

# Persistencia de la eficacia de dos lactonas macrocíclicas contra infestaciones naturales de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* en bovinos del trópico mexicano

## Persistent efficacy of two macrocyclic lactones against natural *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* infestations in cattle in the Mexican tropics

Ronnie de Jesús Arieta-Román<sup>a</sup>, Roger Iván Rodríguez-Vivas<sup>a</sup>, José Alberto Rosado-Aguilar<sup>a</sup>, Genny Trinidad Ramírez-Cruz<sup>a</sup>, Gertrudis Basto-Estrella<sup>a</sup>

### RESUMEN

Se evaluó la persistencia de la eficacia de ivermectina-3.15% (IVM-3.15%) y moxidectina-10% (MOX-10%) contra infestaciones naturales de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* en bovinos del trópico mexicano. Para ello se utilizaron 33 bovinos hembras que fueron distribuidos en tres grupos (n=11) recibiendo los siguientes tratamientos: a) IVM-3.15% (0.63 mg/kg de peso vivo por vía subcutánea; b) MOX-10% (1 mg/kg de peso vivo por vía subcutánea); c) grupo testigo. El número de garrapatas adultas fue determinado los días 0, 3, 7, 14, 35, 56, 63, 70, 77, 84, 91 y 98 postratamiento (PT). La IVM-3.15% y MOX-10% presentaron persistencia de eficacias similares ( $P > 0.05$ ) de 95.0 y 99.9 % respectivamente al día 56 PT. Sin embargo, la MOX-10% presentó mayor persistencia de la eficacia que la IVM-3.15% (96 vs 66.2 %,  $P < 0.01$ ) al día 70 PT. Se concluye que la prolongada persistencia de la eficacia de IVM-3.15% y MOX-10% vía subcutánea para el control de poblaciones de *R. (B.) microplus* demuestra la factibilidad de estas lactonas macrocíclicas como alternativa de control de garrapatas en bovinos del trópico mexicano. Se demostró que la moxidectina presenta mayor persistencia de la eficacia que la ivermectina.

**PALABRAS CLAVE:** Moxidectina; Ivermectina; Persistencia, Eficacia, *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*.

### ABSTRACT

The persistent efficacy of 3.15% ivermectin (3.15% IVM) and 10% moxidectin (10% MOX) against natural *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* infestations in cattle in the Mexican tropics was evaluated. Thirty three (33) female cattle were distributed among three treatment groups (n=11), a) 3.15% IVM (0.63 mg/kg body weight subcutaneously; b) 10% MOX (1 mg/kg body weight, subcutaneously; c) non-treated controls. Numbers of adult ticks were determined on d 0, 3, 7, 14, 35, 56, 63, 70, 77, 84, 91, and 98 post-treatment (PT). On d 56, 3.15% IVM and 10% MOX showed similar ( $P > 0.05$ ) persistent efficacy rates: 95.0 and 99.9 %, respectively. Nevertheless, on d 70 PT 10% MOX had higher persistent efficacy than 3.15% IVM (96 vs 66.2 %,  $P < 0.01$ ). It was concluded that the extended persistent efficacy of both 3.15% IVM and 10% MOX given subcutaneously for the control of *R. (B.) microplus* populations shows that these macrocyclic lactones can be an alternative for the control of cattle ticks in the Mexican tropics. Persistent efficacy of moxidectin was higher than that of ivermectin.

**KEY WORDS:** Moxidectin; Ivermectin; Persistent efficacy, *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*.

En los países tropicales y subtropicales, uno de los principales problemas económicos en la ganadería bovina son las garrapatas y las enfermedades que éstas transmiten<sup>(1)</sup>. La estrategia más utilizada para

In tropical and subtropical countries, ticks and tick-vectored diseases cause major economic problems in cattle<sup>(1)</sup>. The most popular strategy for the control of *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* is

Recibido el 17 de marzo de 2009. Aceptado para su publicación el 15 de julio de 2009.

<sup>a</sup> Departamento de Parasitología. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Autónoma de Yucatán. Km. 15.5 carretera Mérida-Xmatkuil.. 97100. Mérida, Yucatán, México. Tel. +52-999-9423200 rvivas@tunku.uady.mx. Correspondencia al segundo autor.

el control de la garrapata *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* consiste en la aplicación de ixodicidas; sin embargo, su uso continuo e irracional ha favorecido la selección de individuos resistentes. En el sureste mexicano la resistencia de estas garrapatas a los ixodicidas se encuentra ampliamente difundida, reportándose poblaciones de garrapatas resistentes a organoclorados, organofosforados, piretroides y amidinas<sup>(2,3,4)</sup>.

