



**UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA**

**FACULTAD DE VETERINARIA**

**Programa de Posgrados**

**IDENTIFICACIÓN, VARIACIÓN ESTACIONAL Y SENSIBILIDAD A  
FÁRMACOS ANTIPARASITARIOS DE NEMÁTODOS  
GASTROINTESTINALES EN ANTÍLOPE ADDAX NASOMACULATUS EN  
CAUTIVERIO**

**CARINA LUCÍA ESTEVES RODRÍGUEZ**

**TESIS DE MAESTRÍA EN SALUD ANIMAL**

**URUGUAY**

**2025**



UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA

FACULTAD DE VETERINARIA

Programa de Posgrados

**IDENTIFICACIÓN, VARIACIÓN ESTACIONAL Y SENSIBILIDAD A  
FÁRMACOS ANTIPARASITARIOS DE NEMÁTODOS  
GASTROINTESTINALES EN ANTÍLOPE ADDAX NASOMACULATUS EN  
CAUTIVERIO**

**Estudio retrospectivo y ensayo *in vitro***

**CARINA LUCÍA ESTEVES RODRÍGUEZ**

---

**Gonzalo Suárez**  
Director de Tesis

---

**Matías Villagrán**  
Director de Tesis

**2025**

## **INTEGRACIÓN DEL TRIBUNAL DE**

### **DEFENSA DE TESIS**

Dr. José Manuel Venzal  
Depto. de Parasitología,  
Facultad de Veterinaria,  
Universidad de la República, Uruguay

Dr. Luis Álvarez  
Laboratorio de Farmacología, Depto. de Fisiopatología,  
Centro de Investigación Veterinaria de Tandil,  
UNCPBA-CICPBA-CONICET,  
Facultad de Ciencias Veterinarias, Tandil, Argentina

Dra. María Teresa Armúa  
Depto. de Parasitología,  
Facultad de Veterinaria,  
Universidad de la República, Uruguay

## ACTA DE DEFENSA DE TESIS DE MAESTRÍA

Materia: 10002 TESIS DE MAESTRÍA

Orientación: Salud Animal

Período: DICIEMBRE 2025

Fecha evaluación: 12 de DICIEMBRE

Hora: 10:00

Lugar: aula 107

Tribunal:

Presidente: Dr. José Manuel Venzal

2° Integrante: Dr. Luis Álvarez

3° Integrante: Dra. Teresa Armua

C.I.	Nombre	Concepto	Nota
4724958 -4	Carina Lucía Estéves Rodríguez	EXCELENTE	E

Nota: La calificación mínima para aprobar la defensa es Aceptable (A)

TRIBUNAL

FIRMA

Dr. José Manuel Venzal

Dr. Luis Álvarez

Dra. Teresa Armua

**Fundamentación:** la estudiante CARINA LUCÍA ESTEVES RODRÍGUEZ realizó la defensa de la tesis "IDENTIFICACIÓN, VARIACIÓN ESTACIONAL Y SENSIBILIDAD A FÁRMACOS ANTIPARASITARIOS DE NEMATODOS GASTROINTESTINALES EN ANTILOPE ADDAX NASOMACULATUS EN CAUTIVERIO", en la cual presentó los resultados obtenidos en dos capítulos. Estos fueron abordados en forma clara y ordenada, demostrando sólidos conocimientos en la temática. Se destaca además el correcto desempeño durante la discusión de los resultados presentados con los evaluadores. Ambos tutores destacaron el compromiso de la estudiante durante el proceso, en particular en la puesta a punto de determinadas técnicas.

También es de destacar que de los resultados de la tesis se realizó una reciente publicación en una revista internacional arbitrada, en la cual la estudiante es primera autora.

Tomando en cuenta lo anteriormente expuesto, este tribunal le otorga la calificación de EXCELENTE (E)

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi familia y amigos por el apoyo constante.

A mis tutores por formar parte de este trabajo.

Al personal del Parque Lecocq por permitirnos realizar esta investigación.

A todos los animales que se cruzaron en mi camino y son la razón de esta vocación.

A la ANII y CSIC por la financiación de este proyecto.

## ÍNDICE

Resumen	8
Summary	9
Introducción	10
Planteamiento del problema	15
Hipótesis	17
Objetivos	18
Estrategia de investigación	19
Capítulo I: Caracterización demográfica y parasitaria a nivel histórico de la población de <i>Addax nasomaculatus</i> mantenida en el Parque Lecocq	20
Capítulo II: Prevalencia estacional y sensibilidad in vitro a lactonas macrocíclicas e imidazotiazoles en nemátodos gastrointestinales en antílope <i>Addax nasomaculatus</i> en cautiverio	30
Discusión general	36
Conclusiones	42
Consideraciones finales	43
Referencias bibliográficas	44
Anexo I	52



## RESUMEN

El antilope *Addax nasomaculatus* es un rumiante silvestre, críticamente amenazado de extinción y difícil de manipular *in vivo*. Existe muy escasa información sobre los géneros de nemátodos gastrointestinales (NGI) presentes en la especie y su sensibilidad a los fármacos antiparasitarios, así como su relación con las características demográficas de la población que parasita. El objetivo de este estudio fue caracterizar demográficamente a la población de *Addax* mantenida en cautiverio en el Parque Lecocq (Montevideo, 34°47'S, 56°20'O) vinculándola con los datos históricos referentes a la terapéutica antiparasitaria y con los resultados obtenidos en un ensayo *in vitro* de sensibilidad farmacológica. Para esto se procesaron y analizaron las historias clínicas individuales de cada individuo de la población durante los años 1984 y 2023. Asimismo, se recolectaron muestras fecales mensualmente durante un año (n = 10) y se cultivaron para obtener larvas 3 (L3). La motilidad larvaria se determinó mediante un Microtracker, que se utilizó para establecer la sensibilidad de L3 a siete diluciones en DMSO al 1,6 % de ivermectina (rango de 0,5 a 32  $\mu$ M), y levamisol (rango de 1,56 a 100  $\mu$ M), moxidectin (rango de 0,5 a 32  $\mu$ M). Los géneros L3 supervivientes se identificaron por sus rasgos morfológicos. Demográficamente, se evidenció una población envejecida con un predominio de individuos de 3 a 10 años con una expectativa de vida de hasta 18 años, registrándose una alta mortalidad en individuos menores a 6 meses de edad. Los tratamientos antiparasitarios más utilizados históricamente fueron las lactonas macrocíclicas y el levamisol. En cuanto a la estacionalidad parasitaria, *Haemonchus* spp. predominó en verano, y *Trichostrongylus* spp. en invierno. En general, la eficacia fue inferior al 25 % para la ivermectina y el moxidectin y superior al 90 % para el levamisol, excepto durante el invierno, cuando predominó *Trichostrongylus* spp. Este estudio describe un sistema de control indirecto de la sensibilidad farmacológica *in vitro* en poblaciones de parásitos NGI presentes en *Addax*, lo que al mismo tiempo parece prometedor para el desarrollo terapéutico en otras especies silvestres. Los resultados de esta investigación contribuyen de manera significativa a la comprensión del control de desparasitación en animales silvestres y proporcionan una herramienta alternativa para la investigación sobre el control de parásitos en otras especies.

## SUMMARY

The Addax antelope (*Addax nasomaculatus*) is a critically endangered wild ruminant that is difficult to handle *in vivo*. Limited information exists on its demographic characteristics, the gastrointestinal nematode (GIN) species present in the species, and its pharmacological sensitivity to antiparasitic drugs. The objective of this study was to characterize the demographics of the Addax population kept in captivity at Parque Lecocq (Montevideo, 34°47'S, 56°20'W), linking historical data on antiparasitic therapy with the results obtained in an *in vitro* drug sensitivity assay. To this end, the individual medical records of each member of the population were processed and analyzed for the years 1984 and 2023. In addition, fecal samples were collected monthly for one year (n = 10) and cultured to obtain larvae 3 (L3). Larval motility was determined using a Microtracker, which was used to establish the sensitivity of L3 to seven dilutions in 1.6% DMSO of ivermectin (range 0.5 to 32 µM), levamisole (range 1.56 to 100 µM), moxidectin (range 0.5 to 32 µM), and the surviving L3 genders were identified by their morphological features. Demographically, it was an aged population with a predominance of individuals aged 3 to 10 years with a life expectancy of up to 18 years, with high mortality in individuals younger than 6 months of age. The most commonly used antiparasitic treatments historically were macrocyclic lactones and levamisole. In terms of parasitic seasonality, *Haemonchus* sp. predominated in summer, and *Trichostrongylus* sp. in winter. Overall, efficacy was less than 25% for ivermectin and moxidectin and greater than 90% for levamisole, except during winter, when *Trichostrongylus* sp. predominated. This study describes a system for the indirect control of *in vitro* drug sensitivity in populations of NGI parasites present in *Addax nasomaculatus*, which at the same time appears promising for therapeutic development in other wild species. The results of this research contribute significantly to the understanding of deworming control in wild animals and provide an alternative tool for research on parasite control in other species.

