

COMUNICACIÓN CORTA

Pequeños estróngilos de los equinos.

Eficacia clínica y periodo de reaparición de huevos luego del tratamiento con moxidectina y pirantel

Anziani OS^{1,2*}, Cooper LG², Cerutti J², Fassola L², Torrents J³, Masnyj F², Caffè G²

¹ Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria, EEA Rafaela, Argentina

² Universidad Católica de Córdoba, Argentina

³ Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional del Litoral, Argentina

* Correspondencia: Oscar S. Anziani, INTA EEA Rafaela, CC 22, CP 2300 Rafaela, Santa Fe, Argentina.
E-mail: anziani.oscar@inta.gob.ar

Recibido: 17 Julio 2017. Aceptado: 27 Octubre 2017. Disponible en línea: 3 Noviembre 2017
Editor: P. Beldomenico

RESUMEN. El control de los pequeños estróngilos de los equinos (grupo *Ciatostoma*) se basa casi exclusivamente en la aplicación de antihelmínticos. En nuestro país, el desarrollo de resistencia generalizada a los benzimidazoles, está limitando las alternativas químicas disponibles a las lactonas macrocíclicas (ivermectina y moxidectina) y al pirantel, consideradas como drogas de larga y corta acción respectivamente. La información actualizada sobre la actividad de estas drogas en el campo es crítica para determinar su eficacia y detectar el desarrollo de fenómenos de resistencia a los antihelmínticos. En los equinos el período de reaparición de huevos (PRH) luego del tratamiento es considerado como un indicador temprano de la presencia de resistencia. En el presente trabajo se evaluó la eficacia clínica y el PRH luego de tratamientos con moxidectina y pirantel en equinos adultos de cinco establecimientos de las provincias de Santa Fe y Córdoba naturalmente parasitados por pequeños estróngilos. La eficacia clínica determinada al día 15 pos tratamiento utilizando un test de reducción en el conteo de huevos, osciló entre el 99,8 y el 100% para la moxidectina y entre el 98,9 y el 98,8% para el pirantel. Por su parte en el presente estudio el PRH fue de al menos 100 días para la moxidectina y de 35 días para el pirantel. Estos resultados indican que ambas drogas se muestran activas para el control de estos nematodos y que las poblaciones estudiadas (alguna de ellas resistentes a benzimidazoles) permanecen actualmente susceptibles a la moxidectina así como al pirantel. Esta última droga es de uso limitado en nuestro país, pero su inclusión en los programas de control contra los pequeños estróngilos podría reducir la dependencia y la presión de selección sobre las lactonas macrocíclicas y contribuir a mantener la vida útil de las mismas.

SUMMARY. Small strongyles in horses. Clinical efficacy and egg reappearance period after moxidectin and pyrantel treatment. The control of the small strongyles (*Ciathostoma* group) in horses is based on the application of anthelmintics. In our country, the development of generalized resistance to benzimidazoles is limiting the chemical alternatives available to macrocyclic lactones (ivermectin and moxidectin) and to pyrantel, considered as long-acting and short-acting drugs respectively. Updated information on the activity of these drugs in the field, is critical for determining its efficacy and detecting the development of anthelmintic resistance. In these horse nematodes the period of egg reappearance (ERP) after treatment is considered as an early indicator of the presence of resistance. The present study evaluated the clinical efficacy and ERP after moxidectin and pyrantel treatments in adult horses naturally parasitized by small strongyles from five farms from Santa Fe and Córdoba provinces. Clinical efficacy determined at day 14 or 15 post treatment using a test of reduction in the egg count ranged from 98.9 to 98.8% for the pyrantel and 99.8 to 100% for moxidectin. The ERP was at least 100 days for moxidectin and 35 days for the pyrantel. These results indicate that both drugs are active for the control of these nematodes and that the populations studied (some of them resistant to benzimidazoles) remain currently susceptible to moxidectin as well as to pyrantel. This last drug is of limited use in Argentina, but its inclusion in the control programs against the small strongyles could reduce the dependence and the selection pressure on the macrocyclic lactones and contribute to maintain the useful life of the same ones.