Una alternativa para el control de garrapatas es el uso de lactonas macrocíclicas (LM), ya que son endectocidas que por sus características han sido eficientes en el control de endo y ectoparásitos<sup>(5,6)</sup>. Las avermectinas y milbemicinas son activas para el control de nematodos y artrópodos en dosis bajas en la mayoría de los animales domésticos<sup>(7)</sup>; se absorben por todas las vías debido a su alta liposolubilidad y se distribuyen ampliamente en los tejidos, tales como la luz intestinal, grasa y piel<sup>(7,8)</sup>. Debido a estas características, se han realizado estudios para evaluar su eficacia (respuesta terapéutica producida por un producto en contra de un ectoparásito<sup>(9)</sup>) y la persistencia de la eficacia (permanencia de la actividad terapéutica de un producto medida en días o semanas después del día de tratamiento<sup>(9)</sup>) para el control de garrapatas. Davey *et al.*<sup>(10)</sup> reportan que la ivermectina (IVM) y moxidectina (MOX) a la misma dosis (0.2 mg/kg pv) por vía subcutánea, tienen una eficacia de 94.8 y 91.1 % respectivamente en la reducción de hembras que alcanzan la repleción. Aguilar-Tipacamú y Rodríguez-Vivas<sup>(11)</sup> determinaron que la MOX (0.2 mg/kg pv) tiene una persistencia de la eficacia de 95.1 % a los 28 días postratamiento (PT) contra larvas y adultas de *R. (B.) microplus*.

Recientemente se dispone de dos nuevas presentaciones de estas LM consideradas de larga acción, MOX-10% (1 mg/kg pv) e IVM-3.15% (0.63 mg/kg pv) aplicadas de forma subcutánea<sup>(12)</sup>. En condiciones de campo, la eficacia de estas lactonas para el control de garrapatas no han sido probadas en el trópico mexicano. Por tal motivo, el objetivo del presente estudio fue evaluar la persistencia de la eficacia de IVM-3.15% y MOX-10% administradas por vía subcutánea contra infestaciones naturales de *R. (B.) microplus*

the use of ixodicides. Nevertheless, the continued, irrational use of these drugs has resulted in the selection of resistant ticks. In Southeast Mexico, the resistance of *R. (B.) microplus* to ixodicides is broadly distributed. Tick populations resistant to organochlorinate and organophosphate compounds, pyrethroids and amidines have been reported<sup>(2,3,4)</sup>.

One alternative for the control of ticks is the use of endectocidal macrocyclic lactones (ML), which due to their traits have been efficient in the control of endo and ectoparasites<sup>(5,6)</sup>. Low doses of avermectins and milbemicins are active in the control of nematodes and arthropods in most domestic species<sup>(7)</sup>. Due to their high fat solubility, these drugs are absorbed by all administration routes, then broadly distributed among bodily tissues including the intestinal lumen, fat and skin<sup>(7,8)</sup>. Due to these characteristics, studies have been performed to evaluate their efficacy (therapeutic response of a drug against an ectoparasite<sup>(9)</sup>) and persistent efficacy (permanence of the therapeutic activity of a drug in terms of days/weeks after day of treatment<sup>(9)</sup>) in the control of ticks. Davey *et al.*<sup>(10)</sup> reported that one same subcutaneous (SC) dose (0.2 mg/kg of body weight [bw]) of either ivermectin (IVM) or moxidectin (MOX) had efficacy rates of 94.8 and 91.1 %, respectively, in the reduction of engorged female ticks. Aguilar-Tipacamú and Rodríguez-Vivas<sup>(11)</sup> determined that MOX (0.2 mg/kg bw) had an persistent efficacy of 95.1 % at 28 d post-treatment (PT) against larval and adult forms of *R. (B.) microplus*.

Recently, two new, long action forms of these two ML have been launched, i.e., 10 % MOX (1 mg/kg bw) and 10% MOX (0.63 mg/kg bw) for SC administration<sup>(12)</sup>. The efficacy of these ML has not been tested in the Mexican tropics against ticks under field conditions. Therefore, the purpose of this study was to evaluate the persistent efficacy of 3.15% IVM and 10% MOX given SC against natural infestations with *R. (B.) microplus* resistant to pyrethroids and organophosphates in cattle, in the Mexican tropics.

The study was undertaken in “San Carlos” ranch, Tizimin municipality, State of Yucatan, Mexico.

resistentes a piretroides y organofosforados en bovinos del trópico Mexicano.

El estudio se llevó a cabo en el rancho "San Carlos" localizado en el municipio de Tizimín, situado en un área enzoótica de garrapatas *R. (B.) microplus*, al oriente del estado de Yucatán, México. El municipio de Tizimín se localiza a 19°30' y 21°35' N, 87°30' y 90°24' O. El clima es tropical subhúmedo con lluvias en verano; la temperatura máxima varía de 35 a 40 °C y la media es de 26.6 °C. La humedad relativa varía de 65 a 100 % (media 80 %) y la precipitación anual es de 1,290 mm<sup>(13)</sup>. En un estudio previo se encontró que la población de *R. (B.) microplus* existente en el rancho era resistente a organofosforados (coumafós, diazinón, clorfenvinfos) y piretroides (deltametrina, flumetrina, cipermetrina) mediante la prueba de paquetes de larvas usando dosis discriminantes<sup>(2)</sup>.

El rancho cuenta con una población de 469 bovinos, de los cuales se utilizaron para el estudio 33 bovinos hembras cruzas de *Bos taurus* x *Bos indicus*, los cuales fueron bañados por inmersión con amitraz 125 g/l (Bombard<sup>®</sup>, Fort Dodge Animal Health) 45 días antes del inicio del experimento. Las edades de los animales fluctuaban entre los 11 a 14 meses de edad con un peso promedio de 225 kg. Los bovinos fueron pesados en una báscula con capacidad para 1,000 Kg y se contó el número de garrapatas adultas (4.5 a 8.0 mm) siguiendo la técnica descrita por Wharton y Utech<sup>(14)</sup>.