## INTRODUCCIÓN

### ***Addax nasomaculatus*: características de la especie y enfermedades descritas**

El antílope *Addax nasomaculatus* (*Artiodactyla*, *Bovidae*), de origen africano, está clasificado como en riesgo crítico de extinción (IUCN, 2024) (Figura 1). Actualmente existen poblaciones de la especie mantenidas en cautiverio desde 1920 (Krause, 2016) en lugares como Emiratos Árabes, Estados Unidos, Europa y la Península Arábiga, dentro de las cuales algunas no están registradas (Dicks *et al.*, 2022). Al ser una especie que se reproduce fácilmente en cautividad, en el año 1991 el número de individuos *ex situ* superó a la población silvestre (Correl, 1991). Si bien tanto las poblaciones europeas como las norteamericanas son reguladas por programas de conservación regionales, no es el caso para el resto de las poblaciones de *Addax* existentes, donde los movimientos y pedigrees son poco documentados y se cree que provienen de los mismos individuos capturados en la naturaleza (Dicks *et al.*, 2022).



Figura 1. Ejemplar *perteneciente a la población de Addax nasomaculatus* ubicada en el Parque Lecocq, Montevideo, Uruguay

En 2003, la Declaración de Agadir impulsó un acuerdo entre varios países de África a favor de la conservación de seis especies de antílopes y gacelas en peligro de extinción, dentro de las cuales se incluyó al *Addax*. Esto permitió que

varias reservas pudieran alojar individuos de estas especies e impulsó los esfuerzos en pro de su conservación (Ankouz *et al.*, 2003).

En ungulados silvestres de origen africano en particular, se han descrito varias enfermedades infecciosas y parasitarias. Dentro de las enfermedades virales se destacan la fiebre aftosa, la peste porcina africana, la fiebre del Valle del Rift y el Herpesvirus acelafín 1 (Swanepoel *et al.*, 2021), mientras que dentro de las enfermedades bacterianas se han descrito casos de brucelosis (Lambert *et al.*, 2021), rickettsiosis (Morel, 1981) y pasteurelisis, entre otras (Robinson *et al.*, 2019). En cuanto a las enfermedades de origen parasitario, se describieron con mayor frecuencia casos de equinococosis (Aschenborn *et al.*, 2023) y tripanosomiasis principalmente (Kasozi *et al.*, 2021). Aunque existen reportes sobre parásitos estrongílicos en rumiantes domésticos y en algunas especies en vida libre, los estudios presentes sobre mamíferos silvestres originarios de África del Norte son prácticamente nulos, principalmente en antílopes (Saidi *et al.*, 2020).

### **Parasitosis por nemátodos gastrointestinales en rumiantes silvestres: antecedentes específicos**

El interés por la salud de la vida silvestre es relativamente reciente. Si bien en sus inicios el enfoque en los animales silvestres estuvo relacionado a la protección de la salud tanto humana como de los animales domésticos, con el tiempo se fue generando un interés por comprender la naturaleza y la interacción de las poblaciones silvestres con las enfermedades, dando lugar a nuevas disciplinas como la medicina de la conservación (Botzler y Brown, 2014). En poblaciones silvestres, un alto grado de parasitismo podría afectar la dinámica poblacional, al generar un impacto en su crecimiento, reproducción e incluso su supervivencia (Tompkins y Begon, 1999). Como se mencionó anteriormente, a pesar de existir algunos reportes sobre parásitos estrongílicos en rumiantes domésticos y en algunas especies en vida libre, los estudios presentes sobre mamíferos silvestres originarios de África del Norte son prácticamente nulos, principalmente en antílopes (Saidi *et al.*, 2020).

Varias especies de parásitos estrongílicos poseen alta morbilidad y mortalidad en rumiantes en diversas partes del mundo (Hoberg *et al.*, 2001; Ibrahim *et al.*, 2012), incluyendo animales silvestres mantenidos en cautiverio (Gagliardi, 2010; Barone *et al.*, 2020). En ambas condiciones, factores como el hacinamiento, el exceso de humedad ambiental y la ausencia de condiciones sanitarias adecuadas predisponen la proliferación parasitaria (Ibrahim *et al.*, 2012).

Asimismo, la endogamia en rumiantes mantenidos en cautiverio se correlaciona positivamente con el número de parásitos strongílidos (Lahat *et al.*, 2021).

Una de las estrategias de control de parásitos gastrointestinales incluye el uso de fármacos. Los antiparasitarios que antes solían ser altamente eficaces en el manejo de estas parasitosis actualmente suelen presentar casos de resistencia, comprometiendo las medidas de control parasitario (Barone *et al.*, 2020), aunque para el caso de los animales silvestres en cautiverio se plantea la existencia de un equilibrio entre hospedadores y parásitos en ausencia de tratamientos farmacológicos (Lahat *et al.*, 2021).

En rumiantes domésticos, los factores de riesgo de parasitosis descritos son clasificados en parasitarios, del hospedero y de origen ambiental (Odoi *et al.*, 2007). Bennema *et al.* (2010) destacan que si bien en el ganado doméstico la exposición parasitaria varía según el tipo de manejo (e.g. tiempo de pastoreo diario, tipo de alojamiento y tratamientos antihelmínticos aplicados), también existen factores ambientales como por ejemplo la temperatura y las precipitaciones, las cuales son difíciles de controlar. Suárez y Cristel (2014) previamente detectaron en un estudio realizado en bovinos domésticos en Argentina, el aumento en la frecuencia anual de desparasitaciones como uno de los posibles factores de riesgo de resistencia de nemátodos a fármacos antiparasitarios. Los autores afirman que el uso excesivo de antihelmínticos tiende a disminuir la cantidad de larvas en refugio, y cuando la concentración plasmática de los fármacos antiparasitarios disminuye en el tiempo, las larvas resistentes logran establecerse sobre las larvas sensibles, fomentando un recambio en la dinámica poblacional parasitaria, y prevaleciendo la mayor presencia de genes de resistencia a nivel parasitario. Esto representa un incremento en la incertidumbre en la elección de los antiparasitarios a utilizar en especies productivas y silvestres, así como lo relacionado a la frecuencia en que deberían de ser aplicados. Otro aspecto que se le suma, es el potencial intercambio bidireccional de nemátodos gastrointestinales entre rumiantes silvestres y domésticos y cómo influyen en la conservación de la diversidad parasitaria o en aspectos netamente productivos, destacándose la relevancias en la selección de los planes sanitarios de control parasitario (Obanda *et al.*, 2019).

### **Control de las parasitosis ocasionadas por nemátodos gastrointestinales**

En la actualidad existe un consenso en que el manejo de las parasitosis en rumiantes debería realizarse idealmente bajo un enfoque de control integrado, en el que se incluya diferentes enfoques de enfermedad parasitaria (e.g. especies), factores inherentes al control parasitario (e.g. impacto económico, epidemiología, estatus de resistencia parasitaria y sistema productivo) y la

aplicación de métodos químicos y no químicos de control parasitario (Dent, 2000). Los métodos químicos refieren al uso de antiparasitarios, mientras que los métodos no químicos incluyen cuidados adecuados (agua limpia, buen manejo nutricional, número adecuado de animales según el tamaño del recinto, correcta ventilación de los espacios cerrados, entre otros) (Madke *et al.*, 2010) y un correcto manejo de pasturas, el cual implica el uso de pasturas de bajo riesgo parasitario, la rotación y el pastoreo alternado entre distintas especies o edades (Barger *et al.*, 1994). Otros factores del manejo integrado incluyen el control biológico (Waller y Faedo, 1996), la reproducción selectiva mediante la selección de animales resistentes (Bishop *et al.*, 1996), y la inmunoprofilaxis mediante el uso de vacunas (Maqbool *et al.*, 2017).

Si bien el manejo antihelmíntico depende del uso de fármacos (Waller, 2006); el mismo debe ser parte de un programa estratégico de control parasitario como se mencionó anteriormente (Dobson *et al.*, 2001). Las clases de antihelmínticos más utilizadas en la actualidad en rumiantes domésticos incluyen benzimidazoles, lactonas macrocíclicas e imidazotiazoles (Lanusse *et al.*, 2014; Luque *et al.*, 2021) aunque también existen otras opciones incluyendo las hidropirimidinas como el pirantel (Cornwell y Jones, 1970) y morantel (Newby *et al.*, 1985), las salicilanilidas como por ejemplo el closantel; el nitroxinil (Swan, 1999; Ramos *et al.*, 2016); o más recientemente con la introducción del monepantel, el cual es un derivado del aminoacetoniitrilo (Hosking *et al.*, 2009). En cuanto a su mecanismo de acción, los benzimidazoles se unen selectivamente a la  $\beta$ -tubulina inhibiendo la polimerización de los microtúbulos, generando daño en la estructura celular del parásito (Lacey, 1990; Abongwa *et al.*, 2017). Por otro lado, las lactonas macrocíclicas (LM) como la ivermectina (IVM) y el moxidectin (MOX), entre otras, actúan como agonistas selectivos de los canales de glutamato presentes tanto en las neuronas como en los músculos faríngeos de los nemátodos (Wolstenholme y Rogers, 2005; Abongwa *et al.*, 2017; Wostenholme *et al.*, 2022) además de presentar efecto antagonista GABA en el caso de las avermectinas (Abongwa *et al.*, 2016; Abongwa *et al.*, 2017). En cuanto al closantel, su mecanismo de acción principal consiste en la inhibición de la fosforilación oxidativa y la síntesis del ATP (Martin, 1997). Por último, dentro de los imidazotiazoles se destaca el levamisol (LEV), el cual actúa como agonista de los receptores nicotínicos de acetilcolina generando parálisis espástica del parásito (Martin y Robertson, 2007; Abongwa *et al.*, 2017).