Palabras clave: pequeños estróngilos, equinos, moxidectina, pirantel

Key words: small strongyles, horses, moxidectin, pyrantel

Introducción

Los pequeños estróngilos (grupo *Ciathostoma* o *Trichonema*) son un grupo numeroso de nematodos no migratorios que pertenecen a 14 géneros reconocidos en los equinos y con más de 40 especies (Liechtenfels et al., 2008) que se localizan como adultos en ciego y colon y alcanzan los 2,5 cm de longitud. Actualmente y en todo el mundo, son considerados los parásitos equinos de mayor prevalencia y prácticamente todos los caballos en pastoreo adquieren esta parasitosis (Brady y Nichols, 2009; Nielsen et al., 2013; Scott et al., 2015). En nuestro país por ejemplo, los análisis coproparasitológicos equinos muestran que más del 98% de los huevos observados en equinos mayores de dos años pertenecen a los pequeños estróngilos (Anziani y Arduso, 2017). Muchas de las especies que componen el grupo no desarrollan inmunidad y por lo tanto son comunes en todas las categorías de equinos (von Samson-Himmelstjerna, 2012). A diferencia de los grandes estróngilos, no realizan migraciones extra-intestinales y las larvas permanecen enquistadas en la mucosa y submucosa del intestino grueso para luego emerger, madurar y reproducirse cerrando de este modo el ciclo de vida. En general, los adultos son de patogenicidad moderada a leve pero un severo síndrome clínico denominado ciatostomiasis larval puede ocurrir cuando existe una masiva y sincronizada reactivación de las larvas enquistadas o inhibidas lo que produce inflamación y severas alteraciones de la mucosa con diarreas profusas y a veces fatales (Murphy y Love, 1997; Love et al., 1999). Actualmente el control de estos nematodos se basa casi exclusivamente en la aplicación de antihelmínticos, pero el desarrollo de resistencia generalizada a los bencimidazoles (Anziani y Catanzaritti, 2005; Cerutti et al., 2012) ha limitado el espectro de drogas registradas y disponibles para su control a las lactonas macrocíclicas (ivermectina y moxidectina) y al pirantel. En este contexto, información actualizada sobre la actividad de estas drogas en el campo es crítica para mantener la eficacia de estas alternativas de control y detectar en forma temprana el desarrollo en la población parasitaria de fenómenos de resistencia a los antihelmínticos (RA). El método más difundido en el mundo para determinar la eficacia de todos los tipos de antihelmínticos bajo condiciones de campo es un test in vivo conocido como test de reducción en el conteo de huevos (TRCH) el cual compara el número de huevos por gramo de heces (hpg) antes y después del tratamiento. Por su parte, en los equinos el período de reaparición de huevos (PRH) luego del tratamiento, es considerado como un alerta temprano al desarrollo de RA. En la Argentina, Anziani y Arduso (2017) informaron recientemente sobre el PRH de los pequeños estróngilos en equinos de nuestro país tratados con ivermectina, el antihelmíntico más utilizado en esta especie. El objetivo del presente trabajo es extender y actualizar la información sobre la eficacia y el PRH de los otros dos antihelmínticos registrados en nuestro país para el control de nematodos de la especie equina

(moxidectina y pirantel) y sobre los cuales no existen aún antecedentes de RA en nuestro país.

Materiales y métodos

Establecimientos y animales experimentales

Los estudios se desarrollaron durante mayo a diciembre del 2016 en cinco establecimientos (tres localizados en la provincia de Córdoba y dos en la de Santa Fe). Los animales pertenecían a biotipos deportivos (polo), trabajo (criollos) y yeguas mestizas utilizadas habitualmente como receptoras en transferencia embrionaria. El total de equinos utilizados fue de 62 animales mayores a cuatro años de edad (42 hembras y 20 machos castrados) y el criterio para ser incluidos en el estudio fue contar en el día - 2 o -1 de la experiencia con un hpg igual o superior a 200.

