

EL CONTROL PROLONGADO DE LOS ANTIHELMINTICOS  
CONCEPTO, REALIDAD E IMPORTANCIA DE ESTA ACCION FRENTE A LOS  
PARASITOS INTERNOS DE BOVINOS Y OVINOS

G. M. Bulman<sup>1</sup>  
C. S. Eddi<sup>2</sup>  
J. Caracostantógolo<sup>2</sup>  
R. R. Ambrústolo<sup>3</sup>  
M. E. Morley<sup>2</sup>  
A. Noaco<sup>2</sup>  
J. Schapiro<sup>2</sup>

RESUMEN

Los autores actualizan el concepto de Control Prolongado, definiendo esta acción como el período de tiempo postratamiento medido en días en el cual la infección experimental o reinfección natural por larvas infectantes de nematodos gastrointestinales, es controlada a un nivel significativo por el antihelmíntico aplicado previamente al vacuno u ovino.

Con benzimidazoles e imidazotiazoles, este control fue medido solamente en horas, pero con las lactonas macrocíclicas, adquiere actualidad y representa períodos prolongados entre 7 y hasta 42 días, según el producto y el parásito. Se resumen los trabajos realizados con abamectina, ivermectina y moxidectin, aportando datos del Control Prolongado para cada uno frente a los diversos nematodos gastrointestinales y pulmonares de los bovinos y ovinos.

Finalmente se establece la importancia de valorar este factor de eficacia de los antihelmínticos, al planificar programas de control antiparasitario.

INTRODUCCION

Entre los más recientes avances en parasitología veterinaria, la particular acción de Control Prolongado (CP) -equivalente al "persistency of effect" en inglés- ha adquirido una creciente importancia al punto de modificar sustancialmente conceptos arraigados de tratamiento y manejo sanitario (Bulman, 1993).

---

1 American Cyanamid col., Latin America Group, Wayne, NG. USA  
2 Instituto de Patobiología, CICV, INTA (Castelar), Buenos Aires.  
3 Cyanamid de Argentina, S.A. Charcas 5051, (1425) Buenos Aires, Argentina.

Los diversos grupos o familias de drogas aniparasitarias poseen muy distintos períodos de CP, que estaría ligado a la velocidad de eliminación y al grado de degradación metabólica de la droga en el organismo del animal tratado. Así los benzimidazoles poseen, con ligeras variaciones, entre 48 y 72 horas de CP (Marriner y Bogan, 1981), mientras los imidazotiazoles (tetramisol y levamisol) tienen aproximadamente 4-6 horas, con un máximo de 24 horas, cuando ya son difícilmente detectados en sangre (Bogan et al, 1982). Con el desarrollo de las lactonas macrocíclicas, denominadas endectocidas por su acción frente a endo y ectoparásitos, se ingresó en una nueva era. En la década del 70, con la abamectina en Australia y luego a partir de 1982 con la ivermectina en Argentina y Uruguay, el CP se incrementó notablemente, estableciéndose períodos de protección muy por encima de todo lo conocido. Finalmente un nuevo integrante de las lactonas macrocíclicas, una milbemicina denominada moxidectin, en el mercado de Argentina, Uruguay, Chile y Brasil desde 1990, triplicó y hasta quintuplicó el Control Prolongado de las avermectinas (ivermectina y abamectina).

En las décadas del 70 y 80, se acostumbraba, erróneamente, acoplar este período de control de la reinfección por  $L_3$  al tiempo de prepatencia del respectivo nematodo. Como ejemplo, en el hipotético caso del CP de 7 días de una droga antihelmíntica frente a Ostertagia ostertagi, más los 21 días de prepatencia, se afirmaba que, la droga lograba un CP de 28 días. En realidad, se estaba señalando el tiempo postratamiento en el cual el vacuno mantenía un nivel cero o muy bajo (HPG) de huevos en la materia fecal. En la actualidad, la realidad tangible del CP obliga a ceñirse estrictamente al período postratamiento durante el cual la reinfección con  $L_3$  es ostensiblemente reducida.

#### ANTECEDENTES

Con referencia específica a los imidazotiazoles y benzimidazoles, la determinación del CP -por su reducido tiempo necesariamente medido en horas- se estudiaba en base a la reducción de los recuentos de huevos (HPG) en muestras tomadas a intervalos muy cortos. Los resultados sufrían ligeras variaciones inherentes a la droga, por su eficacia total, la carga parasitaria, el desafío larvario de la pastura o infección experimental y las especies involucradas.

Con la incorporación de las lactonas macrocíclicas, la metodología pudo cambiarse, protocolizándose un estudio tipo, con tratamiento de los distintos grupos a intervalos preinfección diferentes, en general múltiplos de siete (Armour et al, 1985; Duncan et al, 1991; Karbouef et al, 1992; Eddi et al, 1993).