Con la intención de formar los tres grupos de trabajo, los 33 animales fueron muestreados los días -3, -2 y -1, para determinar el número de garrapatas adultas y peso vivo de cada animal. Posteriormente se formaron los tres grupos homogéneos de 11 animales con base en los criterios mencionados. Para evaluar la eficacia de productos químicos contra garrapatas la Asociación Mundial para el Avance de la Parasitología Veterinaria sugiere utilizar como mínimo seis animales por grupo para demostrar diferencias estadísticas<sup>(15)</sup>. Los animales de cada grupo se identificaron con aretes de distintos colores y recibieron los siguientes tratamientos:

This is an area enzootic for *R. (B.) microplus*. Tizimin is located in eastern Yucatan, at 19°30' and 21°35' N; 87°30' and 90°24' W. The weather is sub-humid tropical, with summer rains. Maximum temperature is 35 to 40 °C (mean 26.6 °C). Relative humidity ranges 65 to 100 % (mean 80 %), and yearly rainfall is 1,290 mm<sup>(13)</sup>. A previous study using larval packages subjected to discriminating doses<sup>(2)</sup> had shown that the *R. (B.) microplus* population in the ranch was resistant to organophosphates (coumafós, diazinón, chlorfenvinfos) and pyrethroids (deltamethrin, flumethrin, cypermethrin).

Total population in the ranch is 469 heads. Thirty three (33) females of these *Bos taurus* x *Bos indicus* cattle were used in the study. Animals were subjected to an amitraz (125 g/L) dip bath (Bombard<sup>®</sup>, Fort Dodge Animal Health) 45 d prior to experiment start. The age of these animals ranged from 11 to 14 mo, and their average bw was 225 kg, as determined using a 1,000-kg scale. The number of adult ticks (4.5 to 8.0 mm in size) was counted using the technique described by Wharton and Utech<sup>(14)</sup>.

For grouping purposes, all 33 animals were sampled on d -3, -2, and -1, in order to determine the number of adult ticks and individual body weights. Homogeneous treatment groups were then formed (n = 11 each), based on these criteria. In order to evaluate the efficacy of drugs against ticks, the World Association for the Advance of Veterinary Parasitology suggests using a minimum of six animals per group, so that statistically-significant differences can be evident<sup>(15)</sup>. Animals in each group were identified using different color ear tags then subjected to the following treatments:

a) 3.15% IVM (Ivomec Gold<sup>®</sup>, Merial, Mexico), SC, at the dose rate of 0.63 mg/kg bw (1 ml per 50 kg/bw). At experiment start, the number of adult ticks was 140.5 ± 102.4, and the average bw was 223.6 ± 17.0 kg.

b) 10% MOX (Cydectin Onyx<sup>®</sup>, Fort Dodge Animal Health, Mexico), SC, at the dose rate of 1.0 mg/kg bw (1 ml per 100 kg/bw). At experiment start,

a) IVM-3.15% (Ivomec Gold®, Merial, México) por vía subcutánea a razón de 0.63 mg/kg de peso vivo (pv) (1 ml por cada 50 kg/pv). Al inicio del experimento presentaron un número de garrapatas adultas de  $140.5 \pm 102.4$  y peso vivo promedio de  $223.6 \pm 17.0$  kg,

b) MOX-10% (Cydectin Onyx®, Fort Dodge Animal Health, México) por vía subcutánea a razón de 1.0 mg/kg de pv (1 ml por cada 100 kg/pv). Al inicio del experimento presentaron un número de garrapatas adultas de  $146.9 \pm 118.0$  y  $222.7 \pm 15.3$  kg de peso vivo.

c) Testigo, sin ningún tratamiento. Al inicio del experimento este grupo presentó un promedio de garrapatas adultas de  $156.1 \pm 116.47$  y peso vivo promedio de  $230.54 \pm 27.26$  kg.

Los 33 animales pastoreaban en cinco potreros con rotaciones de 2 a 3 días, exponiéndose diariamente a infestaciones constantes de garrapatas. El número de garrapatas adultas fueron cuantificadas los días 0, 3, 7, 14, 35, 56, 63, 70, 77, 84, 91 y 98 PT de acuerdo la técnica descrita por Wharton y Utech<sup>(14)</sup>. El día del tratamiento y durante las mediciones, todos los animales fueron inspeccionados para detectar alguna reacción adversa relacionada con los tratamientos. En cada muestreo, se obtuvieron al menos 10 garrapatas hembras adultas para su identificación taxonómica<sup>(16)</sup>.

Los animales del grupo testigo recibieron tratamiento acaricida por inmersión a dosis de 125 g/l (Amitraz, Bombard®, Fort Dodge Animal Health, México) cuando se estimaron >600 garrapatas por animal.

