996 por primera vez que a esta dosis la EPR resulta eficaz contra nematodos gastroentéricos, también contra algunos parásitos como *Hematobia irritans*, *Chorioptes bovis* y *Linognathus vituli*. Además los animales no presentan efectos adversos después de la administración y el producto puede aplicarse *pour on*.

También Pitt *et al.* en 1997 probaron la eficacia de la EPR en bovinos infectados con nematodos gastroentéricos, luego de 14 días se realizó la necropsia y mediante lavados de los órganos del sistema digestivo, se establecieron alícuotas para contar ejemplares adultos y larvas hipobióticas. La EPR a una dosis de 0.5 mg/kg resulto tener un porcentaje de eficacia mayor al 99% en todas las infecciones asociadas a nematodos.

## Ovinos

En el caso de los ovinos, Cingoli *et al.* (2002) determinaron que una dosis de 0.5 mg/kg de EPR es segura y tiene poder antihelmintico en ovinos con infección natural por NGE, ya que en término de la reducción de huevos en la materia fecal, en el día 10 se obtuvo un porcentaje de reducción del 99.1%, al día 30 se obtuvo un porcentaje de reducción del 97.4% y al día 60, el porcentaje quedó en 67.0%.

También se realizó un estudio en el que se demostró que una dosis de 0.5 mg/kg de EPR tuvo una efectividad del 100% contra *Dicyiocalus filaria* en ovinos con infección natural y el efecto se mantuvo en los días 14, 21 y 42. Sin embargo, la efectividad del producto contra *Cystocaulus oncocreatus* alcanzó el 91% en el día 42 (Kircali *et al.*, 2011).

Hodošček *et al.* (2008) refieren que las máximas concentraciones plasmáticas de EPR fueron de 2.22 y 5.25 microgramos/L después de la aplicación de dosis de 0.5 mg/kg y 1 mg/kg respectivamente, lo que puede indicar que la dosis utilizada en bovinos, podría resultar subterapéutica en ovinos.

Años después, Hamel *et al.* (2017) refieren que una dosis de EPR de 1 mg/kg de peso es bien tolerada por ovinos de diferentes pesos, edades, géneros y estado psicológico. Además es efectiva en 100 % contra la mayoría de los géneros *Haemonchus contortus*, *Teladorsagia circumcincta* (*pinnata/trifurcata*), *Trichostrongylus axei*, *T. colubriformis*, *T. vitrinus*, *Cooperia curticei*, *Nematodirus battus*, *Strongyloides papillosus*, *Chabertia ovina* y *Oesophagostomum venulosum*.

Además, señalan que la eficacia del tratamiento en la disminución del número de HNGE/g, de animales infectados de manera natural varían del 97 al 99% en comparación con las cuentas obtenidas antes de la aplicación de la EPR.

## Caprinos

Chartier *et al.* (1999) refieren que la EPR *pour on* en una dosis de 0.5 mg/kg resultó efectiva en un 100% contra una infección experimental de *Haemonchus contortus* y *Teladorsagia circumcincta* en caprinos, previamente libres de nematodos

gastroentéricos. Sin embargo el porcentaje de efectividad contra *Trichostrongylus colubriformis* fue de 98% por lo que se puede decir que es necesario incrementar la dosis para que sea 100% efectivo.

Después Avinerie *et al.* (1999) establecen que la disponibilidad sistémica de la EPR aplicada de forma *pour on*, a una dosis de 0.5 mg/kg en caprinos es significativamente menor en comparación a bovinos. Por lo que una dosis de 0.5 mg/kg en caprinos podría ser menos efectiva. Por otro lado Badie *et al.* (2015) refieren en un estudio realizado en caprinos, que la concentración mayor de EPR residual en leche fue de 11.47 ng/mL con una dosis de 1 mg/ kg.

Finalmente Gawor *et al.* (2000) refieren que una dosis de 0.5 mg/kg de EPR aplicada *pour on* en cabras tuvo una efectividad que osciló entre el 59.5 y el 89.9% a las dos semanas de la aplicación del tratamiento, en comparación con la efectividad de la dosis duplicada (1mg/kg) que estuvo entre el 88.5 y el 97.6%.

A pesar de esto, en un estudio realizado en el 2014, se demuestra que después de 10 años de haber sido introducida la EPR en Suiza como endectocida ideal en cabras con una dosis *pour on* de 1 mg/ kilogramo de peso, hay resistencia en las poblaciones de parásitos debido a que, después del tratamiento, el conteo de huevos de nematodo gastroentérico de las cabras de 27 de las 43 granjas en las que se realizó el estudio no disminuyó de forma estadísticamente significativa.

Cabe señalar que en éste estudio establecen que sólo el 9% de los productores de ovinos utilizan medidas preventivas al momento de realizar la desparasitación y sólo el 14% revisa la cuenta de HNGE/g antes de proceder a la desparasitación (Murri *et al.*, 2014).

### **Farmacocinética**

Después de la administración cutánea de la EPR, se da la absorción y distribución hacia los tejidos a través del sistema circulatorio. La molécula tiende a alojarse en el tejido adiposo por sus propiedades altamente lipofílicas reflejadas en el coeficiente de partición octanol agua de 6.22, por lo que la proporción en el animal es relevante en la duración del efecto terapéutico. Se ha demostrado que el 95% de la molécula

es excretada sin cambios en las heces vía biliar, por lo que existe reabsorción intestinal y reciclamiento enterohepático.

Estas moléculas llegan al sitio de acción de los artrópodos y nematodos a través de la cutícula, pero no es la única forma ya que la vía oral es también relevante sobre todo en nematodos y artrópodos hematófagos, los cuales ingieren la molécula que se encuentra en la circulación sanguínea (Gwaltney-Brant et al., 2012).

Los parámetros farmacocinéticos más relevantes en la evaluación de un antiparasitario incluyen la concentración plasmática máxima (C<sub>max</sub>), el tiempo para alcanzar la concentración máxima (t<sub>max</sub>), área bajo la curva (AUC), tiempo medio de residencia (MRT), vida media aparente (t<sub>1/2</sub>) (Díaz et al., 1997).

**Tabla 4. Farmacocinética de la EPR a una dosis pour on de 0.5mg/kg en caprinos y ovinos**

Parámetros farmacocinéticos	Ovinos (Hodošček et al., 2008) 0.5mg/kg eprinomecina	Caprinos (Lifschitz et al., 2008) 0.5mg/kg eprinomecina
C <sub>max</sub> (ng/mL)	2.22±0.88	15.48 ± 6.64
T <sub>max</sub> (días)	1.2±0.4	0.5
T <sub>1/2</sub> (días)	5.4±0.7	1.36±0.38
AUC (ng día/ mL)	13.6±4.8	17.62±9.68
MRT (días)	7.7±1.2	2.48±0.3
C <sub>max</sub> (ng/mL) leche	1.37±0.55	0.32±0.08*

\*(Dupy et al., 2000).

### Farmacodinamia

El efecto directo de las LM se asocia con parálisis flácida muscular, lo que impide que la musculatura de la faringe funcione de manera adecuada y los nematodos son incapaces de alimentarse, por lo que consumen sus reservas energéticas, se debilitan y son arrastrados por el movimiento del aparato digestivo, también se ve comprometida su motilidad y se ha encontrado que disminuye el número de huevos en el útero (Gwaltney-Brant et al., 2012).

El principal mecanismo asociado con este fenómeno es el aumento de permeabilidad de la membrana neuronal de los iones cloruro. El flujo de los aniones cloruro hacia el interior de la célula causa su hiperpolarización lo cual genera el bloqueo de transmisión postsináptica de los impulsos nerviosos provocando la parálisis de las células musculares. Los canales de cloro que aumentan su permeabilidad bajo el efecto de las LM son los que se encuentran regulados por glutamato, sin embargo los canales cloro asociados a GABA también pueden ser blanco de estas moléculas. Se ha encontrado que estos receptores abundan en el esófago, la faringe, la musculatura somática, el útero y las neuronas de los nematodos (Márquez, D.2003).

En mamíferos, los canales de cloro asociados a GABA se encuentran únicamente en el SNC, por lo que las LM difunden pobremente hacia esa zona debido a la existencia de la barrera hematoencefálica. Por otro lado, la afinidad de las avermectinas por los receptores de los vertebrados es aproximadamente 100 veces menor que la que se presenta en los invertebrados. Es importante señalar que los canales de cloro asociados a glutamato no han sido descritos en mamíferos (Díaz *et al.*, 2000).

### **Efectos en el medio ambiente**

Existen diversas especies de invertebrados de vida libre, que se encargan de procesar la materia fecal cuando esta ha caído al suelo y su participación permite la degradación de las heces en varias etapas para que llegué finalmente a bacterias y hongos permitiendo su incorporación al suelo enriqueciéndolo con nutrientes. Dentro de estas especies se encuentran coleópteros (escarabajos), dípteros (un amplio grupo de moscas), ácaros y otros invertebrados que no sólo se alimentan de la materia fecal, sino también sirven de vectores mecánicos de otros organismos degradadores.