La resistencia antihelmíntica se define como la capacidad de un parásito de tolerar la dosis de un antiparasitario que normalmente suele matar a una población de parásitos de la misma especie, además de poder transmitirla a su progenie (Prichard, 2002). Los mecanismos de resistencia se relacionan con el mecanismo de acción de cada droga respecto a cada especie parasitaria en particular, así como su capacidad para sobrevivir a la acción del fármaco (Koetze *et al.*, 2014). Sobre la resistencia a estos fármacos en rumiantes domésticos, se

reportó resistencia de *Haemonchus* spp. a lactonas macrocíclicas en países de nuestra región como Uruguay, Brasil y Argentina (Suárez et al., 2013 Borges et al., 2024), pudiendo existir una mayor eficacia para el caso del moxidectin en poblaciones sin multirresistencia, al ser más potente que la ivermectina. En otro estudio realizado en Brasil por das Neves et al. (2014), se encontró resistencia a ivermectina en todas las granjas estudiadas, mientras que el levamisol y el albendazol presentaron una alta eficacia en la mayoría de las granjas. Por otro lado, Becerra et al. (2014) reportaron que un 36.4% de las granjas estudiadas en una ciudad de México presentó resistencia a levamisol (Becerra et al., 2014). Para el caso de *Trichostrongylus* spp., la resistencia a levamisol podría deberse a una reducción en el número de receptores para esta droga en cepas resistentes, o debido a la reducción en la afinidad de estos receptores para el levamisol (Sangster et al., 1988). Debido a esto, se recomienda priorizar el control sistemático mediante vigilancia clínica y estudios coprológicos para poder realizar tratamientos puntuales y dirigidos en caso de aumentos en los recuentos de huevos en materia fecal, en lugar de realizar tratamientos preventivos sin un diagnóstico previo (Lahat et al., 2021).

En cuanto a los rumiantes silvestres mantenidos en cautiverio, si bien hay pocos reportes sobre tratamientos antiparasitarios, se reportó una alta resistencia a levamisol en poblaciones parasitarias obtenidas del ciervo canadiense y la oveja roja de Madrás, resistencia moderada en el antílope americano, y susceptibilidad en la jirafa (Young et al., 2000). En cuanto a las avermectinas, se sospechó cierta resistencia de *Trichostrongylus* spp. en el ciervo canadiense y de *Haemonchus* spp. en la jirafa, mientras que *Haemonchus* en la oveja roja de Madrás y en el antílope americano resultó ser sensible. Esto podría indicar que la efectividad del tratamiento no solo depende de factores como el tipo de droga, dosis utilizada y vía de administración, sino que también depende de la sensibilidad parasitaria y la especie de rumiante (Young et al., 2000).

En rumiantes silvestres de origen africano (e.g. antílope *Addax nasomaculatus*), se asume que el desarrollo de resistencia antihelmíntica tiende a ser más lento debido principalmente a la baja frecuencia de tratamientos, aunque aún faltan estudios más específicos para cada región (Alkadir et al., 2023) como para poder comparar con lo reportado en otros rumiantes. Los géneros parasitarios descritos previamente en una población de *Addax* ubicada en Marruecos, fueron *Nematodirus* spp. (43,7%) y *Trichuris* spp. (21,2%), mientras que el 36,2% restante correspondió a otros strongílidos (Saidi et al., 2021).

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En Uruguay, en el Parque Lecocq (Montevideo, 34°47'S, 56°20'O) se ubica una población de *Addax nasomaculatus*, en la que fue descrita una alta prevalencia de parasitosis (Gagliardi, 2010). No obstante, la autora menciona como un problema para la especie la carencia de reportes de control parasitario. En la población de estudio, Gagliardi (2010) describe como géneros más prevalentes en adultos a *Haemonchus* spp. y *Trichostrongylus* spp., mientras que en crías se observó con más frecuencia la presencia de *Trichuris* spp. En cuanto a los tratamientos, se observó poca eficacia de levamisol contra *Trichuris* spp. y *Trichostrongylus* spp. mientras que ivermectina y doramectina presentaron baja eficacia principalmente contra *Haemonchus* spp.

En nuestra región, los géneros de nemátodos gastrointestinales más frecuentes en bovinos domésticos incluyen *Haemonchus* spp., *Trichostrongylus* spp., *Cooperia* spp., *Oesophagostomum* spp. y *Ostertagia* spp. (Mederos *et al.*, 2018). *Haemonchus* spp. se destaca por ser el género más patógeno y con mayor potencial biótico produciendo cuadros graves de anemia, mientras que *Trichostrongylus* spp. genera daños en el epitelio intestinal ocasionando enteritis principalmente en animales jóvenes (Roeber *et al.*, 2013). Otro género que puede generar pérdidas importantes en la producción es *Ostertagia* spp. principalmente debido a su capacidad de detener su desarrollo por varios meses (hipobiosis) lo cual dificulta su control (Steffan *et al.*, 2010).

Por otro lado, si bien *Cooperia* spp. y *Oesophagostomum* spp. suelen ser poco patógenos, pueden contribuir en los cuadros de gastroenteritis parasitaria (Roeber *et al.*, 2013).

La carencia de información sobre el actual estatus de sensibilidad de los géneros de nemátodos gastrointestinales presentes en la especie de antílope que se encuentra en cautiverio, sumado a una necesidad de tomar decisiones terapéuticas vinculadas a los tratamientos antiparasitarios basados en la interpretación de registros históricos representa un escalado en la toma de decisiones para el control parasitario integrado en antílopes.

Como se mencionó previamente, el único reporte sobre los géneros de nemátodos encontrados en la población de *Addax* mantenida en cautiverio en Uruguay es el presentado por Gagliardi en su tesis de grado (2010). Al ser una población parasitaria mixta, surge también la necesidad de desarrollar una técnica *in vitro* alternativa que permita evaluar la eficacia antiparasitaria que determine el nivel de sensibilidad farmacológica para la población parasitaria presente actualmente, teniendo en cuenta la existencia de las herramientas diagnósticas para determinar la sensibilidad para cada género parasitario de nematodos gastrointestinales en particular.

Al ser una especie en peligro de extinción, es de orden resaltar la relevancia de implementar técnicas *in vitro* factibles de ser aplicadas rutinariamente. Por último, la toma de definiciones en la selección de los fármacos antiparasitarios a caracterizar, debería basarse en un estudio retrospectivo que permita identificar los factores operativos históricos en el uso de los antiparasitarios en la población de estudio de *Addax nasomaculatus*.

## HIPÓTESIS

De acuerdo a lo planteado anteriormente, se plantean las siguientes hipótesis para la población de *Addax nasomaculatus* mantenida en cautiverio en el Parque Lecocq:

- 1) Históricamente la población de *A. nasomaculatus* presenta una terapéutica antiparasitaria variada en términos de frecuencia y familias farmacológicas.
- 2) Hay presencia de una población parasitaria mixta de nematodos gastrointestinales en la población de *A. nasomaculatus*;
- 3) La dinámica de la población parasitaria en *A. nasomaculatus* varía en su prevalencia de forma estacional;
- 4) Existe sensibilidad farmacológica diferencial entre las lactonas macrocíclicas y los imidazotiazoles, la cual está asociada a la prevalencia estacional parasitaria en *A. nasomaculatus*.

## OBJETIVOS

### Objetivo general

Implementar un estudio retrospectivo de control parasitario basado en una base de datos histórica sobre la población de *Addax nasomaculatus* mantenida en cautiverio en el Parque Lecocq, y proyectar una técnica *in vitro* para la detección de géneros de nemátodos gastrointestinales presentes y evaluar la efectividad farmacológica.

### Objetivos específicos

- I. Caracterizar demográficamente a la población de *Addax nasomaculatus* mantenida en cautiverio en el Parque Lecocq, y visualizar el histórico en la terapéutica antiparasitaria implementada para el control parasitario.
  
- II. Determinar la prevalencia de los géneros de nemátodos gastrointestinales presentes y su variación estacional en *Addax nasomaculatus* en cautiverio en Uruguay.
  