La eficacia de los tratamientos se obtuvo usando la fórmula de Abbott modificada por Henderson y Tilton<sup>(17)</sup>:

$$1 - \left\{ \frac{\text{(Media del número de garrapatas en el grupo tratado en el día}_n\text{)} \times \text{(Media del número de garrapatas pretratadas en el grupo testigo)}}{\text{(Media del número de garrapatas pretratadas en el grupo tratado)} \times \text{(Media del número de garrapatas en el grupo testigo en el día}_n\text{)}} \right\} \times 100$$

Para el análisis de los resultados los datos fueron transformados a Log (base 10); para el análisis de

the number of adult ticks was  $146.9 \pm 118.0$ , and the average bw was  $222.7 \pm 15.3$  kg.

c) Non-treated controls. At experiment start, the number of adult ticks in this group was  $156.1 \pm 116.47$ , and the average bw was  $230.54 \pm 27.26$  kg.

All 33 animals grazed on five pastures, rotated every 2 to 3 d, so that they were constantly exposed to ticks. The numbers of adult ticks were determined on d 0, 3, 7, 14, 35, 56, 63, 70, 77, 84, 91, and 98 PT, using the technique described by Wharton and Utech<sup>(14)</sup>. On treatment day and during measurements, all animals were inspected for treatment-related adverse reactions. In every sampling, at least 10 adult female ticks were collected for taxonomic identification<sup>(16)</sup>.

Animals in the control group received an acaricidal dip bath with amitraz at the dose rate of 125 g/L (Bombard®, Fort Dodge Animal Health, Mexico), when counts reached >600 ticks per animal.

Treatment efficacy was determined using Abbott's equation, as modified by Henderson and Tilton<sup>(17)</sup>:

$$1 - \left\{ \frac{\text{(Mean number of ticks in the group treated on day}_n\text{)} \times \text{(Mean number of ticks pre-treated in the control group)}}{\text{(Mean number of ticks pre-treated in the treated group)} \times \text{(Mean number of ticks in the control group on day}_n\text{)}} \right\} \times 100$$

For result analysis, data was log<sub>10</sub>-transformed. Two time periods (0-63 and 70-98 d) were considered for tick counts, then analyzed using ANOVA per repeated measures and to detect statistical differences throughout the time and among groups.

On d 7 PT, a statistical difference ( $P < 0.01$ ) was found in the average *R. (B.) microplus* counts among all three groups. Between d 14 and 56, a statistical difference was found between the treated groups and the controls. On d 63 and 70, a statistical difference was found between the MOX group and both the controls and the IVM group. For 70-98 d, no statistical differences were found among the three groups. Control animals were treated by dip

los conteos de garrapatas se formaron dos periodos: 0-63 días y 70-98 días, los cuales se analizaron utilizando ANOVA para mediciones repetidas y para ver las diferencias a través del tiempo entre grupos.

Se encontró diferencia estadística ( $P < 0.01$ ) en el promedio de *R. (B.) microplus* en los tres grupos al día 7 PT. Entre los días 14 y 56 se encontró diferencia estadística en los grupos tratados y el grupo testigo, los días 63 y 70 se encontró diferencia estadística en el grupo de MOX-10% en comparación con los grupos testigo e IVM-3.15%, y del día 70 al 98 no se encontró diferencia estadística significativa entre los tres grupos. Dos animales del grupo testigo fueron tratados por baño de inmersión con amitraz por presentar >600 garrapatas (4.5-8.0 mm) de *R. (B.) microplus* por animal al día 56 PT y por poner en riesgo la integridad de los animales.

La principal característica de las avermectinas y milbemecinas es que presentan >90 % de eficacia contra endo y ectoparásitos y su prolongada persistencia en su actividad antiparasítica<sup>(18)</sup>. Actualmente se dispone a nivel comercial de dos lactonas de larga acción (IVM-3.15% y MOX-10%) orientadas a incrementar el periodo de protección de las drogas y a reducir los costos en el manejo de los animales. La prolongada persistencia de la eficacia de estas lactonas para el control de endo y ectoparásitos tiene como resultado el mejoramiento de la salud animal<sup>(19)</sup>. Sin embargo, la IVM se elimina por el excremento y mantiene su actividad biológica ejerciendo su poder insecticida sobre un gran número de especies de dípteros y coleópteros que colonizan la materia fecal de los bovinos. Nichols *et al*<sup>(20)</sup> mencionan que la IVM produce la muerte de varias especies de escarabajos coprófagos (paracópridos, telecópridos, endocópridos) que utilizan el excremento de los bovinos para su anidación, reproducción y alimentación. La IVM tiene una vida media variable en mezclas de materia fecal y suelo, que va desde los 14 días en los meses de verano hasta los 240 días a 22 °C en condiciones de laboratorio<sup>(21)</sup>. Se ha encontrado<sup>(22)</sup> que el material fecal de animales tratados con MOX produce menor efecto adverso que la IVM en contra

bath with amitraz, since they had >600 *R. (B.) microplus* ticks (4.5-8.0 mm in size) per animal on d 56 PT, hazardous for the integrity of these animals.