Los productos utilizados en la producción ganadera pueden tener diferentes repercusiones sobre especies de vida libre, lo cual depende de las moléculas utilizadas, de las condiciones ambientales involucradas en la excreción total de los residuos de antiparasitarios en el suelo y el nivel de inactivación que presentan al ser expulsados estos productos.

La interacción constante de los organismos degradadores con los residuos de diferentes moléculas, ha llevado a la disminución de su población e incluso ha llegado a casos extremos en los que se ha tenido que importar organismos de éste tipo de otras zonas geográficas ya que la acumulación de la materia fecal no degradada en el suelo tiene impacto directo sobre la incorporación de materia orgánica provocando erosión y empobrecimiento del mismo y cuando se trata de suelos de los que se extrae forraje se puede producir un efecto desertificante cuando la concentración de nutrientes vitales desaparece.

Las moléculas que tienen mayor impacto sobre organismos invertebrados no blanco han sido las LM como la ivermectina y la EPR. Por el contrario, los bencimidazoles no han mostrado efectos negativos en este aspecto (Lumaret *et al.*, 2005).

Litskas *et al.* (2013) Refieren que la EPR no es un fármaco que se elimine rápidamente del ambiente e incrementa el riesgo de efectos tóxicos en diferentes especies y efectos crónicos en el funcionamiento de los ecosistemas.

Éste compuesto no sólo es lipofílico, también se ha demostrado que posee afinidad hacia ciertos metales como el hierro y el cobre, los cuales se encuentran de manera natural en el suelo, debido a los grupos funcionales presentes en la molécula como el grupo hidroxilo (Litskas *et al.*, 2010).

Incluso se han hecho estudios en organismos provenientes de ecosistemas acuáticos y Alak *et al.* (2017) refieren que la EPR induce daño oxidativo en el tejido hepático de las truchas arcoíris a través de disminución de enzimas antioxidantes en dosis que fueron desde 0.001 µg /L hasta 0.05 µg /L.

También se ha probado la acción residual de la EPR en la materia fecal a una dosis de 0.5 mg/kg contra lombrices de tierra, sin embargo después de 14 días no hubo diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad de las lombrices expuestas al compuesto residual (Bruce *et al.*, 2005).

Se realizó un estudio en el cual Beynon (2008) describe de manera alarmante que organismos localizados en escalas tróficas superiores son afectados por la ingesta de

presas contaminadas por lactonas macrocíclicas residuales. Pero en el caso de los vertebrados, la glicoproteína P juega un rol importante en la toxicidad de estos fármacos y Stevens *et al.* (2010) refieren que los ratones la expresan en menor medida en sus primeras etapas de vida, debido a que la proteína se da por un gene heterocigoto, por lo que se ha observado una mayor sensibilidad a ésta moléculas, sin embargo, esto no es aplicable a humanos debido a que la expresión de la glicoproteína P se asocia a un gen homocigoto.

### **Resistencia a antihelmínticos**

Sin embargo, se ha registrado el surgimiento de resistencia a estos productos, debido a que los nematodos desarrollan de manera natural mecanismos moleculares para evadir la acción de los productos activos. Y es que las propias moléculas ejercen presión a la selección de nematodos resistentes, al existir organismos que son capaces de soportar las dosis administradas.

Al igual que otros microorganismos, como las bacterias, la resistencia es un fenómeno natural que de no controlarse resultará en la ineficacia de la mayoría de los productos desarrollados hasta ahora. Lo que significaría en la búsqueda de nuevas moléculas y los costos, estudios y el tiempo que eso implicaría abren paso al desarrollo de nuevas alternativas para controlar la infestación de NGE.

Existen factores que incrementan la aparición de resistencia a los antihelmínticos, como las condiciones del almacenamiento del antiparasitario ya que no se considera el impacto de algunos factores como la luz en la estabilidad de las formulaciones. También puede mencionarse el uso incorrecto de los sistemas de desparasitación, en donde el manejo de los animales al momento de realizarlos, implica la posible sobredosificación.

Además puede llegarse a una inapropiada elección del tratamiento debido a la sensibilidad los helmintos parásitos y la baja eficacia de los productos antihelmínticos, aunado a las diferencias farmacocinéticas entre los pacientes. Sin embargo, también puede estar asociada a la resistencia a los antihelmínticos, pero es problemático demostrar que la falla se asocie a este fenómeno (Ed, 1999).

Existen pruebas de resistencia a los antihelmínticos los cuales consisten en la administración de una dosis determinada del antiparasitario y la medición de su eficacia a través del registro de la disminución de HNGE/g materia fecal, la eclosión de los huevos o el desarrollo y viabilidad de los estadios larvarios. El método más utilizado para detectar y monitorear la presencia de resistencia a antihelmínticos en nematodos, es la prueba de reducción de huevos en la materia fecal (FECRT) por sus siglas en inglés

El ensayo FECRT provee una estimación de la eficacia antihelmíntica de un producto al comparar las cuentas de HNGE/g antes y después del tratamiento. Sin embargo, el ensayo no siempre correlaciona correctamente el número de HNGE/g con el número actual de helmintos ya que sólo se mide el efecto sobre los adultos.

Las moléculas pueden tener un efecto por un lapso menor a los 10 días sobre la fertilidad de las hembras, por lo tanto es recomendable ampliar el ensayo evaluando las cuentas hasta después de 10 a 14 días después del tratamiento. Las cuentas de HNGE/g son transformadas logarítmicamente para estabilizar la varianza y las medias de los grupos. La media aritmética es más apropiada en el ensayo en comparación con la media geométrica (Taylor et al., 2002).

Los parásitos resistentes a una LM, por lo general son resistentes a otras. Algunos estudios han demostrado que la resistencia a la ivermectina en *Haemonchus contortus* es dominante, lo que pudo haber resultado en una sumatoria de cambios en el material genético.

Una de las proteínas involucradas en la aparición de resistencia es la glicoproteína P, debido a su interacción con las lactonas macrocíclicas, también se han encontrado sitios de unión de baja afinidad al L-glutamato en cepas resistentes. Por otro lado, se han encontrado polimorfismos que causan la pérdida de sensibilidad de los canales de cloro hacia el glutamato y hacia la ivermectina. La acumulación de estos cambios, provocan la aparición de cepas resistentes (Pichard, R. 2009).

### **Métodos alternos de control.**

Existen otros métodos utilizados para disminuir la carga parasitaria, los cuales se asocian a combatir las fases libres de los nematodos o utilizan estrategias diversas como el uso de nematodos y hongos nematófagos en el control de las fases infectantes. En el caso de los nematodos se ha experimentado con el hongo *Duddingtonia flagrans* (Healey et al., 2018) y el nematodo nematófago *Butlerius spp.* (da Silva et al., 2017).

También se han utilizado otras alternativas, como es el caso de las partículas de cobre, las cuales se administran por vía oral y ejercen un efecto directo sobre las fases que se encuentran en el abomaso (Crúz, V. 2014). Por otra parte, se han probado extractos naturales, como el extracto de orégano el cual demostró efectividad del 64.0% en la disminución de HNGE/g (Xóchihua et al., 2013). También se encontró el efecto larvicida de la bacteria *Bacillus circulans*, ya que disminuye el porcentaje de larvas viables al inocular animales de manera oral con esporas (Sinott et al., 2016).

De igual manera, se ha demostrado la efectividad de las mejoras en el manejo de los animales, en la que se ha utilizado la rotación de los potreros que además de controlar el parasitismo garantiza la persistencia de los pastos y un mejor rendimiento del animal. También se ha utilizado el pastoreo mixto ya que disminuye la infestación debido a que la ingesta de las fases infectantes para una especie, difícilmente se asentarán en otra (Cuellar, J. 2009).

### **Justificación**

La eprinomectina es utilizada actualmente como endectocida en bovinos, sin embargo en la actualidad las moléculas antiparasitarias atraviesan por la aparición de resistencia en poblaciones de NGE de rumiantes, por lo que además de establecer medidas que permitan el uso razonable de los tratamientos, deben explorarse nuevas alternativas para las moléculas ya establecidas, debido que el desarrollo de nuevas moléculas requiere de un gran esfuerzo económico, académico sin mencionar el tiempo desde que se estudia descubren moléculas candidatas o se sintetizan, se estudia su actividad, hasta que llega al mercado.

Por tal razón considerando el antecedente del uso la EPR en bovinos se propuso evaluar su actividad a través del test de reducción de huevos en la materia fecal (FCERT) contra nematodos gastroentéricos en caprinos y ovinos de Centro de Enseñanza Agropecuaria de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, para comprobar si el tratamiento posee una efectividad adecuada para su uso comercial y determinar si la residualidad del tratamiento trasciende a través de 10 semanas post administración.

## **Objetivo general**

Determinar la efectividad de la eprinomectina en una dosis de 0.5 mg/kg contra NGE en caprinos y ovinos con infección natural.

## **Objetivos particulares**

Determinar la efectividad de la EPR mediante:

1. Administración de una dosis epicutánea en el dorso (*pour on*) de 0.5 mg/kg de eprinomectina a caprinos y ovinos.
2. Cuenta de HNGE a partir de la técnica coproparasitoscópica cuantitativa McMaster.
3. Cálculo de la efectividad del antiparasitario mediante el test de reducción de huevos en la materia fecal (FCERT).
4. Establecer si existen diferencias en los géneros de NGE, asociadas a la administración de la EPR.