Tratamientos

Los animales fueron asignados a seis grupos de seis a 12 animales cada uno, y tres de estos grupos (n=30) tratados en el día 0 de la experiencia en forma oral con 7 mg / kg de pirantel ("Paronthel", Fundación), mientras que los tres grupos restantes (n=32 animales) recibieron por la misma vía una combinación nematodocida conteniendo 0,400 mg / kg de moxidectina y 10 mg / kg de oxfendazole ("Trimox plus", Over). Para establecer el peso de los equinos experimentales, en dos de los grupos tratados se utilizaron balanzas pertenecientes a los establecimientos y en los cuatro grupos restantes el peso se estimó en función de la longitud y el perímetro torácico de cada animal (Carol & Huntington, 1988). En este último caso, a los fines del tratamiento y para evitar cualquier posibilidad de subdosificación se adicionó 15 % al peso estimado.

Toma de muestras y técnicas copro-parasitológicas

Las muestras de materia fecal se obtuvieron por masaje rectal o recogiendo las mismas directamente del suelo en los casos en que se observó defecar en forma espontánea a los animales experimentales. El hpg se determinó utilizando la técnica de Mc Master modificada (detección mínima = 10 hpg) y alícuotas de las mismas muestras de materia fecal fueron utilizadas para cultivos copro-parasitológicos mantenidos en incubadoras a 22-25°C por 14 días. Las larvas obtenidas fueron recuperadas a través de un aparato de Baermann y clasificadas de acuerdo a Russell (1948).

Determinaciones de eficacia y período de reaparición de huevos con cada droga

Para determinar la eficacia clínica de cada droga luego de los tratamientos, se utilizó el TRCH siguiendo el protocolo recomendado por la World Association for

the Advancement of Veterinary Parasitology (Duncan et al, 1988), empleando la siguiente fórmula: $TRCH = 100 \times (1 - T2/T1)$ en donde T2 y T1 representan el promedio del hpg observado durante el post y pre tratamiento respectivamente y considerando como eficacia a valores del TRCH > a 95% y 90% para las lactonas macrocíclicas y el pirantel respectivamente (Nielsen et al., 2013). Luego del tratamiento el PRH depende de la droga aplicada y para el presente estudio se estableció como PRH a la semana post tratamiento en la cual se observaron valores del TRCH < al 90% (moxidectina) y al 80% (pirantel).

Resultados y discusión

El promedio del hpg al momento del tratamiento en todos los animales experimentales fue de 920,33 (rango 320-2.170). Los cultivos pre-tratamiento indicaron que entre el 98 % y el 100 % de las larvas observadas en los seis grupos de equinos pertenecían a pequeños estróngilos. La totalidad de las obtenidas luego de los tratamientos (al determinarse el PRH) se clasificaron como pequeños estróngilos. En el TRCH la eficacia del pirantel a los 14/15 días post tratamiento osciló entre el 96.9 y el 98.8% y el PRH fue de 5 semanas (Tabla 1). De acuerdo al conocimiento de los autores del presente trabajo, no existe en nuestro país información publicada sobre la actividad de esta droga en el control de pequeños estróngilos equinos ni sobre el PRH de la misma. Los porcentajes de eficacia aquí informados y el PRH se encuentran en línea con trabajos previos publicados en otros países como por ejemplo Suecia, Francia, Inglaterra, Estados Unidos o Italia (Lind et al., 2007; Traversa et al., 2012; Lester et al., 2013; Nielsen et al., 2013; Gokubuluta et al., 2014).