#### CONTROL PROLONGADO DE LAS LACTONAS MACROCICLICAS

El CP de la ivermectina(1) fue estudiado por Armour et al (1985) en la Universidad de Glasgow, trabajando con grupos de 4 terneros en lotes separados, tratados previamente los días -14, -10, y -7, frente a un control no tratado. Armour et al emplearon terneros de 70 a 145 kg y los infectaron experimentalmente con 25.000  $L_3$  de Ostertagia ostertagi y Cooperia oncophora, respectivamente, y 1000 LB de Dictyocaulus viviparus, con necropsia el día +28. Establecieron el CP de la ivermectina en 14 días para D. viviparus y 7 días para O. ostertagi y C. oncophora, confirmando así resultados anteriores de Barth (1983) en Alemania, quien solamente informó de diferencias del CP frente a Cooperia, según la especie.

Con abamectina (2), los primeros estudios en Australia de Egerton et al (1979), trabajando con Haemonchus placei, Cooperia punctata y Oesophagostomum radiatum, indicaron un CP similar o inferior a la ivermectina. Muy recientemente Eagleson et al (1992) en Nueva Zelanda, en terneros de raza lechera con un peso entre 70 y 150 kg, determinaron entre 7 y hasta 10 días de CP frente a los mismos parásitos no observando actividad en el grupo tratado 14 días previos a la infección experimental.

El desarrollo del Moxidectin (3) mereció también estudios controlados para determinar su Control Prolongado. En la Universidad de Glasgow, Duncan et al (1991), lograron el 100 y el 99% de CP al día -28, frente a O. ostertagi y D. viviparus, respectivamente, y un CP ligeramente inferior a 7 días frente a C. oncophora, especie entre las Cooperia particularmente difícil de controlar por todos los endectocidas.

(1) IVOMEK, MSD Agvet. (2) AVOMEK (MSD Agvet. Australia) y DUOTIN (Argentina, MSD Agvet e Instituto Rosenbusch S.A.) (3) CYDECTIN, American Cyanamid Co.

emplearon también terneros livianos a los que infectaron con 50.000 L<sub>3</sub> de Ostertagia y C. oncophora, respectivamente, más 1.000 L<sub>3</sub> de D. viviparus.

Un segundo ensayo, con el mismo protocolo y diseño pero excluyendo Cooperia en la infección experimental, fue desarrollado por Kerbouef et al (1992) en el Instituto Nacional de Investigaciones Agrícolas (INRA), de Nouzilly (Francia). Obtuvieron excelente CP para Ostertagia y Dictyocaulus en Grupos tratados los días 42 y 55 previos a la infección experimental. En este ensayo los terneros fueron más pesados (media 173 kg), con buen estado general.

En 1992, Eddi et al, en el INTA, Castelar (Argentina), trabajaron en un nuevo ensayo con 36 terneros Holando Argentino, de cría artificial sin madre ("guachera"), libres de parásitos, de aproximadamente 2 a 5 meses de edad y con 60 y hasta 144 kg de peso. En grupos separados, fueron tratados los días -28, -21, -14, y -7, y juntos al Grupo control, infectados con aproximadamente 94.000 larvas (L<sub>3</sub>) de cultivo reciente, con la siguiente composición porcentual: Ostertagia ostertagi, 30% Cooperia sp. (C. oncophora, C. punctata y C. mcmasteri), 26%; Haemonchus sp., 16%; Trichostrongylus sp. (T. axei, y T. colubriformis), 10%; Oesophagostomum radiatum, 17% y Bunostomum sp., 1%. Lograron un significativo Control Prolongado de 28 días frente a Ostertagia ostertagi (Adultos y L<sub>4</sub>I), Haemonchus sp., Trichostrongylus colubriformis y Oesophagostomum radiatum (Adultos y L<sub>4</sub>), y un mínimo de 7 días frente a Trichostrongylus axei y Cooperia sp.

La información del Control Prolongado de las lactonas macrocíclicas frente a nematodos gastrointestinales de ovinos, es más reducida. No obstante, para el Moxidectin se señalan dos trabajos: Taylor et al (1993) en Irlanda, y Peter et al (1992) en Transvaal, Sudáfrica, determinando un mínimo de 35 días, frente a Haemonchus contortus, Teledorsagia (Ostertagia circumcincta, Gaigeria pachyscelis y Oesophagostomum columbianum). Gaigeria en Asia y Africa es considerado el anquilostoma más patógeno de los lanares.

#### DISCUSION

Ligeras variaciones en el Control Prolongado entre ensayos frente al mismo parásito con la misma droga, se deberían a distintas especies de un género (caso Cooperia) o a variaciones entre animales por el peso y cobertura de tejido graso.