## **Hipótesis**

La eprinomectina en dosis de 0.5 g/kg ha probado su efectividad en el tratamiento de la NGE en bovinos, esta dosificación entonces es efectiva contra NGE en ovinos y caprinos del Centro de Enseñanza Agropecuaria de la FES Cuautitlán.

## Materiales y métodos

### Ubicación geográfica del área de trabajo.

El procedimiento experimental se llevó a cabo en el módulo de ovinos y caprinos del Centro de Enseñanza Agropecuaria de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán con coordenadas de 19°41'35" de latitud norte y 99°11'23" de latitud oeste.



**Figura 7. Localización de Cuautitlán Izcalli en el mapa**

Cuautitlán Izcalli se localiza en la parte noreste de la cuenca de México y es parte de la región 2, Zumpango. La cabecera se encuentra en las coordenadas 19°40'50" de latitud norte y a los 99°12'25" de longitud oeste y tiene una altura promedio de 2252 metros sobre el nivel del mar. Colinda al norte con los municipios de Tepotzotlán y Cuautitlán, al este con Cuautitlán y Tultitlán, al sur con Tlalnepantla de Baz y Atizapán, al oeste con Villa Nicolás Romero y Tepotzotlán.

Cuautitlán izcalli presenta una temperatura correspondiente a clima templado subhúmedo, que en promedio anual es de 16°C. Presenta lluvias en verano, de humedad media en el 30.6% de la superficie del territorio y de menor humedad en el 69.4%.

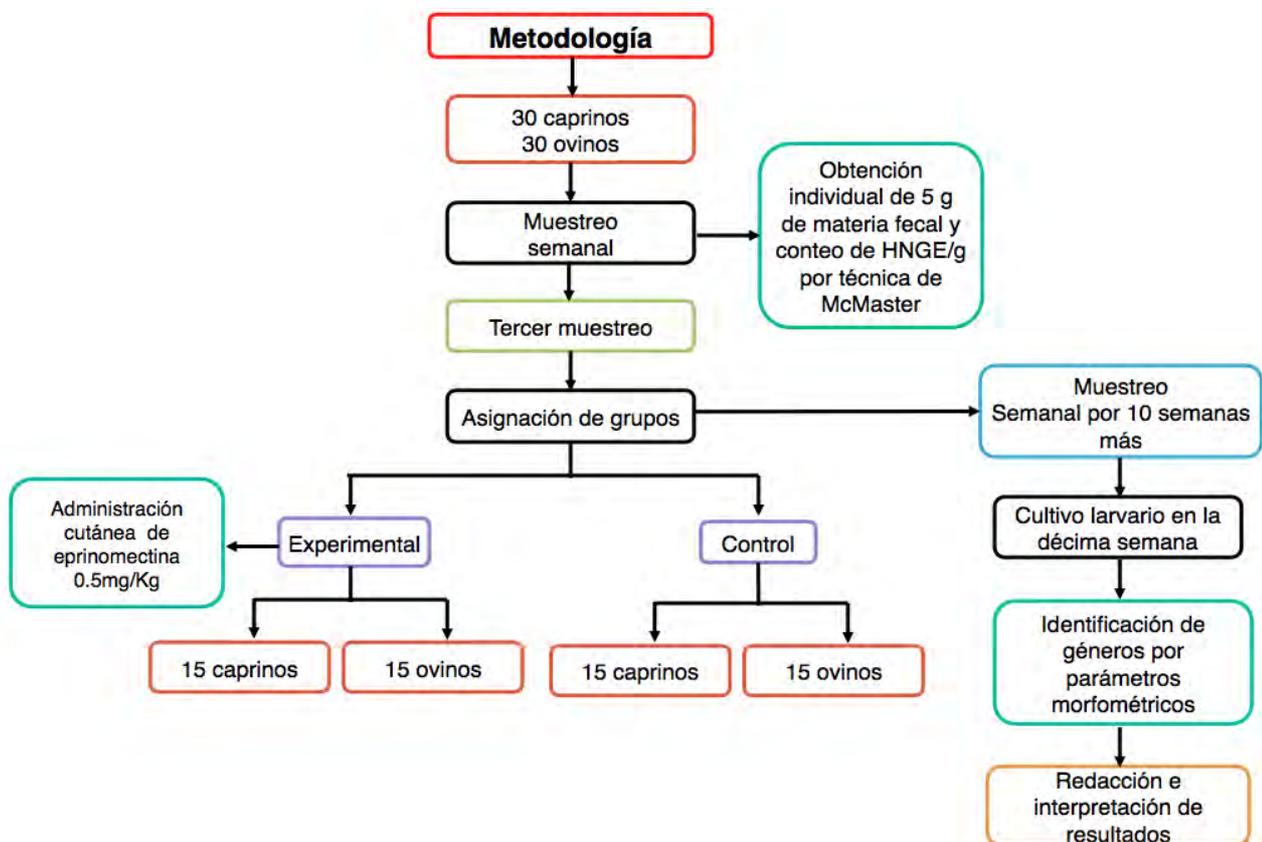
### Animales

Se utilizaron 30 ovinos hembra de la raza Columbia identificados con aretes de plástico localizados en la oreja, fueron mantenidos en corrales y alimentados con forraje fresco y paca de alfalfa además de un suministro de agua *ad libitum*. En la

décima semana de experimentación fueron sacados a pastoreo en las mañanas y regresados por las tardes al corral por decisión del Centro de Enseñanza Agropecuaria.

De igual forma, se utilizaron 30 caprinos de la raza Toggenburg y Alpina identificados con aretes de plástico localizados en la oreja. En este caso, los animales permanecieron en el corral durante todo el proceso experimental alimentados con concentrado, paca de alfalfa, forraje fresco de alfalfa y un suministro de agua *ad libitum*.

## Metodología



Los caprinos y los ovinos fueron muestreados semanalmente tres veces antes de la aplicación del tratamiento y se obtuvo una muestra de materia fecal por animal de aproximadamente 5 g que se recolectó en bolsas de plástico etiquetadas con el número de identificación correspondiente, para ser trasladadas al laboratorio de Parasitología de la Facultad de estudios Superiores Cuautitlán, donde fueron conservadas en refrigeración hasta su procesamiento por la técnica

coproparasitoscópica cuantitativa de Mc Master, en la que se reportó el número de huevos de nematodo gastroentérico por gramo de heces (HNGE/g).

En la tercera semana, se formaron dos lotes de 15 animales de manera aleatoria por cada tipo de animal. El primero correspondió al lote control al que no se le administró tratamiento y el segundo fue el lote problema, al que se le administró el producto formulado en presentación *pour on* con una concentración al 0.5% para dosificarse en dosis de 0.5 mg/kg de peso de EPR en su presentación comercial denominada Epironox (Laboratorio Loeffler).

Durante las 10 semanas posteriores, se realizaron muestreos en las mismas condiciones procesándolas por medio de la misma técnica. Después se ordenaron los datos en Excel para su mejor comprensión, el número de HNGE, fue convertido mediante la fórmula  $\log(n+10)$  para disminuir la varianza y posteriormente se utilizó el programa GraphPad Prism en el cual se realizó una tabla ANOVA de dos factores, para encontrar diferencias significativas entre los grupos y el tiempo. Después se hizo la comparación múltiple de Sidak para identificar las medias estadísticamente diferentes (Taylor et al., 2002).

Para la determinación de géneros de NGE, se realizaron cultivos larvarios en la semana 10. Para ello se siguió la técnica de concentración por flotación modificada por Martínez. En la cual se tomó una cantidad aproximada de 5 gramos de materia fecal por animal y se realizó una mezcla para cada lote. La materia fecal fue homogeneizada con solución saturada de cloruro de sodio, tamizada con un colador de aluminio y se dejó reposar por 10 minutos. Transcurrido el tiempo, se recolectaron los HNGE con un asa de platino ya que debido a la diferencia de densidades dada por la solución saturada, flotaron y se localizaron en la superficie.

Los HNGE fueron recolectados en cajas Petri de vidrio con agua corriente y fueron lavados 5 veces para eliminar los residuos de cloruro de sodio. Finalmente se les adicionó materia fecal de ratón, para proveer las bacterias necesarias para la alimentación de los primeros estadíos larvarios.

Pasados 7 días del cultivo, se realizó el conteo diferencial por cada lote en el que se inmovilizó a las larvas con lugol y se determinó el género de 100 larvas a partir de

morfometría dada por Niec, R. (1968). Para determinar si las diferencias encontradas en el conteo diferencial de larvas 3, dependían o no del tratamiento se recurrió a la prueba  $\chi^2$  de Pearson.

## Calendarización

Muestreo	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Sábado	Domingo
p	16	17	18	19	20	21	22
p	23	24	25	26	27	28	29
p	30	1	2	3	4	5	6
1	7	8	9	10	11	12	13
2	14	15	16	17	18	19	20
3	21	22	23	24	25	26	27
4	28	29	30	31	1	2	3
5	4	5	6	7	8	9	10
6	11	12	13	14	15	16	17
7	18	19	20	21	22	23	24
8	25	26	27	28	29	30	1
9	2	3	4	5	6	7	8
10	9	10	11	12	13	14	15

Código de color	Significado
	Muestreos previos a la administración del tratamiento.
	Muestreo y administración de 0.5mg/kg de eprinomectina a los grupos experimental.
	Muestreos post tratamiento.
	Muestreo, realización de cultivo larvario y salida de ovinos a pastoreo.