The main features of avermectins and milbemecins is their >90 % efficacy against endo and ectoparasites, together with their extended antiparasitic activity persistence<sup>(18)</sup>. Currently, two long-acting ML (3.15% IVM and 10% MOX) are commercially available, aiming to increase protection time and decrease animal management-associated costs. Extended persistent efficacy of these ML in the control of endo and ectoparasites results in improved animal health<sup>(19)</sup>. Nevertheless, IVM is cleared in the feces while maintaining its insecticidal activity on a large number of dipteran and coleopter species colonizing cattle dung. Nichols *et al*<sup>(20)</sup> reported that IVM kills several species of coprophagous beetles (paracoprids, telecoprids, endocoprids), which use cattle manure for nesting, reproduction and feeding. The mean life of IVM varies in manure-soil mixes from 14 d in summer months, to 240 d at 22 °C under laboratory conditions<sup>(21)</sup>. It has been found<sup>(22)</sup> that the fecal material of MOX-treated animals has a lower adverse effect than IVM against beneficial arthropods found in cattle dung, including coprophagous beetles (i.e. genera *Sulcophanaeus*, *Digitonthophagus*, and *Canthidium*). Further studies are required on the effects of these ML on arthropods beneficial for animal agriculture. Likewise, when IVM and MOX are given to cattle, these drugs and their metabolites can be detected in different tissues including hair, feces, milk and bile, so that a minimum 30 to 45 d withdrawal is required for the human consumption of these animals<sup>(21)</sup>.

In our study, the first significant effect ( $P < 0.01$ ) in the control of the adult stages of *R. (B.) microplus* was observed on day 7 PT, with efficacy rates of 92.5 and 99.3 % for IVM and MOX, respectively (Table 1). This initial efficacy is due to the fact that these ML achieve peak plasma concentrations in cattle at 2.14 and 3.40 d PT, respectively<sup>(19,23)</sup>. Likewise, it has been determined<sup>(23)</sup> that peak concentration of 10% MOX in the hair (444.4 ng ml<sup>-1</sup>) is achieved at 2 d PT.

Cuadro 1. Promedio del número de garrapatas y eficacia de IVM-3.15% y MOX-10% sobre fases adultas de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* en bovinos del trópico mexicanoTable 1. Average number of ticks, and persistent efficacy of 3.15% IVM and 10% MOX on the adult stages of *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* in cattle, in the Mexican tropics

Days count	Moxidectin		Ivermectin		Control		Efficacy (%)	
	Average	Range	Average	Range	Average	Range	MO	IV
0	146.9±118.0 <sup>a</sup>	40-400	140.5±102.4 <sup>a</sup>	34-400	156.1±116.4 <sup>a</sup>	26-400	NA	NA
3	66.1±48.9 <sup>a</sup>	16-174	84±57.2 <sup>a</sup>	8-200	155.5±114.3 <sup>a</sup>	19-400	54.8	39.9
7	1.0±3.6 <sup>b</sup>	0-12	10.4±15.3 <sup>c</sup>	0-50	156.0±115.9 <sup>a</sup>	10-400	99.3	92.5
14	0 <sup>b</sup>	0	1.8±3.7 <sup>b</sup>	0-12	166.1±113.6 <sup>a</sup>	12-400	100.0	98.7
35	0 <sup>b</sup>	0	1.0±2.0 <sup>b</sup>	0-6	308.1±153.8 <sup>a</sup>	10-600	100.0	99.6
56	0.72±1.3 <sup>b</sup>	0-4	13.3±32.4 <sup>b</sup>	0-100	298.0±190.8 <sup>a</sup>	6-600	99.7	95.0
63	2.5±4.2 <sup>b</sup>	0-12	28.3±26.0 <sup>a</sup>	0-72	103.6±113.2 <sup>a</sup>	6-300	98.0	70.9
70	3.8±7.5 <sup>b</sup>	0-20	30.72±16.0 <sup>a</sup>	4-60	104.3±116.4 <sup>a</sup>	6-300	96.0	67.2
77	16.5±7.6 <sup>a</sup>	0-20	36.9±47.6 <sup>a</sup>	0-160	107.8±118.2 <sup>a</sup>	6-300	83.7	61.9
84	44.7±41.5 <sup>a</sup>	20-150	85.6±58.3 <sup>a</sup>	20-200	118.7±118.8 <sup>a</sup>	6-400	59.9	38.8
91	56.9±39.5 <sup>a</sup>	6-150	127.2±116.7 <sup>a</sup>	16-400	131.8±130.9 <sup>a</sup>	6-400	54.1	7.2
98	45±46.9 <sup>a</sup>	4-150	89.2±73.2 <sup>a</sup>	10-200	102.7±135.3 <sup>a</sup>	6-400	53.4	3.5

<sup>abc</sup> Different superscripts show statistical differences ( $P < 0.01$ ).

MO= Moxidectin IV= Ivermectin NA= Not applicable.

de artrópodos benéficos que se encuentran en las heces de bovinos tales como los escarabajos coprófagos (ejemplo: los géneros *Sulcophanaeus*, *Digitonthophagus* y *Canthidium*), por lo que se requiere de más estudios para conocer el efecto de estas LM sobre artrópodos benéficos a la industria agropecuaria. Asimismo, cuando la IVM y MOX se administran a bovinos, es posible detectar el fármaco y sus metabolitos en diferentes tejidos, pelo, excremento, leche y bilis y se requiere de al menos 30 a 45 días de retiro para ser destinados al consumo humano<sup>(21)</sup>.