- III. Describir la sensibilidad parasitaria *in vitro* a la exposición de ivermectina, moxidectina y levamisol sobre larvas 3 de nemátodos gastrointestinales presentes en la población de *Addax* mantenida en cautiverio en el Parque Lecocq.

## **ESTRATEGIA DE INVESTIGACIÓN**

La investigación concerniente a esta Tesis constó de dos etapas; un estudio retrospectivo de los registros médicos de cada individuo y un ensayo de campo, el cual se realizó en el transcurso de un año epidemiológico. Ambos estudios en su conjunto, abarcan los objetivos específicos planteados. Los materiales y métodos, así como los principales resultados de ambos estudios se describen en los capítulos I y II. A continuación se presentará una única sección de discusión, en donde se realizará la discusión conjunta de ambos capítulos. El documento finaliza con las principales consideraciones finales de la tesis.

### ***Capítulo I: Caracterización demográfica y parasitaria a nivel histórico de la población de *Addax nasomaculatus* mantenida en el Parque Lecocq***

Para el cumplimiento del objetivo específico I, se organizaron y analizaron las fichas clínicas individuales de la totalidad de los individuos *Addax* del zoológico, registradas entre los años 1984 y 2023.

### ***Capítulo II: Prevalencia estacional y sensibilidad *in vitro* a lactonas macrocíclicas e imidazotiazoles en nemátodos gastrointestinales en antílope *Addax nasomaculatus* en cautiverio***

Para cumplir con los objetivos específicos II y III, se recolectaron durante un año muestras de materia fecal con una frecuencia mensual de la población de *Addax* en estudio. Las mismas fueron acondicionadas para realizar coprocultivos con el fin de obtener las larvas e identificar los nemátodos gastrointestinales presentes. A partir de ello, se evaluó de forma *in vitro*, mediante una técnica novedosa la motilidad larvaria, la inhibición de la motilidad frente a la exposición de ivermectina, moxidectina y levamisol en los laboratorios de Parasitología, Fisiología y Farmacología de la Facultad de Veterinaria.

# Capítulo I

## *Caracterización demográfica y parasitaria a nivel histórico de la población de *Addax nasomaculatus* mantenida en el Parque Lecocq*

### **Materiales y métodos**

#### *Población de estudio*

El estudio retrospectivo se realizó en la población de *Addax nasomaculatus* mantenida en el Parque Lecocq (Montevideo, 34°47'S, 56°20'O) desde el año 1984 hasta el año 2023 inclusive (Figura 2).



Figura 2. Población de *Addax nasomaculatus* ubicada en el Parque Lecocq, Montevideo, Uruguay.

#### *Procesamiento de datos*

La información registrada en las fichas clínicas individuales fue extraída, depurada y unificada en una misma planilla electrónica para registro de datos de forma estructurada. Cada individuo fue identificado según el número de caravana y número de microchip. También se registró el sexo y la fecha de nacimiento, así como la identificación de la madre y padre.

Para cada animal se identificaron y registraron los eventos ocurridos, los que fueron clasificados en: fisiológicos (fecha de nacimiento, partos, y fecha de muerte si corresponde), de manejo (movimientos, muestreos de materia fecal, estudios y procedimientos realizados), parasitarios y no parasitarios (involucro o no un evento parasitario). Dentro de los eventos parasitarios se incluyeron los tratamientos antiparasitarios, análisis coproparasitarios y registros de

sintomatología digestiva. Por otro lado, en los eventos no parasitarios se incluyó tanto la presencia de enfermedades y/o sintomatología de índole no parasitaria (infecciosa, cutánea, articular, entre otras) así como los tratamientos asociados. En cuanto a los muestreos coproparasitológicos, los mismos se clasificaron en aquellos realizados al momento previo al tratamiento (día 0) y a la evaluación posterior (día 10 postdosificación). En función de los valores promedio (rango) del día 0 y 10, se estimó un porcentaje global de reducción de hpg (D10/Dia0), En caso que exista registro, los resultados del cultivo de larvas fueron incluidos en la base de datos. En lo referente a las dosificaciones antihelmínticas, se registró el fármaco utilizado y protocolo de administración (dosificación única o combinada). En aquellos casos que existirán menciones sobre la posología, se especificó la vía de administración y concentración de la forma farmacéutica. Dado el enfoque de la presente tesis, sólo se consideró la información referente a datos demográficos y eventos parasitarios.

Para el análisis de los datos demográficos, se calculó la esperanza de vida de la población (años), la distribución por sexos (%) y edades. Las edades de los animales fueron clasificadas por categoría (menos de 6 meses, entre 6 meses y 3 años, entre 3 y 10 años, entre 10 y 15 años y mayores de 15 años). También se analizó el número de muertes por categoría etaria (%).

Por otro lado, para el análisis de la información parasitaria, se evaluaron cuántas dosificaciones antihelmínticas fueron acompañadas de un estudio de hpg (huevos por gramo) tanto pre como post dosificación (%) y cuántos de éstos fueron cultivados con el fin de identificar los géneros presentes (n).

En cuanto a los tratamientos aplicados, se calculó tanto la proporción de tratamientos monodroga en relación a los protocolos multidroga (dos o más drogas) (%), así como los antiparasitarios y dosificaciones combinadas aplicadas (%). La información se caracterizó a nivel global y por categoría etaria. Las dosis anuales por individuo se calcularon mediante dos aproximaciones, en primer término se calculó el número total de dosificaciones que recibió un individuo a lo largo de su vida (los datos se calcularon considerando al 2023 como la fecha que alcanza el estudio retrospectivo) (dosis totales) y en segundo término se determinó el número de dosificaciones anuales recibidas por un animal en función de la edad (dosis/año).

### *Análisis estadístico*

Los registros históricos fueron inicialmente procesados en una planilla Excel para su posterior análisis. Posteriormente, el análisis de los datos demográficos y parasitarios se realizó mediante estadística descriptiva observacional, utilizando el software R (v4.4.3, R Core Team 2024).

## Resultados

La población de Addax en el período de estudio estuvo constituida por 109 individuos, siendo un 53% hembras y un 47% machos ( $p > 0.05$ ). En cuanto a la longevidad histórica, se registraron individuos de hasta 18 años de edad (2 individuos), aunque se observó una elevada mortalidad en la población de animales en los primeros 3 años de vida (26 individuos) (Figura 3).

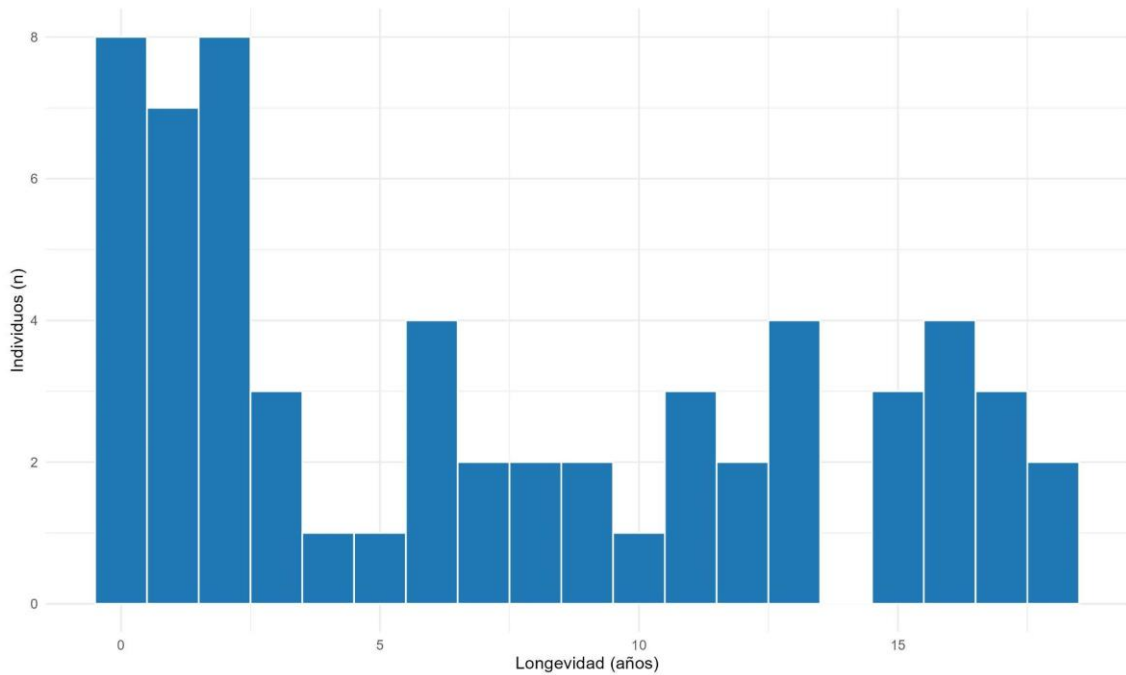


Figura 3. Distribución de la longevidad histórica de la población de *Addax nasomaculatus* mantenida en el Parque Lecocq (entre 1984 y 2023).