	Muestreos post salida de ovinos a pastoreo.
	Abril
	Mayo
	Junio
	Julio
	Día de muestreo

## Procesamiento de los resultados

Los datos fueron organizados en tablas para su mejor comprensión y se utilizó la fórmula del test de reducción de huevos en la materia fecal (FCERT) para determinar la eficacia del tratamiento por semana.

$$Eficacia = 100 \times \left( \frac{X_c - X_e}{X_c} \right)$$

$X_c$  es la media del grupo experimental pre-tratamiento

$X_e$  es la media del grupo experimental post-tratamiento

El número de HPGE, fue convertido mediante la fórmula  $\log(n+10)$  para disminuir la varianza y posteriormente se utilizó el programa Graph Pad Prism en el cual se realizó una tabla ANOVA de dos factores, para encontrar diferencias significativas entre los grupos y el tiempo. Después se hizo la comparación múltiple de Sidak para identificar las medias estadísticamente diferentes. Para determinar si las diferencias

encontradas en el conteo diferencial de larvas 3, dependían o no del tratamiento se recurrió a la prueba  $\chi^2$  de Pearson.

## Resultados

### Ovinos

Numéricamente, la media de eliminación por grupo en los muestreos previos a la administración del tratamiento no tuvo variación y se ubicó en 1543.3 HNGE/g para el grupo control y 1806.6 HNGE/g con respecto al grupo experimental.

**Tabla 5. Resultados numéricos de ovinos**

Ovinos	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	S11	S12	S13
Control	1596	1626	1406	2140	1580	2073	1593	1376	1320	2150	910	266	393
Experimental	2143	1736	1540	396	266	440	703	813	470	627	443	236	313
%Eficacia				78	85.2	75.6	61	54.9	73.9	65.2	75.4	86.9	82.6

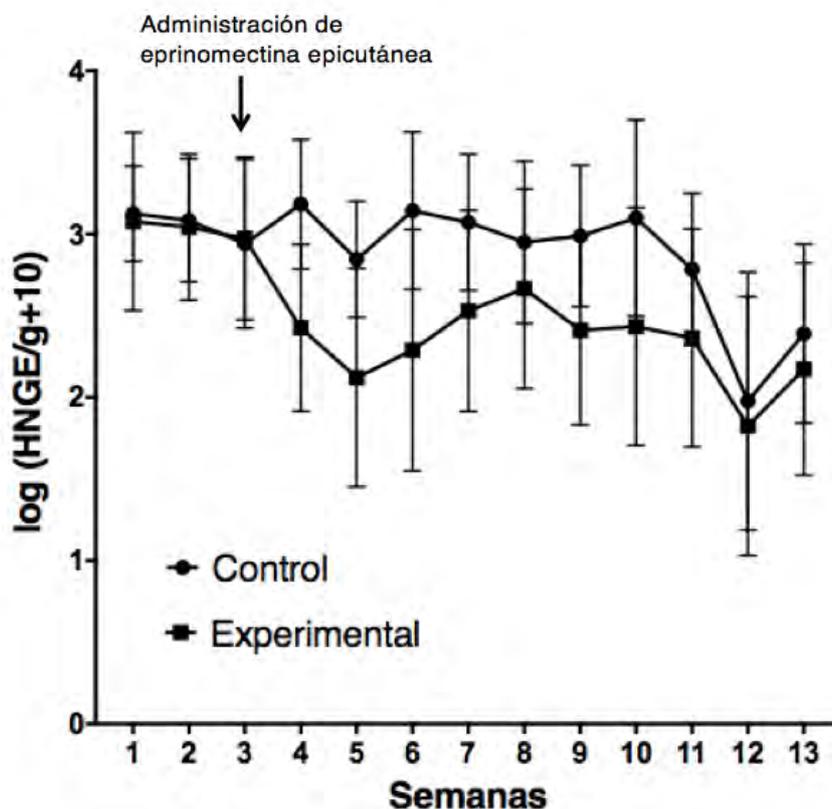
Los porcentajes de eficacia se calcularon con respecto a los muestreos pretratamiento. En el primer muestreo (S4), posterior a la administración del producto, la media para el grupo experimental cayó a 396.6 HNGE/g y el porcentaje de eficacia fue del 78%, En el segundo muestreo (S5) se encontró el porcentaje de efectividad mayor registrado a lo largo de la experimentación que fue de 85.2%, con una media de eliminación de 266.6 HNGE/g.

Durante los muestreos 3 (S6) y 4 (S7) los porcentajes de efectividad oscilaron entre 75.6 y 61% respectivamente. La media de eliminación del grupo experimental en la semana 5 (S8) llegó a un máximo de 813.3 HNGE/g por lo que el porcentaje de eficacia llegó a un mínimo de 54.9%.

En la semana 6 (S9) el porcentaje de efectividad se situó en 73.9% y en el muestreo 7 (S10) hubo un pico en la media de eliminación de ambos grupos que fue de 2150 HNGE/g para el grupo control y de 627.2 HNGE/g para el grupo experimental, lo cual estuvo asociado a la salida de los animales a pastoreo. Los promedios de los dos grupos disminuyeron en la semana 8 (S11) a 910 HNGE/g en el caso del grupo control y 443.3 HNGE/g para el grupo experimental con una eficacia del 75.4%.

Finalmente las cuentas de HNGE/g disminuyeron en la semana 9 (S12) a 266.6 HNGE/g para el grupo control y a 236.6 HNGE/g en el experimental, lo que implica una eficacia del 86.9% ya que algunos animales fueron elegidos para la administración de un antiparasitario por parte del CEA y sólo se registró un leve aumento en el muestreo 10 (S13) que resultó en 393 HNGE/g para el grupo control y 313.3 HNGE/g en el experimental asociado a una efectividad del 82.6%.

**Gráfica 1. Cinética de eliminación de HNGE.**



El análisis de los datos a través del análisis de varianza de dos factores demuestra que tanto la administración del tratamiento, como el tiempo, son variables que afectan estadísticamente la eliminación de los huevos.

**Tabla 6. ANOVA de dos factores**

Ovinos							
ANOVA table	SS	DF	MS	FC	FT	P value	
Interacción	15.88	12	1.324	4.184576485	1.778	P<0.0001	
Grupos	8.348	1	8.348	26.38432364	3.867	P<0.0001	
Semanas	38.15	12	3.179	10.04740834	1.778	P<0.0001	
Residual	115.2	364	0.3164				

H0= Todas las medias son iguales

H1=Al menos una es diferente

Interacción= Se rechaza H0

Grupos= Se rechaza H0

Semanas= Se rechaza H0

El análisis múltiple de Sidak demostró que al comparar las medias entre control y experimental no existieron diferencias significativas a excepción de la semana 6 ( $p < 0.05$ ). Al comparar las semanas previas a la administración del tratamiento, sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la semana 1 y la semana 6 ( $p < 0.05$ ).

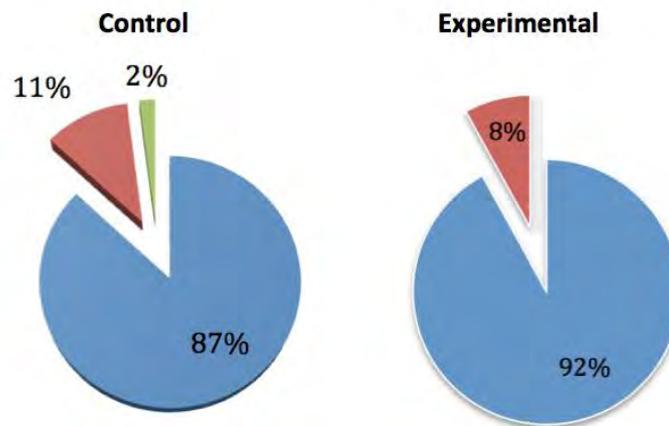
Por otro lado la duración del efecto del tratamiento se mantuvo a lo largo de las 10 semanas, ya que no existieron diferencias significativas entre las medias consecutivas del grupo experimental. Sólo se encontraron diferencias en el grupo control en el periodo que comprendió de la semana 4 a la 5 y de la semana 5 a la 6. ( $p < 0.05$ ).

### Resultados del conteo diferencial

Los géneros recuperados a través del cultivo larvario para el grupo control fueron *Haemonchus* con un 87%, *Trichostrongylus* con 11% y *Oesophagostomum* con sólo un 2%. En el grupo experimental sólo se hallaron los géneros *Haemonchus* con un 92% y *Trichostrongylus* con un 8%.

**Gráfica 2. Géneros de NGE de ovinos identificados en el cultivo larvario**

■ *Haemonchus* ■ *Trichostrongylus* ■ *Oesophagostomum*



Después del uso de la prueba no paramétrica  $\chi^2$ , no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre estos porcentajes.