La administración oral de la combinación de moxidectina + oxfendazole resultó en eficacias que oscilaron entre el 99.5 y el 100% a los 14/15 días post tratamientos (Tabla 1). Una alta eficacia de la moxidectina

ha sido también informada en nuestro país por Tolosa et al. (1997) para el control de pequeños estróngilos pero según nuestros conocimientos, no existían antecedentes documentados en la Argentina sobre el PRH con esta droga. En el presente estudio la combinación antihelmíntica moxidectina y oxfendazole se administró en establecimientos con antecedentes documentados de resistencia a los bencimidazoles (Cerutti et al., 2012; Anziani et al., 2016; Arduso et al, 2016) y el PRH fue al menos de 15 semanas, momento en que se consideró finalizada la experiencia. Es altamente probable que este PRH observado sea debido exclusivamente a la moxidectina ya que la información disponible indica que este período para el oxfendazole, no supera las 6 semanas frente a cepas susceptibles al bencimidazoles (Nielsen et al., 2013). Se desconoce la posibilidad de efectos sinérgicos en la combinación de antihelmínticos sobre los nematodos que parasitan a los equinos pero en bovinos parasitados por *Haemonchus* spp y *Cooperia* spp ha sido recientemente demostrada la ausencia de estos efectos farmacocinéticos cuando se combinan lactonas y bencimidazoles como la ivermectina con el ricobendazol (Canton et al., 2016). Así mismo, en el presente estudio el PRH concuerda con información previa publicada en países como Australia, Estados Unidos o Inglaterra (Rolfe et al., 1998; Nielsen et al., 2013; Tzelos et al., 2017) los cuales han indicado (con la misma metodología del presente informe) períodos de 12 a 16 semanas para esta droga.

En un estudio reciente llevado a cabo en cinco establecimientos de Santa Fe y Córdoba con otra lactona macrocíclica como la ivermectina (la droga antihelmíntica de mayor uso en equinos de la Argentina), Anziani y Arduso (2017) informaron una eficacia del 100% en el TRCH a las dos semanas post tratamiento y un PRH de aproximadamente siete semanas.

Los autores concluyeron que luego de más de 35 años de uso, la ivermectina mantiene una eficacia muy alta para el control de pequeños estróngilos y una situación similar se observó en nuestra experiencia con la moxidectina introducida como antiparasitario equino hace aproximadamente dos décadas (Bulman, 2013).

Tabla 1. Eficacia comparativa en el Test de Reducción en el Conteo de huevos luego de la administración oral de una combinación de moxidectina + oxfendazole o de pirantel en seis grupos de equinos y período de reaparición de huevos en cada grupo (cut off :< 95 y 80% para moxidectina y pirantel respectivamente). Observaciones hasta semana 15 post tratamiento.

Tratamiento	Semanas post tratamiento													
	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Mox + Oxf (n= 9)	99,8	100	99,5	99,6	100	100	100	99	100	99,3	100	98,9	100	97,3
Mox + Oxf (n= 12)	100	99,7	100	100	100	98,2	99,5	98,7	99	100	98,6	99,4	96,7	96,3
Mox + Oxf (n= 10)	99,9	100	100	100	100	98,6	98,2	100	100	100	97,9	99,2	96,5	98,1
Pirantel (n= 12)	96,9	91,1	82,9	79,7	--									
Pirantel (n= 8)	98,1	83,9	80,3	77,8	--									
Pirantel (n= 10)	98,8	89,9	89,6	80,1	77,9	--								

En la Figura 1 se presentan comparativamente nuestros resultados utilizando pirantel (7 mg/kg) y moxidectina (0.400 mg / kg), con el previamente informado por Anziani y Arduso (2017) empleando ivermectina (0.200 mg /kg).

En resumen, la resistencia generalizada de los pequeños estróngilos a los bencimidazoles en nuestro país ha limitado el control de estos parásitos a dos miembros de las lactonas macrocíclicas (ivermectina y moxidectina) y al pirantel. Los resultados del presente estudio indican que las drogas evaluadas (moxidectina y pirantel) se muestran activas para el control de estos nematodos y que de acuerdo al PRH (indicador temprano de R.A.) las poblaciones estudiadas (alguna de ellas resistentes a bencimidazoles) permanecen actualmente susceptibles a las lactonas así como al pirantel. Esta última droga es de uso poco frecuente en nuestro país, pero su inclusión en los programas de control contra los pequeños estróngilos podría reducir la dependencia y la presión de selección sobre las lactonas macrocíclicas y contribuir a mantener la vida útil de las mismas.