En cuanto a las categorías etarias, se registraron mortalidades en la primera etapa de vida (<6 meses), con una mayor presentación en la categoría de 6 meses a 3 años (Figura 4).

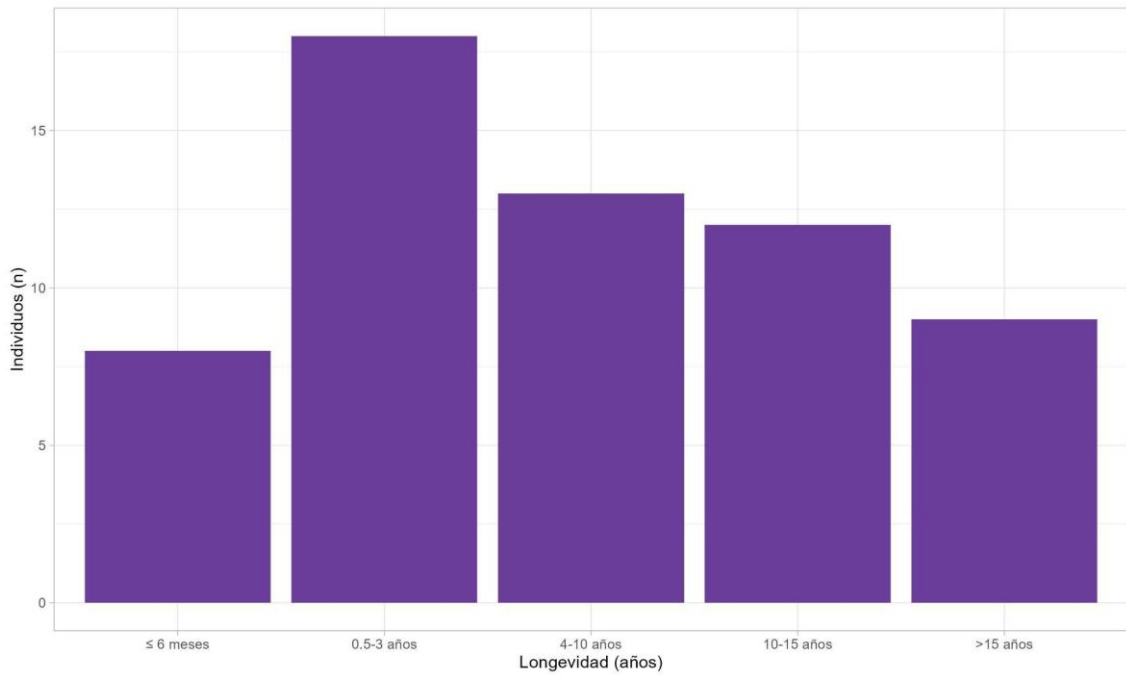


Figura 4. Distribución de la longevidad de los individuos por categoría etaria a nivel histórico en la población de *Addax nasomaculatus* mantenida en el Parque Lecocq (entre 1984 y 2023).

En relación a los animales vivos al momento de este estudio, se visualiza una población con un predominio de individuos mayores a los 4 años, una alta cantidad de ejemplares mayores a 11 años y un número reducido de animales de hasta 3 años (figura 5).

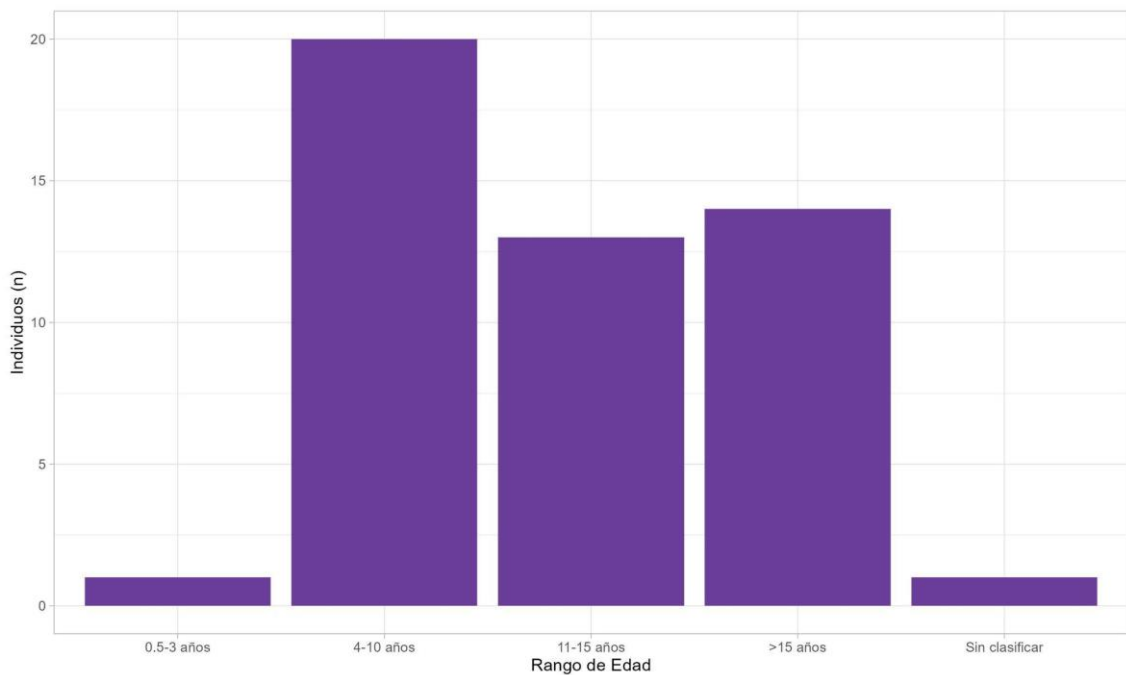


Figura 5. Distribución por categoría etaria de los individuos de la población actual de *Addax nasomaculatus* del Parque Lecocq (entre 1984 y 2023).

En cuanto a las dosificaciones con antihelmínticos a nivel histórico, los animales que al momento de este estudio se registran como animales muertos, recibieron una alta cantidad de dosificaciones antiparasitarias anuales en relación con los que se registraron en animales vivos. En su conjunto toda la población de animales recibieron un promedio de 5 dosis por año con un rango de 0 a 18 dosificaciones (Figura 6). La distribución de los datos, indicaría que animales muertos menores a 10 años, recibieron mayor número de dosificaciones anuales que los animales vivos mayores a 10 años. Esta distribución de dosificaciones es indicativa de que los animales más jóvenes serían más dosificados que los animales más longevos.

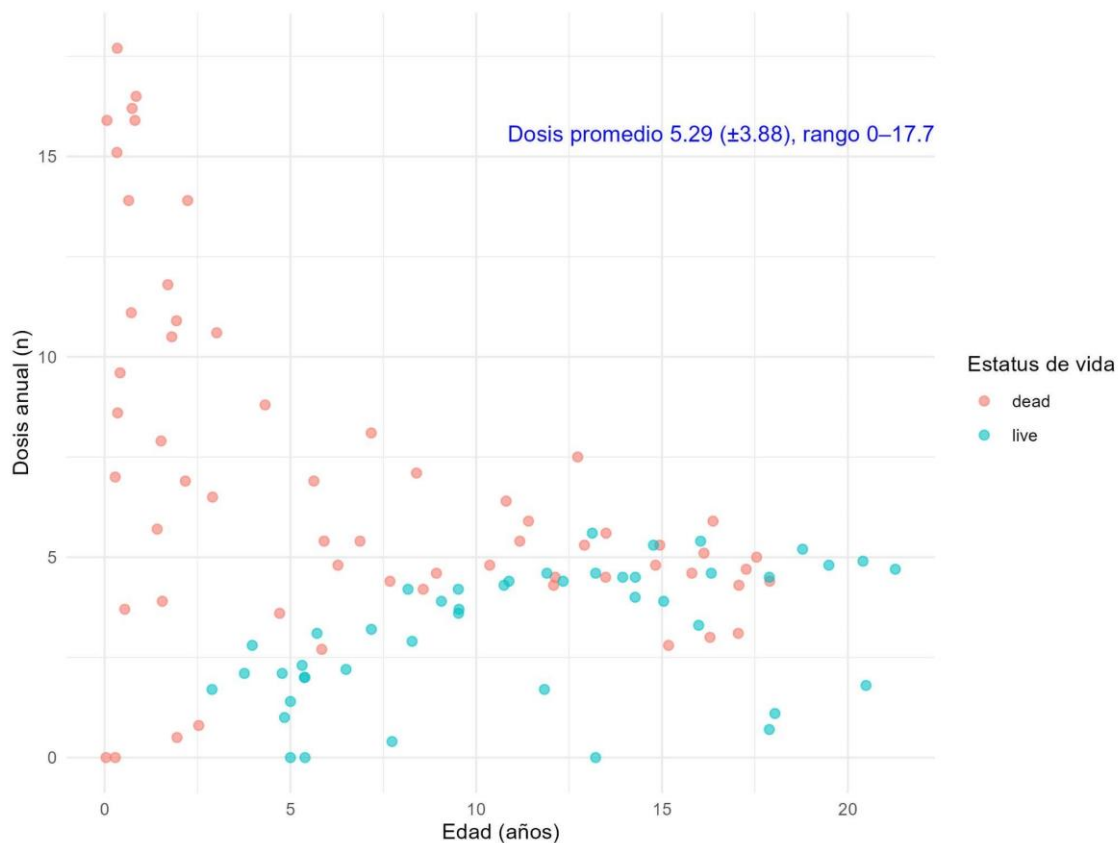


Figura 6. Dosificaciones por año en función de la edad de cada individuo de la población de *Addax nasomaculatus* del Parque Lecocq, tanto para animales vivos (puntos celestes) como muertos (puntos rosados). Las dosis individuales anuales se calcularon mediante el cociente número dosificaciones total para un individuo en función de la edad.