**Tabla 7. Resultados de la prueba no paramétrica  $\chi^2$  sobre las diferencias entre los géneros presentes en los grupos control y experimental de ovinos**

Género	<i>Haemonchus</i>	<i>Trichostrongylus</i>	<i>Oesophagostomum</i>
Experimental	92	8	0
Control	87	11	2
$\chi^2$ calculada	2.6613		
$\chi^2$ tablas	5.9915		
Diferencia significativas $\chi^2 c > \chi^2 t$	No		

## Caprinos

En los muestreos previos a la administración de la EPR, se encontraron diferencias numéricas entre los grupos, ya que el control tuvo una media de eliminación de 347.7 HNGE/g y el experimental tuvo una media de 867.7 HNGE/g.

**Tabla 8. Resultados de caprinos**

Caprinos	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	S11	S12	S13
Control	353	356	333	450	506	640	756	510	495	676	560	610	826
Experimental	1016	873	713	170	136	146	160	203	280	136	220	123	106
%Eficacia				80.4	84.2	83	81.5	76.5	67.7	84.2	74.6	85.7	87.7

Los porcentajes de eficacia se calcularon con respecto a los muestreos pretratamiento. En el primer muestreo (S4) posterior a la aplicación del tratamiento, los valores obtenidos fueron de 450 HNGE/g para el grupo control y de 170 HNGE/g para el grupo experimental, además el porcentaje de efectividad fue de 80.4%.

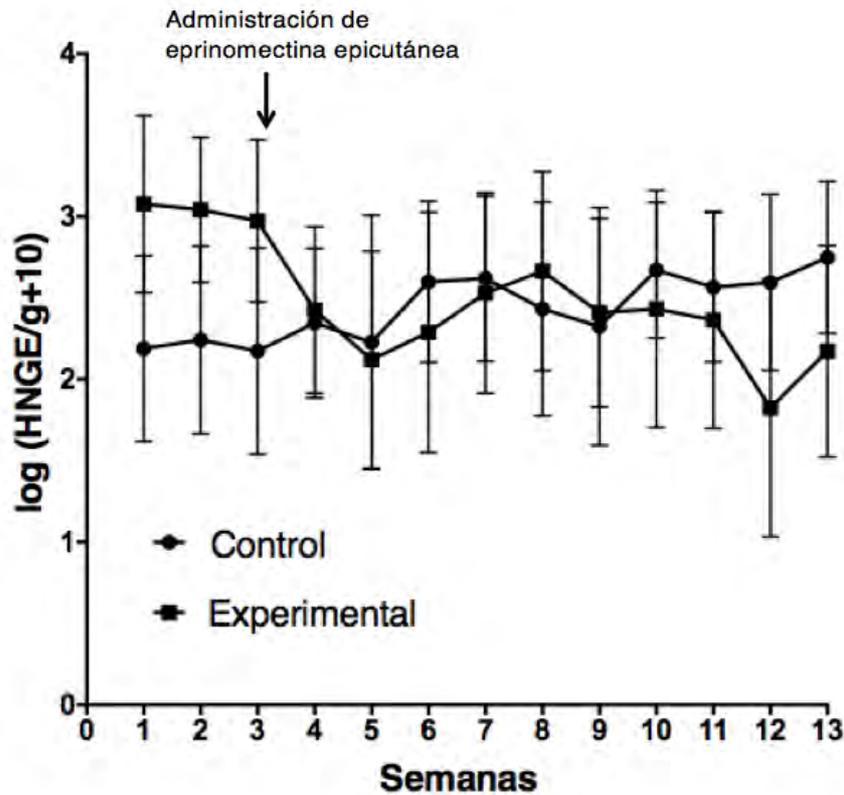
Para el segundo muestreo (S5), el porcentaje de efectividad aumentó a 84.2% y las medias de eliminación fueron de 506.6 HNGE/g y 136.6 HNGE/g para los grupos control y experimental respectivamente. En la semana 3 y 4 (S6 y S7) el porcentaje de efectividad fue de 83% y 81.5%.

Durante el quinto muestreo (S8) se encontró un porcentaje de efectividad de 76.5% con una media de eliminación de 510 HNGE/g para el grupo control y de 203.3 HNGE/g para el grupo experimental. En la semana 6 (S9) se registró el menor porcentaje de efectividad que fue de 67.7% con una media de eliminación de 495 HNGE/g para el grupo control y 280 HNGE/g para el grupo experimental.

En el caso del muestreo 7 (S10), se registró un porcentaje de efectividad de 84.2% con una media de eliminación de 676.6 HNGE/g para el grupo control y una media de 136.6 HNGE/g para el grupo experimental. En el muestreo 8 (S11) se registró un porcentaje de efectividad de 74.6 y las medias de eliminación se situaron en 560 HNGE/g para el grupo control y 220 HNGE/g para el experimental.

En los dos últimos muestreos (S12 y S13) se registró un descenso en la media de eliminación del grupo experimental y un aumento en el grupo control. Durante el muestreo 9 (S12) se encontró un porcentaje de efectividad de 85.7% con una media de eliminación de 610 HNGE/g para el grupo control y 123.3 HNGE/g para el experimental. Finalmente en la semana 10 (S13) se encontró el porcentaje de efectividad más alto registrado y fue de 87.7% con una media de eliminación de 826.6 HNGE/g para el grupo control y 106 HNGE/g en el caso del experimental.

**Gráfica 3. Cinética de eliminación de HNGE**



El análisis de los datos a través del análisis de varianza de dos factores demuestra que la administración del tratamiento es una variable que afecta estadísticamente la eliminación de los huevos. Mientras que el tiempo, no representó variación estadísticamente significativa.

**Tabla 9. ANOVA de dos factores**

caprinos							
ANOVA table	SS	DF	MS	FC	FT	P value	
Interacción	17.93	12	1.494		3.696	1.778	P<0.0001
Grupos	19.02	1	19.02		47.06	3.867	P<0.0001
Semanas	4.547	12	0.3789		0.9374	1.778	P=0.5093
Residual	147.1	364	0.4042				

H0= Todas las medias son iguales

H1=Al menos una es diferente

Interacción= Se rechaza H0

Grupos= Se rechaza H0

Semanas= Se acepta H0

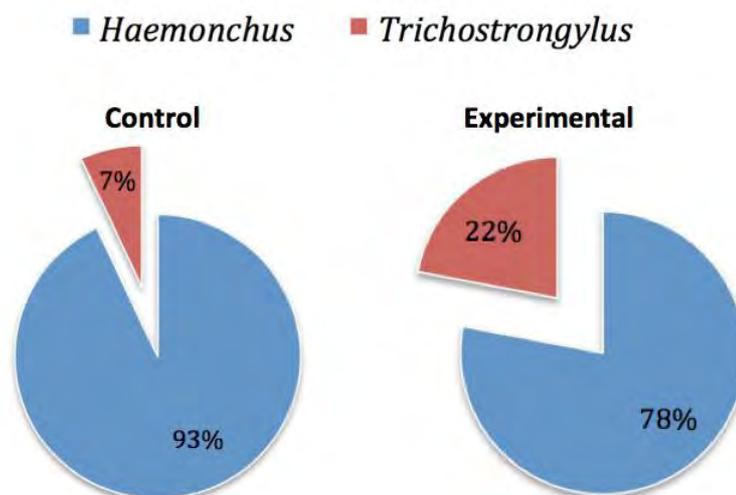
El análisis múltiple de Sidak demostró que no existieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos experimental y control a excepción de la semana 10 ( $p < 0.05$ ).

Por otro lado, no hubieron diferencias estadísticamente significativas entre las medias con respecto al paso del tiempo y tampoco al realizar la comparación de los muestreos iniciales con los post administración.

### Resultados del conteo diferencial

Los géneros recuperados a través del cultivo larvario para el grupo control fueron *Haemonchus* con un 93% y *Trichostrongylus* con 7%. En el grupo experimental sólo se encontraron los géneros *Haemonchus* con un 78% y *Trichostrongylus* con un 22%.

**Gráfica 4. Géneros de NGE de caprinos identificados en el cultivo larvario**



Después del uso de la prueba no paramétrica  $\chi^2$ , puede decirse con un nivel de confianza del 95% que hay diferencias estadísticamente significativas entre estos porcentajes.

**Tabla 10. Resultados de la prueba no paramétrica  $\chi^2$  sobre las diferencias entre los géneros presentes en los grupos control y experimental de caprinos**

Género	<i>Haemonchus</i>	<i>Trichostrongylus</i>
Experimental	78	22
Control	93	7
$\chi^2$ calculada	9.07	
$\chi^2$ tablas	3.84	
Diferencia significativas $\chi^2 c > \chi^2 t$	si	

## Análisis de resultados

### Ovinos

A una dosis epicutánea (*pour on*) de 0.5 mg/kg de peso, la eprinomectina tuvo el mayor porcentaje de disminución en la segunda semana post administración y fue de 85.2%, con respecto a los muestreos previos a la administración por lo que se puede catalogar al producto, según los lineamientos de la World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P.) como medianamente efectivo ya el resultado se encuentra entre el 80 y 90% de eficacia (Wood *et al.*, 1995).