En el presente estudio los primeros efectos significativos ( $P < 0.01$ ) en el control de fases adultas de *R. (B.) microplus* se observó al día 7 PT con eficacias de 92.5 y 99.3 % para IVM-3.15% y MOX-10% respectivamente (Cuadro 1). Esta eficacia inicial es debido a que estas lactonas presentan su pico máximo de concentración plasmática en bovinos a los 2.14 y 3.40 días PT respectivamente<sup>(19,23)</sup>. Asimismo, se ha determinado<sup>(23)</sup> que la concentración máxima de la MOX-10% en pelo (444.4 ng ml<sup>-1</sup>) se logra a los 2 días PT.

In this study, we found that 10% MOX and 3.15% IVM showed persistent efficacy rates of 96.0 % on d 70 PT and 95 % on d 56 PT, respectively. No field reports exist on the persistent efficacy of these ML in the control of adult *R. (B.) microplus* in cattle. Nevertheless, Mexico's National Center for Animal Health Verification Service has performed controlled confinement studies (Hugo Frago Sánchez, DVM, personal communication), finding that both ML had an persistent efficacy > 95 % on d 70 PT for the control of *R. (B.) microplus*. Further studies are granted under field conditions to learn about the persistent efficacy under different environmental conditions, since weather, management practices, breed, and body condition can impact the results<sup>(1)</sup>.

A higher persistent efficacy was found for 10% MOX than for 3.15% IVM on day 70 PT (96 vs 66.2 %,  $P < 0.01$ ) in the control of the adult stages of *R. (B.) microplus*. This is due to the fact that MOX is more fat soluble than IVM, making it a promising alternative for the control of ectoparasites<sup>(5)</sup>. Studies performed elsewhere<sup>(19,23)</sup>

En el presente estudio se encontró que MOX-10% e IVM-3.15% presentan persistencia de la eficacia de 96.0% al día 70 PT y 95% al día 56 PT respectivamente. A nivel de campo no existen reportes sobre la persistencia de la eficacia de estas lactonas para el control de fases adultas y larvas de *R. (B.) microplus* en el ganado bovino. Sin embargo, el Centro Nacional de Servicios de Constatación en Salud Animal realizó estudios de establo controlados (Hugo Fragoso Sánchez, comunicación personal), encontrando que ambas lactonas presentan persistencia de la eficacia >95% al día 70 PT para el control de *R. (B.) microplus*. Se requiere de más estudios en condiciones de campo para conocer su persistencia de la eficacia en diferentes condiciones ambientales, ya que el clima, manejo, raza y la condición corporal de los animales pudieran afectar los resultados<sup>(1)</sup>.

Se observó que la MOX-10% presentó mayor persistencia de la eficacia que la IVM-3.15% a los 70 días PT (96 vs 66.2%,  $P < 0.01$ ) para el control de fases adultas de *R. (B.) microplus*. Esto se debe a que es más liposoluble que la ivermectina, lo que la hace una alternativa promisoriosa para el control de ectoparásitos<sup>(5)</sup>. En estudios realizados por otros investigadores<sup>(19,23)</sup> encontraron que la MOX-10% (1 mg/kg de pv) e IVM-3.15% (0.630 mg/kg de pv) inoculadas a bovinos permanecen en concentraciones plasmáticas  $> 2 \text{ ng ml}^{-1}$  a los 120 y 50 días PT respectivamente. Asimismo, Dupuy *et al*<sup>(23)</sup> demostraron que la MOX-10% se almacena en pelo a concentraciones  $> 2 \text{ ng ml}^{-1}$  hasta 100 días PT; esta alta liposolubilidad de la moxidectina explica la eficacia y persistencia para el control de fases adultas de *R. (B.) microplus* en el presente estudio. Adicionalmente las LM han demostrado reducir la producción y eclosión de huevos de hembras de *R. (B.) microplus* desprendidas de animales tratados<sup>(9,24)</sup>, efecto que no fue medido en el presente estudio.

Debido a la prolongada persistencia de ambas lactonas en bovino tratados, estos fármacos podrían favorecer en el futuro la selección de garrapatas resistentes, como ha sido reportado en Brasil por Klafke *et al*<sup>(25)</sup>. Debido al uso cada vez más frecuente de LM en el control de endo- y ecto-parásitos en México, es necesario realizar monitoreos constantes

have reported that 10% MOX (1 mg/kg bw) and 3.15% IVM (0.630 mg/kg bw) injected to cattle remain at plasma concentrations  $> 2 \text{ ng ml}^{-1}$  at 120 and 50 d PT, respectively. Similarly, Dupuy *et al*<sup>(23)</sup> showed that 10% MOX is stored in the hair at concentrations  $> 2 \text{ ng ml}^{-1}$  for up to 100 d PT. This high fat solubility of MOX explains its high efficacy and persistence in the control of adult *R. (B.) microplus* stages in this study. Additionally, ML have shown to decrease the lay and hatch rates of eggs from *R. (B.) microplus* females detached from treated animals<sup>(9,24)</sup>, an effect not measured in this study.