Por otro lado, los animales que estaban vivos al momento de realizado este estudio recibieron menos dosis por año, con una mayor cantidad de animales por debajo de las 5 dosificaciones anuales (Figura 6). Al normalizar por número

absoluto de dosis recibidas (dosis totales), se observa que tanto los animales muertos o vivos recibieron similares cantidades de tratamientos antiparasitarios, lo que sugiere una dependencia en que los animales más longevos reciben un número mayor de dosificaciones. En promedio todos los animales recibieron 38 desparasitaciones a lo largo de su vida (Figura 7). La distribución del número total de dosis por rango etario se presenta en la figura 8.

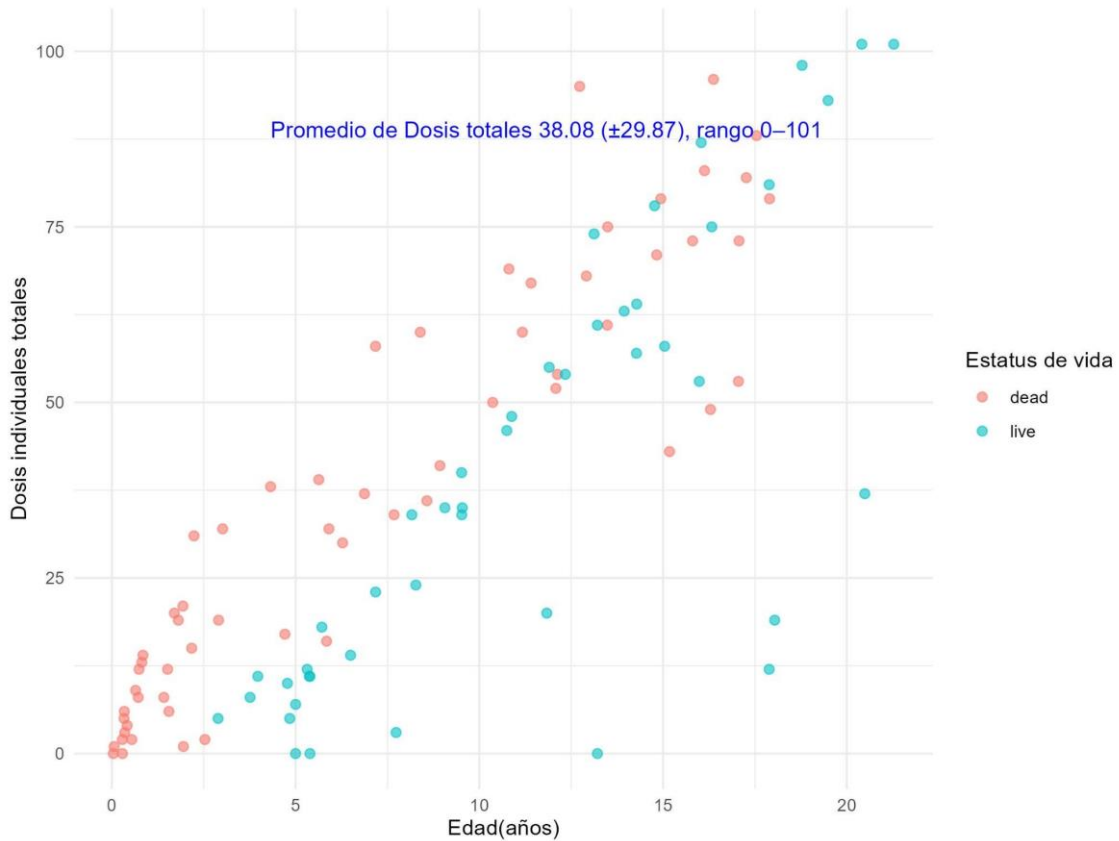


Figura 7. Dosificaciones individuales totales en función de la edad de la población de Addax mantenida en el Parque Lecocq según el estado de vida (vivos: puntos celestes; muertos: puntos rosados). Las dosis totales por individuo a la edad alcanzada al 2023.

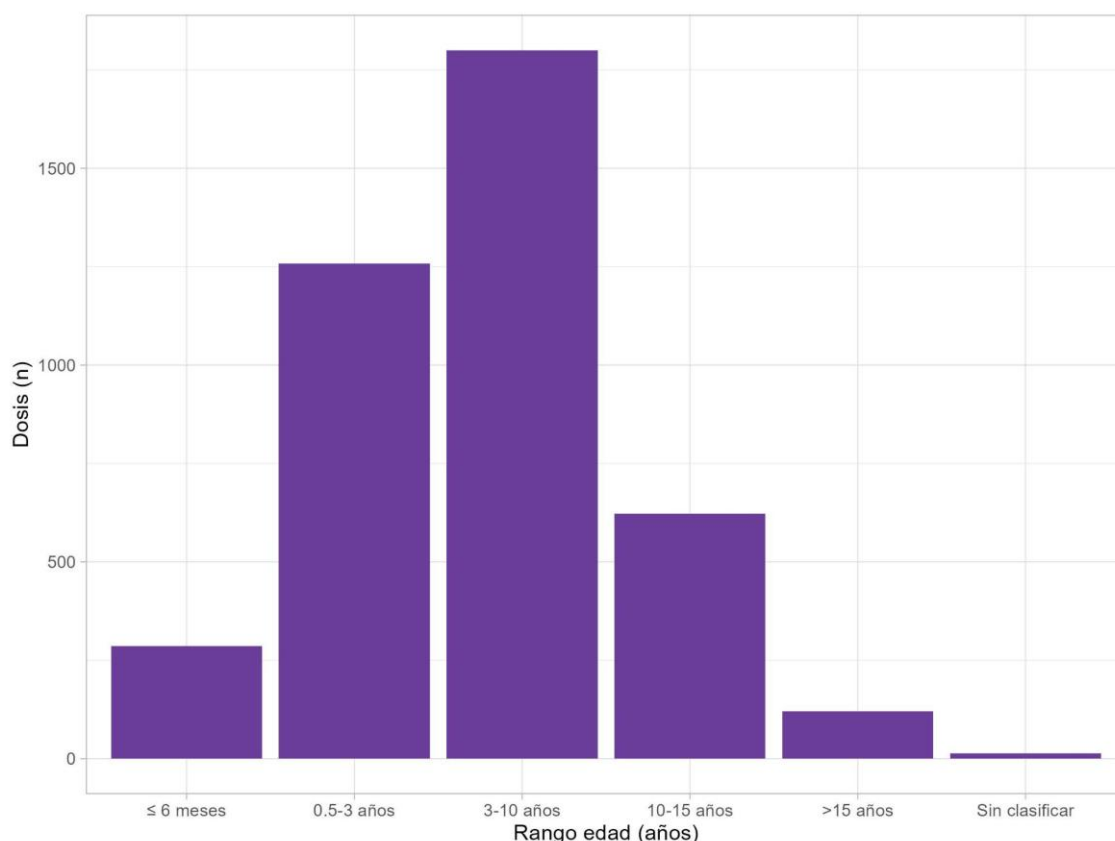


Figura 8. Distribución del número total de dosis por rango etario en la población de *Addax nasomaculatus* mantenida en Uruguay. Las dosis totales por individuo a la edad alcanzada al 2023.

Por otro lado, en lo que representa al uso de las familias de antiparasitarios utilizados en todo el período, las lactonas macrocíclicas ocuparon casi un 60% del total de las dosificaciones con antiparasitarios, con un predominio en el uso del activo ivermectina. En cuanto a los imidazotiazoles, levamisol representó un 27.3% del total mientras que un 31,6% corresponde al uso de salicilanilidas (closantel o rafoxinidas) que suelen ser parte de presentaciones combinadas con otros fármacos. Por último, un 8,8% corresponde a benzimidazoles y un 0,9% a derquantel y monepantel.