Al comparar los resultados con un estudio en el que se utilizó una dosis de 0.5 mg/kg de peso, la disminución máxima de 97.4% de reducción de HNGE en la materia fecal no prevalece a través del tiempo (Cringoli *et al.*, 2002), por lo que se ha duplicado a una dosis de 1 mg/kg en donde los animales eliminaron hasta el 100% de NGE de los géneros *Haemonchus contortus*, *Teladorsagia circumcincta* (*pinnata/trifurcata*), *Trichostrongylus axei*, *T. colubriformis*, *T. vitrinus*, *Cooperia curticei*, *Nematodirus battus*, *Strongyloides papillosus*, *Chabertia ovina* y *Oesophagostomum venulosum* (Hamel *et al.*, 2017) ya que los parámetros farmacocinéticos de los ovinos son diferentes a los bovinos, en donde la dosis es efectiva.

Éste fenómeno se debe a que la concentración plasmática que alcanza la EPR es menor y debe aplicarse una mayor cantidad del fármaco para lograr la concentración (Hodošček *et al.*, 2008), sin embargo Kircali *et al.* (2011) probaron una dosis de EPR a 0.5mg/kg y demostraron la efectividad del 100 y 91% en animales con infección

natural por *Dictyocaulus filaria* y *Cystocaulus ocreatus* respectivamente.

Aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas a lo largo de la experimentación, con excepción de la semana 6, se encuentra una tendencia numérica en la que se observa la disminución de HNGE/g. Por otro lado, el efecto residual del tratamiento se mantiene a lo largo de las 10 semanas post tratamiento debido a que no hay cambios significativos entre las cifras de HNGE/g.

En el caso del cultivo larvario, las poblaciones de NGE no variaron significativamente entre los grupos control y experimental, por lo que puede decirse que el fármaco no presentó una acción específica contra algún género. Sin embargo, las poblaciones entre los dos grupos no variaron entre ambos grupos, por lo que las condiciones del cultivo larvario, fueron adecuadas para el desarrollo de los diferentes géneros (Taylor *et al.*, 2002).

El comportamiento de eliminación de huevos varía por las características de oviposición de los nematodos, sin embargo para hacer homogéneos otras variables, la época del año debe tomarse en cuenta ya que al principio de la experimentación los animales eliminaron cantidades similares de huevos, debido a que se encontraban en las mismas condiciones de semiestabulación.

Con el paso de la experimentación las tendencias del grupo control cambiaron ya que algunos de los animales utilizados en la experimentación se encontraban en un período posparto, por lo que estaban susceptibles al fenómeno de alza de primavera (Saldaña *et al.*, 1988). Ya que las larvas que se encuentran en hipobiosis, son estimuladas hormonalmente al comenzar la lactancia y siguen su desarrollo hasta la adultez. Por lo tanto los animales eliminan una mayor cantidad de HNGE/g (Goldberg, V. 2011).

## **Caprinos**

A una dosis de 0.5 mg/kg de peso, la eprinomectina administrada de forma epicutánea (*pour on*) tuvo el mayor porcentaje de eficacia en la semana 10, donde se situó en 87.7% este porcentaje es catalogado según los criterios de la W.A.A.V.P. como medianamente efectivo (89-90%) (Wood *et al.*, 1995). Sin embargo, el tiempo no fue

una variable que implicara cambios estadísticamente significativos en las cuentas de huevos, por lo que a pesar de que se encontró un porcentaje de efectividad alto, existieron variables que no se tomaron en consideración y que impactaron en la homogeneidad de los grupos experimental y control.

Los resultados relacionados a la efectividad son equiparables con los obtenidos por Gawor *et al.* (2000) en el que una dosis de 0.5 mg/kg de EPR *pour on* en cabras tuvo una efectividad que osciló entre el 59.5 y el 89.9% a las dos semanas de la aplicación del tratamiento.

Por otro lado se ha sugerido que la aplicación del pproducto por vía oral podría generar mejores resultados (Badie *et al.*, 2015). Inicialmente, una dosis *pour on* de 1 mg/kg resultó con una efectividad del 100% contra *Dictyocaulus filaria*, *Haemonchus contortus*, *Nematodirus battus*, *Nematodirus spathiger*, *Oesophagostomum venulosum* y *Teladorsagia circumcincta*. >94% contra *Cooperia curticei*, *Trichostrongylus axei* y *Trichostrongylus colubriformis*, además de 89.4% contra *Strongyloides papillosus* (Hamel *et al.*, 2015).

En el caso del cultivo larvario el género *Haemonchus* fue particularmente afectado por la EPR debido a que disminuyó en un 15% en el grupo experimental en comparación con el grupo control. Sin embargo, a pesar de existir diferencias estadísticamente significativas, puede deberse a variables difíciles de controlar en el cultivo larvario (Taylor *et al.*, 2002).

Al principio de la experimentación, los animales no eliminaban cantidades similares de HNGE debido a la diferencia de edades presentes en el grupo, además algunos se encontraban en gestación y durante la experimentación parieron, por lo que en la gráfica del grupo control se nota un ascenso que se explica con el fenómeno de alza de primavera (Bishop y Stear. 2003) en el que las larvas hipobióticas continúan su ciclo de vida debido a estímulos hormonales y una mejora en la alimentación, en contraste con estaciones previas. Lo que ocasiona un incremento en la población de adultos y un consecuente aumento de HNGE/g. Además se puede decir que los animales no se reinfestaron, debido a que se mantenían en estabulación y ésta fue la razón por la que no ingirieron larvas 3 infectantes.

Las características de la farmacocinética de este principio han permitido su uso en caprinos en otros países debido a la baja residualidad en leche, sin embargo en estos países se ha duplicado la dosis a 1 mg/kg debido a que se han hecho estudios en los que una dosis de 0.5 mg/kg resultó medianamente efectiva en comparación a la dosis utilizada en bovinos (Cringoli *et al.*, 2004) y esto se asocia a los parámetros farmacocinéticos plasmáticos de la molécula a una dosis de 0.5 mg/kg, los cuales son menores que en bovinos (Avinerie *et al.*, 1999). Sin embargo actualmente se ha reportado resistencia a la molécula debido a un mal manejo del fármaco (Murri *et al.*, 2014).

## **Conclusiones**

La eprinomectina a una dosis epicutánea (*Pour on*) de 0.5 mg/kg tuvo una efectividad del 85.2% con respecto a los muestreos previos en ovinos y de 87.7% con respecto a los muestreos previos en caprinos del Centro de Enseñanza Agropecuaria de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán por lo que se puede catalogar al producto, según los lineamientos de la W.A.A.V.P. como “medianamente efectivo”. Por lo anterior, sumado a las características de la molécula y al considerar que es eliminada al medio ambiente activa con impacto en especies de vida libre no es recomendable su administración en caprinos ni en ovinos.

Por otro lado los géneros de nematodos gastroentéricos no variaron con respecto al tratamiento en ovinos y aunque hubo una disminución del 15% en el género *Haemonchus* en caprinos, pudo deberse a condiciones del cultivo larvario.

## Referencias

1. Alak, G., Yeltekin, A., Taş, I., Ucar, A., Parlak, V., Topal, A., Kocaman, E., y Atamanalp, M. (2017). Investigation of 8-OHdG, CYP1A, HSP70 and transcriptional analyses of antioxidant defence system in liver tissues of rainbow trout exposed to eprinomectin, *Fish and Shellfish Immunology*, 65, 136-144 doi: 10.1016/j.fsi.2017.04.004. Disponible en: Discovery Service para UNAM.
2. Alvinerie, M., Lacoste, E., Sutra., y Chartier., C. (1999). Some Pharmacokinetic Parameters of Eprinomectin in Goats following Pour-on Administration. *Veterinary Research Communications*, 23, 449-455 Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10598075> Disponible en: Discovery Service para UNAM.
3. Anónimo. (2010). *Ganadería*. México. Cuéntame INEGI. Recuperado de: <http://cuentame.inegi.org.mx/economia/primarias/gana/default.aspx?tema=E>
4. Badie, C., Lespine, A., Devos, J., Sutra, J., y Chartier, C. (2015). Kinetics and anthelmintic efficacy of topical eprinomectin when given orally to goats. *Vet. Parasitol.*, 209, 56-61. doi: 10.1016/j.vetpar.2015.02.013 Disponible en: Discovery Service para UNAM.
5. Beynon, S. (2012). Potential environmental consequences of administration of ectoparasiticides to sheep. *Vet. Parasitol.*, 189, 125-135. doi: 10.1016/j.vetpar.2012.03.041 Disponible en: Discovery Service para UNAM.
6. Editorial. (1999). Anthelmintic resistance and the control of worms. *J. Med. Microbiol*, 48, 323-325. doi: 10.1099/00222615-48-4-323 Disponible en: Discovery Service para UNAM.
7. Bishop, S. y Stear, M. (2003). Modeling of host genetics and resistance to infectious diseases: understanding and controlling nematode infections. *Vet. Parasitol.*, 115, (2) 147-166. doi: 10.1016/S0304-4017(03)00204-8 Disponible en: Discovery Service para UNAM.
8. Bruce, A., Winter, R., Yoon, S., Marley S., y Rehbein, R. (2005). The environmental safety of eprinomectin to earthworms. *Vet. Parasitol.*, 128, 109-