Sin embargo, la diferencia en el Control Prolongado entre las ivermectinas y el moxidectin es consistentemente muy marcada, ya que en principio para dos de los nematodos importantes, Ostertagia y Dictyocaulus, se establecen entre 2 y 5 veces más CP a favor del Moxidectin. Ambos productos son lipofílicos, pero el moxidectin posee un coeficiente octinol/agua 1.650 veces superior, factor que se utiliza para indicar la mayor o menor solubilidad en los lípidos. Esta solubilidad en los lípidos en principio aseguraría una acción más prolongada en base a la lenta liberación de la droga. Asimismo, aunque ambas son lactonas macrocíclicas, la diferente estructura química originaría diferencias en la farmacocinética, biodisponibilidad y eficacia. En efecto, en ovinos el moxidectin mostró ser más activo que la ivermectina frente a cepas resistentes a esta última droga, de Haemonchus contortus, Ostertagia circumcincta y Trichostrongylus colubriformis, (Shoop et al, 1992); Kieran (1993).

#### IMPORTANCIA DEL CONTROL PROLONGADO

Los estudios a nivel de laboratorio sobre Control Prolongado obligan a replantear conceptos arraigados por el uso de drogas con reducido CP frente a la reinfección por larvas infectantes, al pastorear los animales en el período postratamiento (Burgin et al, 1993). Nuevos trabajos y resultados confirmarían que estos ensayos experimentales son perfectamente extrapolables a situaciones de campo.

Programas sanitarios tradicionales, limpieza de pasturas y el tratamiento de animales antes de ingresar sobre praderas "limpias", la oportunidad y frecuencia de tratamientos, el control de la relajación periparturienta de la inmunidad en vacas y vaquillonas como también en ovejas, el resurgimiento y necesaria actualización de olvidados conceptos de resistencia, renozados análisis de costo/beneficio y, en esencia, la elección final de drogas antihelmínticas, serán temas obligadamente analizados por el veterinario en aras del avance tecnológico en parasitología veterinaria y mejorar la eficiencia en producción animal.

#### SUMMARY

The authors state the concept of Prolonged Control, defining this action as the period of time post-treatment measured in days, in the natural infection or reinfection by infestive larvae of gastrointestinal nematodes is controlled at a significative level by the antihelmintic drug applied previously to sheep or cattle.

With benzimidazol and imidazotiasoles, this control was only measured in hours, but with the macrocyclic lactones, it acquires actuality and represents Prolonged Periods between 7 and up to 42 days, according to the product and nematode involved. The assays performed with abamectin, ivermectin and moxidectin, furnishing data from the Prolonged Control for each one respect to the different gastrointestinal or lung nematodes of sheep and cattle are summarized.

At the end the importance of evaluating this efficacy factor of the antihemintics, when planning programs of parasitic control is stated.

#### BIBLIOGRAFIA

- ARMOUR, J., BAIRDEN, K., BATTY, A.F., DAVISON, C.C. and ROSS, D.D. (1985). Vet. Record, 116:151-153.
- BARTH, D., (1983). Vet. Record, 113:300.
- BOGAN, J., MARRINER, S.E. and GALBRAITH, E.A. (1982). Research in Vet. Sci., 32:124.
- BULMAN, G.M. (1993). Boletín Técnico 4, Cyanamid de Argentina S.A.
- BUNGAN, J.L. and BAIRDEN, K. Report B1-UK-6-90, American Cyanamid Co/Univ. of Glasgow, (Scotland). (En prensa).
- EDMONSON, J.S., SCOTT, P.G. and GROSS, S.J. (1992). New Zealand Vet. Jnal., 40:21-23.
- EBEL, C., CARACOSTANTOGOLO, J., MARANGUNICH, L., BULMAN, G.M., MORLEY, M.E. and AMBRUSTOLO, R.R. (1993). Vet. Parasitology (En Prensa).
- EGERTON, J.R., OSTLIND, D.A., BLAIR, L.S., EARY, C.H., SUHAYDA, D., CIFELLI, S., RIEK, R.L. and CAMPBELL, W.C. (1979). Antimicrobial Agents & Chemotherapy 15:372.
- KEBROUEF, D., and HUBERT, J.P. (1991). report B1-FR-22-92, American Cyanamid Co/INRA Nouzilly (France). (En prensa).
- KIERAN, P.J., (1993). Proceedings Austr. Sheep Vet. Soc. Conf.
- MARRINER, S.E., and BOGAN, J.A. (1981). Am. Jnal. of Vet. Research, 42:1146.

PETER, R.J., BOELEMA, E., GROVE, J.T. and van WYK, J.A. (1992). American Cyanamid Co. (archivo, para publicación).

SHOOP, W.L., HAINES, H.W., MICHAEL, B.F. and EARY, C.H. (1992). Abstract, Proceed. Austr. Soc. of Parasitologists.

TAYLOR, S.M., EDGAR, H. and KENNY, J. (1992). Abstract, Third Intl. Sheep Congress.