Al evaluar la distribución porcentual de cada fármaco, y en concordancia con los resultados anteriores, los fármacos más utilizados fueron los que pertenecen a la familia de las lactonas macrocíclicas y a los imidazotiazoles (específicamente el levamisol) (Figura 9). Desde el punto de vista de la aplicación única o combinada, no se observaron discrepancias entre las aplicaciones únicas o combinadas con dos fármacos. Las dosificaciones con tres o más fármacos representaron un mínimo de adhesión. (Figura 10).

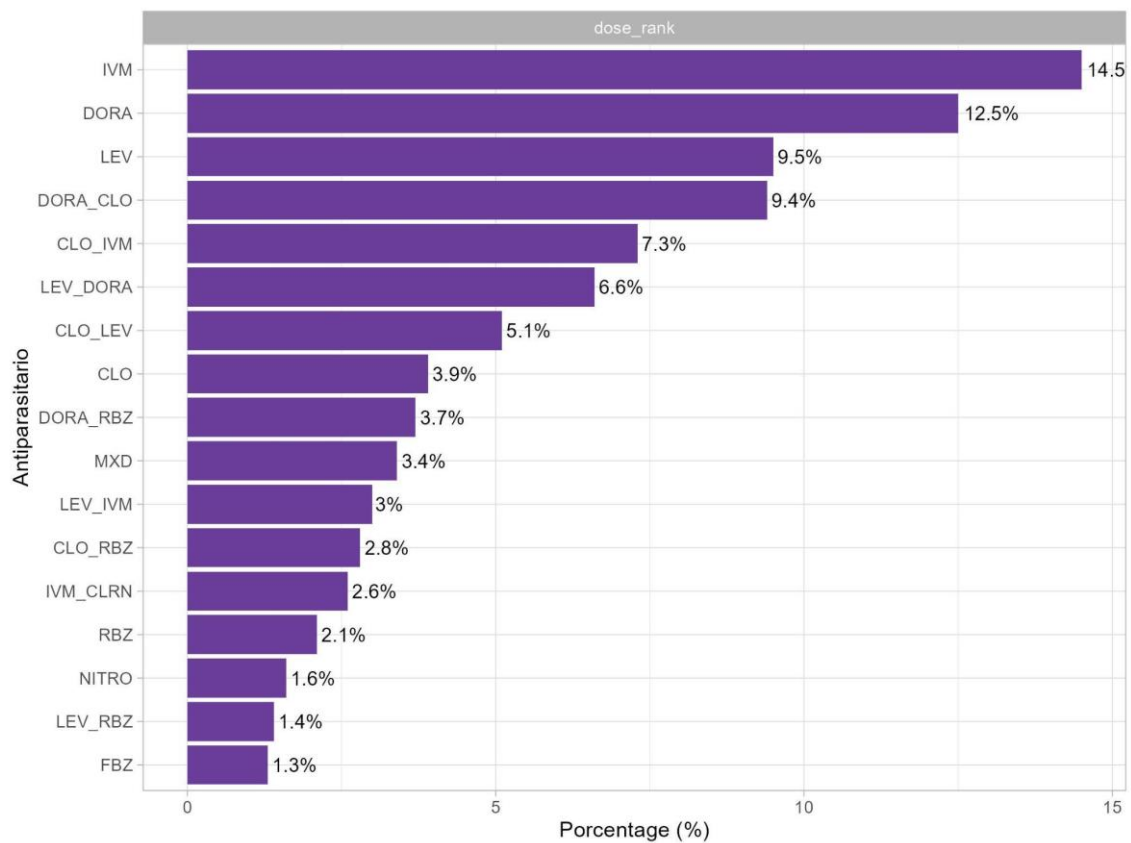


Figura 9. Distribución porcentual de cada fármaco antiparasitario utilizado en la población de *Addax nasomaculatus* del Parque Lecocq a nivel histórico. IVM = ivermectina; DORA = doramectina; CLO = closantel; LEV = levamisol; RBZ = ricobenzadol; MXD = moxidectin; CLRN = clorsulón; NITRO = nitroxinil; FBZ = febendazol.

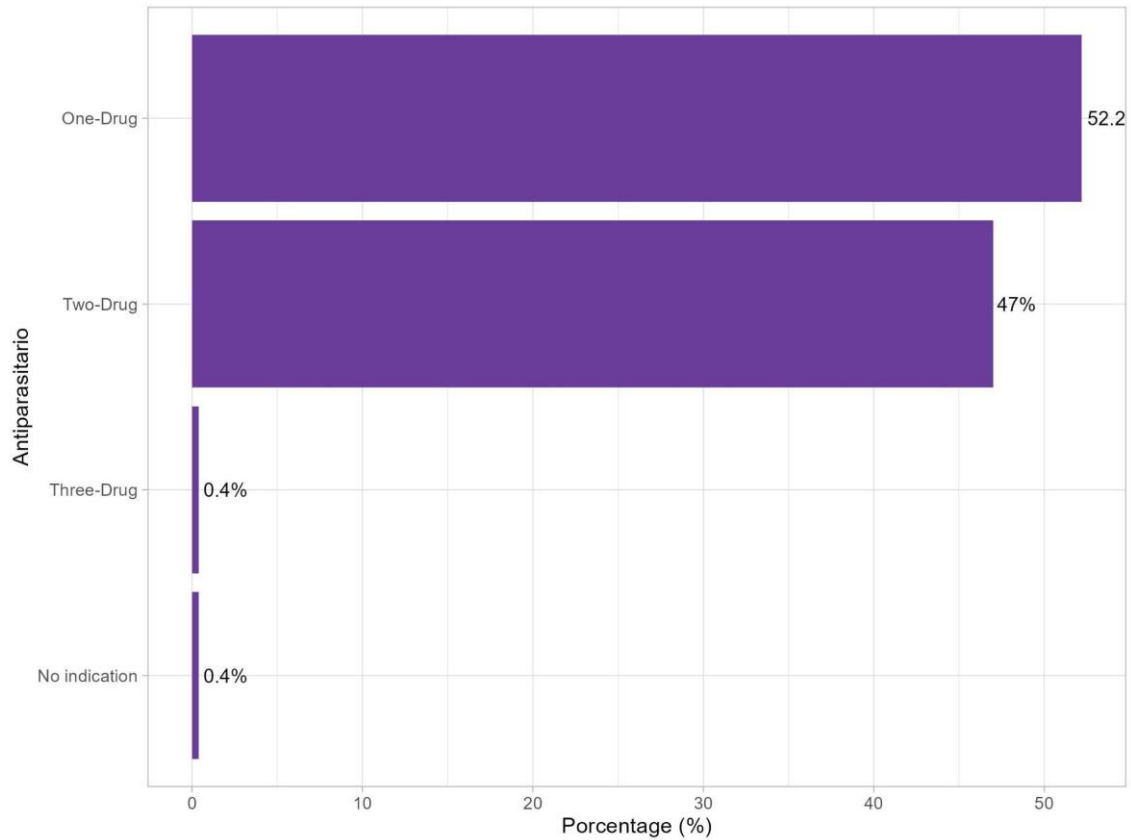


Figura 10. Distribución porcentual de los protocolos antiparasitarios utilizados históricamente en la población de *Addax nasomaculatus* ubicada en Uruguay.

Con respecto a los tratamientos aplicados por categoría etaria, la figura 11 evidencia una dosificación sistemática a nivel general con un uso predominante de lactonas macrocíclicas, principalmente durante los primeros 6 meses de vida, siendo prácticamente limitados a la dosificación con ivermectina como droga única.