114. doi: 10.1016/j.vetpar.2004.11.007 Disponible en: Discovery Service para UNAM.
9. Cervantes, M.T. (2005). *Detección de resistencia a antihelmínticos en ovinos infectados naturalmente con nematodos gastroentéricos y el uso del sistema FAMACHA como método alternativo de control* (Tesis de maestría). Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Cuautitlán México. Disponible en: Discovery Service para UNAM.
  10. Chartier, C., Etter, E., Pors, I., y Alvinerie, M. (1999). Activity of eprinomectin in goats against experimental infections with *Haemonchus contortus*, *Teladorsagia circumcincta* and *Trichostrongylus colubriformis*. *Veterinary record*, 144, 99-100 doi: 10.1136/vr.144.4.99 Disponible en: Discovery Service para UNAM.
  11. Cringoli, G., Rinaldi, L., Veneziano, V., Capelli, G., y Rubino, R. (2004). Effectiveness of eprinomectin pour-on against gastrointestinal nematodes of naturally infected goats. *Small Ruminant Research*, 55, 209-213. doi: 10.1016/j.smallrumres.2004.02.008 Disponible en: Discovery Service para UNAM.
  12. Cringoli, G., Rinaldi, L., Veneziano, V., y Capelli, H. (2002). Efficacy of eprinomectin pour-on against gastrointestinal nematode infections in sheep. *Vet, Parasitol.*, 112, 203-209 doi: 10.1016/S0304-4017(03)00007-4 Disponible en: Discovery Service para UNAM.
  13. Cruz, V. (2014). *Evaluación de la eficacia de las partículas de cobre para el tratamiento de nematodos gastroentéricos en ovinos* (tesis de licenciatura). Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, México. Disponible en: Discovery Service para UNAM.
  14. Cuéllar, J. (2009). *Nuevas opciones para el control de parásitos en la ovinocultura tropical*. Archivo electrónico. Obtenido de: <http://imap.borrego.com.mx/descargas/opciones.pdf>
  15. Da Silva, M., Uriostegui, M., Orozco, J., De Gives, P., Hernández, E., Braga, y F., Araújo, J. (2017). Predatory activity of *Butlerius* nematodes and nematophagus fungi against *Haemonchus contortus* infective larvae. *Rev Bras. Parasitol. Vet*, 27, (1), pp 3-7. doi: 10.1590/S1984-29612016091 Disponible en: Discovery Service para UNAM.

16. Delgado, G. (2002). *Historia de México, El proceso de gestación de un pueblo*. (2da ed). (p177). México: Pearson Educación.
17. Delgado, G. (2009). *México. Estructuras política, económica y social*. (3a ed). (p178) México: Pearson Educación.
18. Deplazes, P., Johannes, E., Mathis, A., von Sanson-Himmelstjerna, G., y Zahner, H. (2016). *Parasitology in veterinarian Medicine*. Wageningen Academic: Alemania.
19. Díaz, M., Espuny, A., Escudero, E., y Cárceles, C. (1997). Farmacología de los endectocidas: aplicaciones terapéuticas. *Anales de Veterinaria de Murcia*, 3, (22) 13-14 Recuperado de: <http://revistas.um.es/analesvet/article/view/16351/15761>
20. Díaz, M., Espuny, A., Escudero, E., y Cárceles, C. (2000). Farmacología de los endectocidas: aplicaciones terapéuticas (II). *Anales de Veterinaria de Murcia*, 16, 15-40 Recuperado de: <http://revistas.um.es/analesvet/article/view/16351/15761>
21. Dupy, J., Chartier, C., Sutra, J., Alvinerie, M. (2000). Eprinomectin in dairy goats: dose influence on plasma levels and excretion in milk. *Parasitology research*, 87, 294-298 doi: 10.1007/PL00008581 Disponible en: Discovery Service para UNAM.
22. Fernández, R., Vázquez, P., y Liebano, H. (1989). Development and recovery of *Haemonchus contortus* first larval stages on experimental plots in Mexico. *Vet. Parasitol.*, 51, 263-269 doi: 10.1016/0304-4017(94)90164-3 Disponible en: Discovery Service para UNAM.
23. Figueroa, J., Jasso, C., Liébano, E., Martínez, J., Rodríguez, R., Zárate, J. (2015). Capítulo 3: Examen coproparasitoscópico. En: Técnicas para el diagnóstico de parásitos con importancia en salud pública y veterinaria. México: AMPAVE-Consa. Pp 78-128
24. Gawor, J., Borecka, A., y Malczewski, A. (2000). Use of eprinomectin (Eprinex Pour-On) to control natural infection by gastro-intestinal nematodes in goats. *Medycyna Weterynaryjna*, 56, (6), 398-400 Recuperado de: <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/20002217807>
25. Goldberg, V. (2011). *Estimación de parámetros genéticos de la resistencia a nematodos en el periodo de parto y posdestete en ovinos Merino del Uruguay* (Tesis de maestría). Universidad Politécnica de Valencia.

26. González, R., Córdova, C., Torres, G., Mendoza, P. y Arece, J. (2011). Prevalencia de parásitos gastrointestinales en ovinos sacrificados en un rastro de Tabasco, México. *Veterinaria México*, 42, (2) Obtenido de: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0301-50922011000200003](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0301-50922011000200003)
27. Gwaltney-Brant, S., DeClimenti, C., y Gupta, R. (2012). Macrocyclic lactone endectocides. En Gupta, R. *Vet. Toxicol.*, 609-619. E.U.A. Elsevier. doi: [doi.org/10.1016/B978-0-12-385926-6.00051-X](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385926-6.00051-X) Disponible en: Discovery Service para UNAM.
28. Hamel, D., Bosco, A., Rinaldi, L., Cringoli G., Kaulfuß, H., Kellermann, M., Fischer, J., Wang, J., Kley, K., Mayr, S., Rauh, R., Visser, M., Wiefel, T., Fankhauser, B., y Steffen Rehbein, S. (2017). Eprinomectin pour-on (EPRINEX® Pour-on, Merial): efficacy against gastrointestinal and pulmonary nematodes and pharmacokinetics in sheep. *BMC Vet. y Res.*, 13, 751. doi: [10.1186/s12917-017-1075-7](https://doi.org/10.1186/s12917-017-1075-7) Disponible en: Discovery Service para UNAM.
29. Healey, K., Lawlor, C., Knox, M., Chambers, M., y Lamb, J. (2018). Field evaluation of *Duddingtonia flagrans* IAH 1297 for the reduction of worm burden in grazing animals. Tracer studies in sheep. *Vet. Parasitol.*, 253, 48-54. doi: [10.1016/j.vetpar.2018.02.010](https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2018.02.010) Disponible en: Discovery Service para UNAM.
30. Hernández, A. (2011). Estudio de la respuesta inmune frente a *Haemonchus contortus* en dos razas ovinas canarias. (Tesis Doctoral). Universidad de las Palmas de Gran Canaria
31. Hodošček, L., Grabnar, I., Milčinski, L., Süssinger, A., Kožuh, N., Zadnik, T., Pogačnik, M., y Cerkvenik-Flajs, V. (2008). Linearity of eprinomectin pharmacokinetics in lactating dairy sheep following pour-on administration: Excretion in milk and exposure of suckling lambs. *Vet. Parasitol.*, 154, 129-136. doi: [10.1016/j.vetpar.2008.02.032](https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2008.02.032) Disponible en: Discovery Service para UNAM.
32. Hoste, H., Samaragda, S., Yan, S., Jackson, F., y Beveridge, I. (2010). Goat-Nematode interactions: think differently. *Trends in Parasitology*, 26, 376-381, doi: [10.1016/j.pt.2010.04.007](https://doi.org/10.1016/j.pt.2010.04.007) Disponible en: Discovery Service para UNAM.
33. Kassai, T. (2002). *Helminología veterinaria*. (1ra ed). España: Acribia.

34. Kaplan, R. (2004). Drug resistance in nematodes of veterinary importance: a status report. *Trends in parasitology*, 20, (10), 477-481, doi: 10.1016/j.pt.2004.08.001 Disponible en: Discovery Service para UNAM.
35. Kircali, F., Kozan, E., y Dogan, N. (2011). Efficacy of eprinomectin pour-on treatment in sheep naturally infected with *Dictyocaulus filaria* and *Cystocaulus ocreatus*. *J. Helminthol.*, 85, 472-475 doi: 10.1017/S0022149X10000854 Disponible en: Discovery Service para UNAM.
36. Liébano, E., Vázquez, V., y Fernández, M. (1998). Sobrevivencia de larvas infectantes de *Haemonchus contortus* en un clima subcálido subhúmedo en México. *Veterinaria México*, 29, (3) Obtenido de: <http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=15491>
37. Lifschitz, A., Nava, S., Guglielmone, A., Imperiale, F., Farias, C., Mangold, A., y Lanusse, C. (2008). Failure of ivermectin and eprinomectin to control *Amblyomma parvum* in goats: Characterization of acaricidal activity and drug pharmacokinetic disposition. *Vet. Parasitol.*, 156, 284-292. doi: 10.1016/j.vetpar.2008.05.014 Disponible en: Discovery Service para UNAM.
38. Litskas, V., Karamanlis, X., Batzias, G., y Kamarianos, A. (2010). Absorption of the antiparasitic drug eprinomectin in three soils. *Chemosphere*, 82, 193-198. doi:10.1016/j.chemosphere.2010.10.024 Disponible en: Discovery Service para UNAM.
39. Litskas, V., Karamanlis, X., Batzias, G., y Tsiouris, S. (2013). Are the parasiticidal avermectins resistant to dissipation in the environment? The case of eprinomectin. *Env. Int.*, 60, 48-55. doi: 10.1016/j.envint.2013.07.017 Disponible en: Discovery Service para UNAM.
40. Lumaret, P., y Martínez, I. (2005). El impacto de productos veterinarios sobre insectos coprófagos: consecuencias sobre la degradación del estiércol en pastizales. *Acta Zoológica mexicana*, 21, (3), 137-148. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/azm/v21n3/v21n3a7.pdf>
41. Márquez, D. (2003). *Nuevas tendencias para el control de parásitos de bovinos en Colombia*. (1ra ed). (pp 56). Colombia: Corpoica.
42. Melhorn, H. (2008). Trychostrongylidae. En *Encyclopedia of Parasitology*. (p 1476). (3ra ed) Springer: Alemania.
43. Molento, M., Fortes, F., Pondelek, D., Borges, F., Chagas, A., Acosta, J., y Geldhof, P. (2011). Challenges of nematode control in ruminants: Focus on