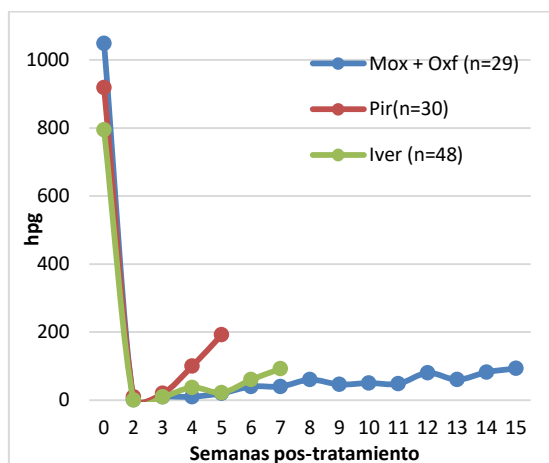


Figura 1: Test de Reducción en el Conteo de Huevos (TRCH) y periodo de reaparición de huevos luego del tratamiento con pirantel (TRH \leq 80%) y moxidectina (TRCH \leq 90%). Comparación con ivermectina (TRCH \leq 90%) bajo condiciones similares (Anziani y Arduso, 2017).

Agradecimientos

Agradecimientos: a la Secretaría de Investigación de la Universidad Católica de Córdoba y a la Asociación Cooperadora de la EEA INTA Rafaela por la financiación del presente trabajo.

Bibliografía

Anziani OS, Catanzaritti H. 2005. Resistencia a los bencimidazoles en nematodos de los equinos en Santa Fe, Argentina. *Vet Arg.* 218: 571-578.

Anziani OS, Muchiut S, Cooper L, Cerutti J. 2016. Small strongyles (cyathostomes) and benzimidazoles. Persistence of status of resistance after nine years without the use of these drugs and efficacy of ivermectin about this parasite population. *J. Equine Vet. Sci.* 39: 52-53.

Anziani O, Arduso G. 2017. Resistencia a los antihelmínticos en nematodos intestinales que parasitan a los equinos en la Argentina. *RIA.* 43 (1).

Arduso G, Cerutti J, Caffè G, Cooper L, Pirani L, Anziani O. 2016. Anthelmintic resistance in equine nematodes in Argentina. *J. Equine Vet. Sci.* 39: 52-53.

Brady H, Nichols W. 2009. Drug resistance in equine parasites: an emerging global problem. *J. Equine Vet. Sci.* 29: 285-295.

Bulman M. 2013. Desarrollo de la Ivermectina en Argentina y países vecinos: el antiparasitario completo que hizo huella y marcó una era. Parte II: 1992- 2011. *Vet Arg.* 30 (301).

Canton C, Ceballos L, Fiel C, Moreno L, Yagüez PD, Bernat G, Lanusse C, Álvarez L. 2016. Resistant nematodes in cattle: pharmaco-therapeutic assessment of the ivermectin-ricobendazole combination. *Vet. Parasitol.* 234: 40-48.

Carroll CL, Huntington PJ. 1988. Body condition scoring and weight estimation of horses. *Equine Vet. J.* 20:41-45.

Cerutti J, Cooper L, Caffè G, Cervilla N, Muchiut S, Anziani OS. 2012. Resistencia de los pequeños estrongilidos (grupo Ciatostoma) a los bencimidazoles en equinos del área central de la Argentina. *Rev. InVet* 14: 41-46.