Due to the long-lasting persistence of both lactones in treated cattle, these drugs could promote the selection of resistant ticks in the future, as reported in Brazil by Klafke *et al*<sup>(25)</sup>. Given the more and more frequent use of ML in the control of endo and ectoparasites in Mexico, the susceptibility of *R. (B.) microplus* to ML should be constantly monitored for the early detection of resistance, leading to the timely implementation of pertinent control measures.

It is concluded that the long-lasting persistent efficacy of both 3.15% IVM and 10% MOX in the control of *R. (B.) microplus* populations, shows that these ML can be good alternatives for the control of cattle ticks in the Mexican tropics. The persistent efficacy of MOX was longer than that of IVM, but both drugs are cleared in the feces, and they maintain their insecticidal activity on a large number of dipteran and coleopter species colonizing cattle dung. IVM has specially shown to kill several coprophagous beetle species (paracoprids, telecoprids, and endocoprids) that use manure for nesting, reproduction and feeding. Similarly, both IVM and MOX are cleared from cattle by different routes, and at least a 30 to 45 d withdrawal period is required for the human consumption of treated cattle.

## ACKNOWLEDGEMENTS

Gratitude is expressed to Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología de México (Mexico's National

de la susceptibilidad de *R. (B.) microplus* a estas lactones para poder detectar tempranamente casos de resistencia que permitan establecer oportunamente las medidas de control pertinentes.

Se concluye que la prolongada persistencia de la eficacia de IVM-3.15 y MOX-10% para el control de poblaciones de *R. (B.) microplus*, demuestra la factibilidad de estas LM como alternativa en bovinos del trópico mexicano. Se demostró que la MOX-10% presenta mayor persistencia de la eficacia que la IVM-3.15%. Sin embargo, ambas se eliminan por el excremento y mantienen su actividad biológica ejerciendo su poder insecticida sobre un gran número de especies de dípteros y coleópteros que colonizan la materia fecal. En especial, se ha demostrado que la IVM produce la muerte de varias especies de escarabajos coprófagos (paracópridos, telecópridos, endocópridos) que utilizan el excremento para su anidación, reproducción y alimentación. Asimismo, cuando ambas se administran a bovinos, se elimina por varias vías y se requiere de al menos 30 a 45 días de retiro para ser destinados al consumo humano.

## AGRADECIMIENTOS

Se agradece al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología de México por el apoyo proporcionado al M. en C. Ronnie de Jesús Arieta Román en sus estudios de Maestría en Producción Animal Tropical (opción Salud Animal) en la Universidad Autónoma de Yucatán. Este proyecto fue financiado por Fort Dodge Animal Health, México (Sistproy: FMVZ-2008-0010). Se agradece al Lic. Alberto Cervantes, CP. Pedro Vivas Burgos y MVZ. Carlos Soberanis López por las facilidades recibidas durante la realización del estudio. Al MVZ. Martín Méndez Chan y Luis Enrique Gómez Ferro de Fort Dodge Animal Health, México, por su asistencia técnica durante el estudio.

## LITERATURA CITADA

1. Rodríguez-Vivas RI, Quiñones AF, Fragoso SH. Epidemiología y de la garrapata *Boophilus* en México. En: Enfermedades de

Council of Science and Technology) for their support to Ronnie de Jesús Arieta Román, MSc in his masters studies on tropical animal production (Animal Health Option), in the Autonomous University of Yucatan. This project was funded by Fort Dodge Animal Health, Mexico (Sistproy: FMVZ-2008-0010). We also thank Mr. Alberto Cervantes, Mr. Pedro Vivas Burgos and Carlos Soberanis López, DVM, for their assistance during this study; and Martín Méndez Chan, DVM and Luis Enrique Gómez Ferro, DVM, Fort Dodge Animal Health, Mexico, for their technical assistance.

*End of english version*

---

importancia económica en producción animal. Rodríguez-Vivas RI editor. México DF: McGraw-Hill-UADY; 2005:571-592.

2. Rodríguez-Vivas RI, Alonso-Díaz MA, Rodríguez-Arevalo F, Fragoso-Sanchez H, Santamaria VM, Rosario-Cruz R. Prevalence and potential risk factors for organophosphate and pyrethroid resistance in *Boophilus microplus* ticks on cattle ranches from the state of Yucatan, México. *Vet Parasitol* 2006;136:335-442.
3. Rodríguez-Vivas RI, Rodríguez-Arevalo F, Alonso-Díaz MA, Fragoso-Sanchez H, Santamaria VM, Rosario-Cruz R. Amitraz resistance in *Boophilus microplus* ticks in cattle farms from the state of Yucatan, Mexico: prevalence and potential risk factors. *Prev Vet Med* 2006;75:280-286.
4. Rodríguez-Vivas RI, Rivas AL, Chowell G, Fragoso SH, Rosario CR, García Z, *et al.* Spatial distribution of acaricide profiles (*Boophilus microplus* strains susceptible or resistant to acaricides) in southeastern Mexico. *Vet Parasitol* 2007;146:158-169.
5. Lanusse C, Lifschitz A, Virkel G, Alvarez L, Sanchez S, Sutra JF, Galtier P, Alvinerie M. Comparative plasma disposition kinetics of ivermectin, moxidectin and doramectin in cattle. *J Vet Pharmacol Ther* 1997;20:91-99.
6. Aguilar TG, Rodríguez VR. Uso de la moxidectina para el tratamiento de los parásitos internos y externos de los animales. *Rev Bioméd* 2002;13:43-51.
7. Sumano LH, Ocampo CL. 2006. Farmacología veterinaria. 3ª ed. México, DF: Ed. MacGraw-Hill Interamericana; 2006.
8. Entrocasso D, Parra D, Vottero D, Farias M, Uribe LF, Ryan WG. Comparison of the persistent activity of ivermectin, abamectin, doramectin and moxidectin in cattle. *Vet Rec* 1996;138:91-92.
9. Marchiondo AA, Holdsworth PA, Green P, Blagburn BL, Jacobs DE. World Assoc Advancement Veter Parasitol (W.A.A.V.P.). Guidelines for evaluating the efficacy of parasiticides for the treatment, prevention and control of flea and tick infestation on dogs and cats. *Vet Parasitol* 2007;145:332-344.
10. Davey RB, Miller JA, George JE, Miller RJ. Therapeutic and persistent efficacy of a single injection treatment of ivermectin