- Latin America. *Vet. Parasitol.*, 180, 126-132. doi: 10.1016/j.vetpar.2011.05.033 Disponible en: Discovery Service para UNAM.
44. Morales, G., Pino, L., Sandoval, E., Florio, J., y Jiménez, D. (2006). Niveles de infestación parasitaria, condición corporal y valores de hematocrito en bovinos resistentes, resilientes y acumuladores de parásitos en un rebaño Criollo Río Limón. *Zootecnia tropical*, 24, (3) recuperado de : [http://www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=S079872692006000300011&script=sci\\_arttext&tlng=en](http://www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=S079872692006000300011&script=sci_arttext&tlng=en)
45. Murri, S., Knubben, G., Torgerson, P., y Hertzberg, H. (2014). Frequency of eprinomectin resistance in gastrointestinal nematodes of goats in canton Berne, Switzerland. *Vet. Parasitol.*, 203, (1), 114-119. doi: 10.1016/j.vetpar.2014.02.052 Disponible en: Discovery Service para UNAM.
46. Nevenka, K., Hodošček, L., y Cervenik-Flajs, V. (2006). Analytical procedure for determination of the time profile of eprinomectin excretion in sheep faeces. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 387, 1329-1335 doi: 10.1007/s00216-006-0903-6 Disponible en: Discovery Service para UNAM.
47. Niec, R. (1968). *Cultivo e identificación de larvas infectantes de nematodos gastrointestinales del bovino y ovino*. Buenos Aires: Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria. Recuperado de <http://helmino.inta.gob.ar/Niec/Cultivo%20e%20Identificaci%C3%B3n%20de%20Larvas%20Infectantes%20de.pdf>
48. Pritchard, R. (2009). *Drug resistance in nematodes*. En Mayers, D (Ed.), *Antimicrobial drug resistance* (pp 621-628) Estados Unidos: Human Press.
49. Pitt, S., Langhoff, W., Eagleson, J., y Rehbein, S. (1997). The efficacy of eprinomectin against induced infections of immature (fourth larval stage) and adult nematode parasites in cattle. *Vet. Parasitol.*, 73, 119-128. doi: 10.1016/S0304-4017(97)00035-6 Disponible en: Discovery Service para UNAM.
50. Pitterna, T., Cassayre, J., Hüter, O., Jung, P., Maienfisch, P., Kessabi, F., Quaranta, L., y Tobler, H. (2009). New ventures in the chemistry of avermectins. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 17, (15) 4085-4095. doi:10.1016/j.bmc.2008.12.069 Disponible en: Discovery Service para UNAM.
51. Quiroz, H. (2013). *Parasitología de las enfermedades parasitarias de animales domésticos*. (1ra ed). (pp 441-513). México: Limusa.

52. Quiroz, R., Figueroa, J., Ibarra, F., y López, M. (2011). *Epidemiología de enfermedades parasitarias en animales domésticos*. (1ra ed). México: Editorial UNAM.
53. Reinecke, R. (1984). Identification of helminths in ruminants at necropsy. *Journal of the South African Veterinary Association*, 55, (3), 135-143, recuperado de: <http://journals.co.za/docserver/fulltext/savet/55/3/2851.pdf?expires=1534812454&id=id&accname=guest&checksum=419994704F2D2C4B3A93DE6C6DDB74AF>
54. Rodríguez, R., Galera, L., y Alpizar, J. (2001). Frecuencia de parásitos gastrointestinales en animales domésticos diagnosticados en Yucatán México. *Rev. Biomédicas*, 12, 19-25. Recuperado de : <http://www.uady.mx/~biomedic/rb011214.pdf>
55. Saldaña, F., Prats, V. y Ramirez, C. (1988). Determinación del incremento en la eliminación de huevos de nematodos gastroentéricos post-parto en ovejas. *Tec. Pec. Méx*, 28, (3). Recuperado de: <http://cienciaspecuarias.inifap.gob.mx/index.php/Pecuarias/article/view/3518>
56. Salgado, S., Carrillo, F., Escalera, F., y Delgado, C. (2017). Pruebas para identificar ovinos resistentes a parásitos gastrointestinales en San Pedro Lagunillas Nayarit. *Abanico veterinario*, 7, (3), 63-71 doi: 10.21929/abavet2017.73. Disponible en: Discovery Service para UNAM.
57. Sánchez, P. (2017). *Patrones de RNAm codificador de citocinas en linfocitos asociados a la protección contra la hemoncosis experimental ovina*. (Tesis de maestría). Universidad Nacional Autónoma de México.
58. Shoop, W., Egerton, J., Eary, C., Haines, H., Michael, B., Eskola, P., Fisher, M., Slayton, L., Ostlind, D., Skelly, B., Fulton, R., Barth, D., Costa, S., Gregory, L., Campbell, W., Seward, R., y Turner, M. (1996). Eprinomectin: A Novel Avermectin for Use as a topical Endectocide for Cattle. *Int. J. Parasitol.*, 26, (11), 1237-1242 doi: 10.1016/S0020-7519(96)00123-3 Disponible en: Discovery Service para UNAM.
59. Sinott, M., Dias de Castro, L., Leite, F., Gallina, T., De-Souza, M., Santos, D., y Leite, F. (2016). Larvicidal activity of *Bacillus circulans* against the gastrointestinal nematode *Haemonchus contortus* in sheep. *J. Helminthol.*, 90, 68-73. doi: 10.1017/S0022149X14000844 Disponible en: Discovery Service para UNAM.

60. Stevens, J., Breckenridge, C., y Wright, J. (2010). *Hayes' Handbook of Pesticide Toxicology*. doi: 10.1016/B978-0-12-374367-1.00097-5 Disponible en: Discovery Service para UNAM.
61. Taylor, M., Hunt, K., y Goodyear, K. (2002). Anthelmintic resistance detection methods. *Vet. Parasitol*, 103, 183-194. doi: 10.1016/S0304-4017(01)00604-5 Disponible en: Discovery Service para UNAM.
62. Unión ganadera regional de Jalisco. (2012). Criterios para la desparasitación interna de ovinos en el trópico. Recuperado de: [http://www.ugrj.org.mx/index2.php?option=com\\_content&do\\_pdf=1&id=380](http://www.ugrj.org.mx/index2.php?option=com_content&do_pdf=1&id=380)
63. Van Wyc, J., Cabaret, J., y Michael, L. (2004). Morphological identification of nematode larvae of small ruminants and cattle simplified. *Vet. Parasitol.*, 119, 277-306. doi: 10.1016/j.vetpar.2003.11.012 Disponible en: Discovery Service para UNAM.
64. Vlassoff, A. y McKenna, B. (1994). Nematode parasites of economic importance in sheep in New Zealand. *New Zealand Journal of Zoology*, 21,(1), 1-8, doi: 10.1080/03014223.1994.9517971 Disponible en: Discovery Service para UNAM.
65. Wood, I., Amaral, N., Bairden, K., Duncan, J., Kassai, T., Malone, J., Pankavich, J., Reinecke, R., Slocombe, O., Taylor, S., y Vercruysse. (1995). World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P.) second edition of guidelines for evaluating the efficacy of anthelmintics in ruminants (bovine, ovine, caprine). *Vet. Parasitol.*, 58 (3), 181-213. doi: 10.1016/0304-4017(95)00806-2 Disponible en: Discovery Service para UNAM.
66. Xóchihua, J., Medrano, W., Corona, J., Pablos, M., y Castillo, J. (2013). Potencial del orégano como alternativa natural para controlar *Haemonchus contortus* en ovinos de pelo. *Revista Latinoamericana de Recursos Naturales*, 9, (2) 150-154 Obtenido de: <https://www.itson.mx/publicaciones/r/rln/Documents/v9-n1-18-potencial-del-oregano-como-alternativa-natural-para-controlar-haemonchus-contortus-en-ovinos-de-pelo.pdf>