Duncan J, Abbott E, Arundel J, Eysker M, Klei TR, Krecek RC, Lyons ET, Reinemeyer C, Slocombe J. 2002. World association for the advancement of veterinary parasitology (WAAVP): second edition of guidelines for evaluating the efficacy of equine anthelmintics. *Vet. Parasitol.* 103:1-18.

Gokubuluta C, Aksitb A, Smaldonec G, Marianid U, Veneziano V. 2014. Plasma pharmacokinetics, faecal excretion and efficacy of pyrantel pamoate paste and granule formulations following per os administration in donkeys naturally infected with intestinal strongylidae. *Vet. Parasitol.* 205: 186-192.

Lester HE, Spantonb J, Stratfordf CH, Bartleya DJ, Morganc ER, Hodgkinsond JE, Coumbee K, Maire T, Swane B, Lemone G, Cooksonf R, Matthews a JB. 2013. Anthelmintic efficacy against cyathostomins in horses in Southern England. *Vet. Parasitol.* 197: 189-196.

Lichtenfels JR, Kharchenko VA, Dvojnogs GM. 2008. Illustrated identification keys to strongylid parasites (strongylidae: Nematoda) of horses, zebras and asses (Equidae). *Vet. Parasitol.* 156:4-161.

Lind EO, Kuzmina T, Uggl a, Waller PJ, Hoglund J. 2007. A field study on the effect of some anthelmintics on cyathostomins of horses in Sweden. *Vet. Res. Commun.* 31: 53-65.

Love S, Murphy D, Mellor D. 1999. Pathogenicity of cyathostome infection. *Vet. Parasitol.* 85: 113-121.

Murphy D, Love S. 1997. The pathogenic effects of experimental cyathostome infections in ponies. *Vet. Parasitol.* 70: 99-110.

Nielsen MK, Mittel L, Grice A, Erskine M, Graves E, Vaala W, Tully R, French D, Bowman R, Kaplan R. 2013. AAEP Parasite Control Guidelines. Online at www.aaep.org on 3/24/2013 American Association of Equine Practitioners.

Rolfe PF, Dawson KL, Holm-Martin M. 1998. Efficacy of moxidectin and other anthelmintics against small strongyles in horses. *Aust. Vet. J.* 76: 332-334.

Russell AF. 1948. The development of helminthiasis in Thoroughbred foals. *J. Comp. Path. Therap.* 58: 107-127.

Scott I, Bishop RM, Pomroy WE. 2015. Anthelmintic resistance in equine helminth parasites – a growing issue for horse owners and veterinarians in New Zealand? *N. Z. Vet. J.* 63: 188-198.

Tolosa JS, Sánchez J, Tiranti K, Martínez M, Vázquez M, Chiaretta A, Ferraris G, Espinosa D, Muñoz Cobeñas ME, Bulman GM y Ambrústolo RR .1997. Eficacia comparativa del Moxidectin gel e Ivermectina pasta oral contra nematodos gastrointestinales y miasis gástrica en equinos en Argentina. IV^º Jornadas Científico-Técnicas de la Facultad de Agronomía y Veterinaria, Univ. Nacional de Río Cuarto, UNRC (Río Cuarto, Córdoba), Argentina. Resúmenes, pp 449-507.

Traversa D, Castagna G, Von Samson-Himmelstjerna G, Meloni S, Bartolini R, Geurden T, Pearce MC, Woringer E, Besognet B, Milillo P, D'espois M. 2012. Efficacy of major anthelmintics against horse cyathostomins in France. *Vet. Parasitol.* 188: 294-300.

Tzelos T, Barbeito JSG, Nielsen MK, Morgan ER, Hodgkinson JE, Matthews JB. 2017. Strongyle egg reappearance period after moxidectin treatment and its relationship with management factors in UK equine populations. *Vet. Parasitol.* 237: 70-76.

von Samson-Himmelstjerna G. 2012. Anthelmintic resistance in equine parasites-detection, potential clinical relevance and implications for control. *Vet. Parasitol.* 185:2-8.