## PERSISTENCIA DE LA EFICACIA DE MOXIDECTINA E IVERMECTINA

- and moxidectin against *Boophilus microplus* (Acari: Ixodidae) on infested cattle. *Exp Appl Acarol* 2005;35(1-2):117-129.
11. Aguilar-Tipacamu G, Rodriguez-Vivas RI. Effect of moxidectin against natural infestation of the cattle tick *Boophilus microplus* (Acarina: Ixodidae) in the Mexican tropics. *Vet Parasitol* 2003;111:211-216.
  12. Geurden T, Claerebout E, Deroover E, Vercruysse J. Evaluation of the chemoprophylactic efficacy of 10% long acting injectable moxidectin against gastrointestinal nematode infections in calves in Belgium. *Vet Parasitol* 2004;120:331-338.
  13. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática, INEGI. Anuario estadístico del estado de Yucatán. México. 2002.
  14. Wharton RH, Utech W. The relative between engorgement and dropping of *Boophilus microplus* (Canestrini) (Ixodidae) to the assessment of tick numbers on cattle. *J Aust Entomol Soc* 1970;9:171-182.
  15. Holdsworth PA, Kemp D, Green P, Peter RJ, De Bruin C, Jonsson NN, Letonja T, Rehbein S, Vercruysse J. World Assoc Advance Veter Parasitol (W.A.A.V.P.). Guidelines for evaluating the efficacy of acaricides against ticks (Ixodidae) on ruminants. *Vet Parasitol* 2006;136:29-43.
  16. Rodríguez-Vivas VR, Cob-Galera LA. Técnicas diagnósticas en parasitología veterinaria. 2ª ed. Mérida, Yucatán, México: Universidad Autónoma de Yucatán; 2005.
  17. Henderson CF, Tilton EW. 1955. Test with acaricides against the brown wheat mite. *J Econ Entomol* 1955;48:157-161.
  18. McKellar QA, Benchaoui H. Avermectins and milbemycins. *J Vet Pharmacol Therap* 1996;19:331-351.
  19. Lifschitz A, Virkel G, Ballent M, Sallovitz J, Imperiale F, Pis A, Lanusse C. Ivermectin (3.15%) long-acting formulations in cattle: absorption pattern and pharmacokinetic considerations. *Vet Parasitol* 2007;147:303-310.
  20. Nichols E, Spector S, Louzadab J, Larsenc T, Amezcuitad S, Favilad ME. Ecological functions and ecosystem services provided by Scarabaeinae dung beetles. *Biol Conserv* 2008;141:1461-1474.
  21. Lifschitz A, Virkel G, Imperiale F, Pis A, Lanusse C. Fármacos endectocidas: avermectinas y milbemicinas. En: Botana LM, Landoni F, Matín-Jiménez T editors. *Farmacología y terapéutica veterinaria*. Madrid, España: McGraw-Hill-Interamericana; 2002:545-558.
  22. Suárez VH, Lifschitz AL, Sallovitz JM, Lanusse CE. Effects of faecal residues of moxidectin and doramectin on the activity of arthropods in cattle dung. *Ecotoxicol Environ Safety* 2009;72:1551-1558.
  23. Dupuy J, Sutra FJ, Alvinerie M. Pharmacokinetics assessment of moxidectin long-acting formulation in cattle. *Vet Parasitol* 2007;147:252-257.
  24. Caracostantogolo J, Eddi CS, Bulman GM, Morley ME, Noaca A, Anbrústolo RR, Marangunich L, Schapiro J. Moxidectin. Efficacy and dose titration in cattle experimentally infected with *Boophilus microplus*, Argentina. In: *Proceed 14<sup>th</sup> Internat Conf World Assoc Adv Vet Parasitol*. Cambridge, UK. 1993:201.
  25. Klafke GM, Sabatini G, De Albuquerque T, Martins JR, Kemp D, Miller RJ, Schumaker T. Larval immersion tests with ivermectin populations of the cattle tick *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (Acari: Ixodidae) from State of Sao Paulo, Brazil. *Vet Parasitol* 2006;142:386-390.