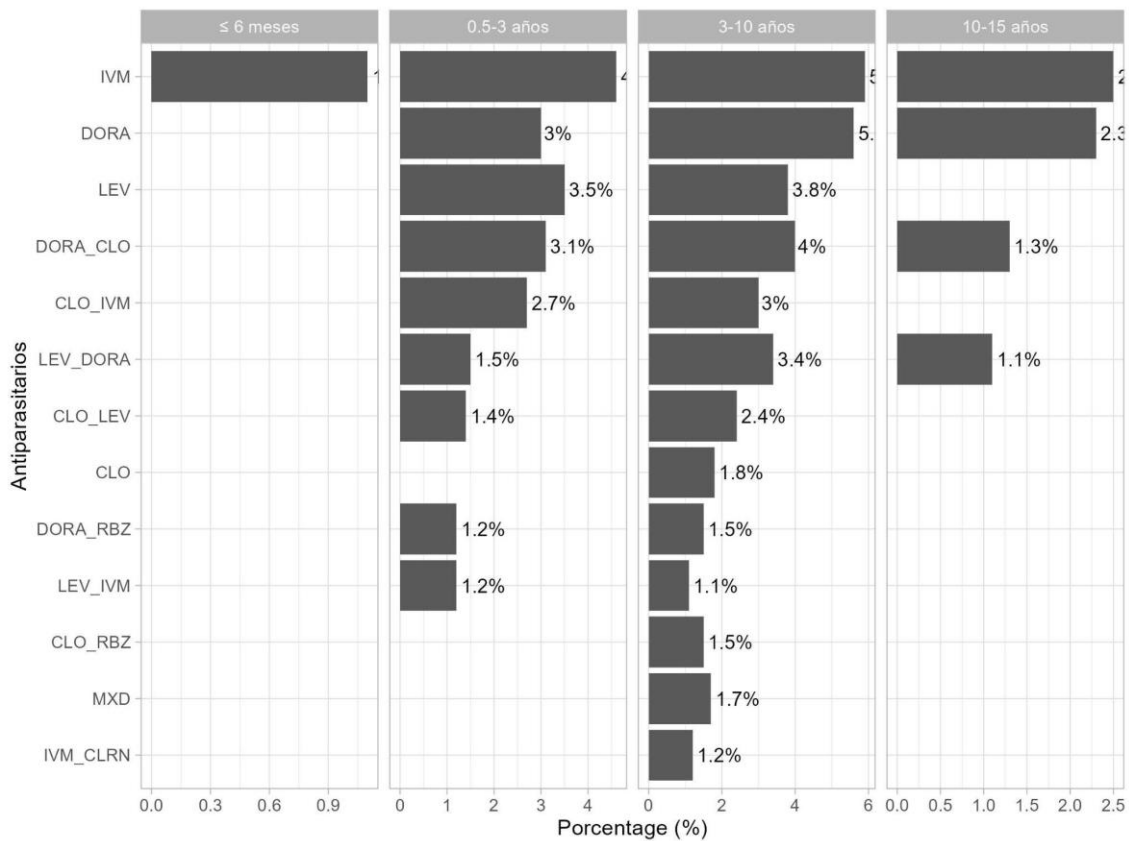


Figura 11. Distribución porcentual de fármacos utilizados por categoría etaria en la población de Addax del Parque Lecocq. IVM = ivermectina; DORA = doramectina; CLO = closantel; LEV = levamisol; RBZ = ricobenzadol; MXD = moxidectin; CLRN = clorsulón; NITRO = nitroxinil; FBZ = febandazol.

De los 3719 tratamientos antiparasitarios aplicados a toda la población en todo el período del estudio, únicamente a un 0,06% se le realizó un análisis coprológico post-dosificación. Dentro de los cuales el promedio de hpg previo a la dosificación fue de 3357 hpg (rango 407 a 18600 hpg) disminuyendo a los 10 días a un promedio de 705 hpg con un rango de 215 a 10111, lo que resulta en una reducción en los recuentos de hpg global, sin identificar familia o antiparasitario específico, del 21%. En relación al cultivo y la identificación de géneros identificados en los coprocultivos, cabe señalar que únicamente el 13% se les realizó la identificación de géneros parasitarios, siendo identificados con un mayor predominio *Haemonchus* spp., seguido por *Trichostrongylus* spp., *Ostertagia* spp., *Trichuris* spp. y *Nematodirus* spp.

## Capítulo II

### *Prevalencia estacional y sensibilidad in vitro a lactonas macrocíclicas e imidazotiazoles en nemátodos gastrointestinales en antílope *Addax nasomaculatus* en cautiverio*

*Adaptado de:* Esteves, C., Villagrán, M., Correa, O., Suárez, G. (2025). Seasonal prevalence and in vitro sensitivity to macrocyclic lactones and imidazothiazoles in gastrointestinal nematodes in captive *Addax nasomaculatus* antelope. *Research in Veterinary Science*, 196, 105860. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2025.105860>.

#### **Materiales y métodos**

##### *Permisos y aprobaciones éticas*

El manejo de los animales y los procedimientos realizados en este estudio fueron aprobados por la Comisión Honoraria de Experimentación Animal, Universidad de la República, Uruguay (CEUAFVET-1077, 95 CHEA).

##### *Datos meteorológicos*

Las condiciones meteorológicas para el período de estudio fueron proporcionadas por la Estación Meteorológica del Instituto de Investigación Agropecuaria (INIA Las Brujas, Canelones, Uruguay; 34°40'S, 56°20' E). Para este estudio se utilizaron la precipitación media mensual acumulada (mm<sup>3</sup>) y la temperatura media mensual diaria (°C) a nivel del suelo.

##### *Población de estudio*

El ensayo de campo se realizó en la población de *Addax nasomaculatus* mantenida en el zoológico Parque Lecocq (Montevideo, Uruguay; 34°47'30"S 56°20'03"O) entre septiembre de 2022 y enero de 2024.

La población estaba compuesta por 36 individuos, incluidos 18 machos y 18 hembras (3 juveniles y 33 adultos), distribuidos en seis recintos, en una superficie total de 14 ha. La distribución de los individuos entre los recintos varió a lo largo del estudio según la gestión del zoológico.

##### *Recolección y procesamiento de muestras fecales*

Se recolectaron muestras de materia fecal con una frecuencia mensual de la población en estudio, considerando las 4 estaciones del año (primavera, verano, otoño e invierno). Para recolectar las muestras se esperó a que los animales defecaran para posteriormente recoger las mismas del suelo. Las muestras recolectadas fueron agrupadas e identificadas por corral, con un promedio aproximado de 5 muestras por muestreo. Las mismas se mantuvieron

refrigeradas durante el transporte hacia el Laboratorio de Parasitología en Facultad de Veterinaria, Montevideo, Uruguay; donde fueron procesadas siguiendo los protocolos aprobados para experimentación (CSIC I+D 2020, número 5).

#### *Cuantificación de nemátodos gastrointestinales y obtención de larvas 3*

Para esto, se determinó la cantidad de huevos por gramo de materia fecal (HPG), mediante la técnica de McMaster (Thienpont *et al.*, 1986). Las muestras con mayor recuento de HPG fueron cultivadas utilizando la técnica descrita por Roberts y O'Sullivan (1949) con el fin de obtener las larvas 3. Luego de recuperadas las larvas del cultivo, las mismas fueron filtradas con agua destilada por 24 horas en estufa a 37°C con una fuente de luz tenue por debajo para estimular la migración a través del filtro en base a lo descrito por Quiroz (2002).

#### *Evaluación de la sensibilidad in vitro a antiparasitarios específicos*

Se obtuvieron las soluciones madre 1 (SM1) de Ivermectina (IVM) 2mM, Moxidectin (MOX) 2mM y Levamisol (LEV) 25mM diluidas en DMSO 1.6%. A partir de las mismas se realizaron 6 diluciones obteniendo 7 soluciones de trabajo (ST) en el rango de 0.5 a 32 µM para las lactonas y de 1.56 a 100 µM para levamisol. En una placa de ELISA se evaluó la motilidad larvaria por cuatuplicado de los grupos IVM, MOX, LEV y Control (DMSO 1.6%) mediante el uso del dispositivo WMicrotracker™ ONE (PhylumTech, Santa Fe, Argentina) por 240 minutos a 27°C. Luego se agruparon las larvas por concentración y droga, para ser filtradas con agua destilada por 24 horas mediante el mismo procedimiento realizado para la limpieza de la muestra. Con las larvas que lograron emigrar se realizó la identificación de los géneros presentes mediante la medición de la longitud de la cola (van Wyk *et al.*, 2004). Previo a esto se tomó una alícuota de las larvas a evaluar en el tracker (precontrol) para la identificación de los géneros presentes y su comparación con el grupo control colocado en el tracker (postcontrol) para descartar el efecto del DMSO en la supervivencia de las larvas.

#### *Análisis estadístico*

Se realizó un análisis estadístico descriptivo de los datos meteorológicos (precipitación media mensual acumulada y temperatura media diaria mensual) para el período de estudio. Para evaluar la actividad de los parásitos, se calculó la media de huevos por gramo (hpg) y la proporción de larvas L3 de los géneros de nemátodos gastrointestinales para cada momento de muestreo. La inhibición de la actividad larvaria se determinó utilizando la siguiente fórmula:

Actividad (%) = 100 (actividad larvaria media de la concentración [ST1 a ST7] en el fármaco específico / actividad larvaria media del grupo de control [grupo ST0]) × 100).

## Resultados

En el período estudiado se observó un contraste tanto en la temperatura como en la lluvia acumulada media mensual entre primavera-verano 2022/2023 y 2023/2024, con un período intermedio de invierno. Durante este período, las temperaturas medias diurnas fueron inferiores a las del período primavera-verano y a la temperatura óptima de eclosión de los huevos de *Haemonchus* spp. (Jehan y Gupta, 1974). Al comparar los períodos de primavera y verano se observó una mayor precipitación acumulada a finales de 2023, en contraste con la primavera-verano de 2022, cuando se registraron menos precipitaciones. Esto caracteriza a 2022/2023 como una estación seca y a 2023/2024 como una estación lluviosa (Fig. 9). Estas condiciones ambientales influyeron en las características de las pasturas en las cuales se encontraban los animales (Fig. 10).

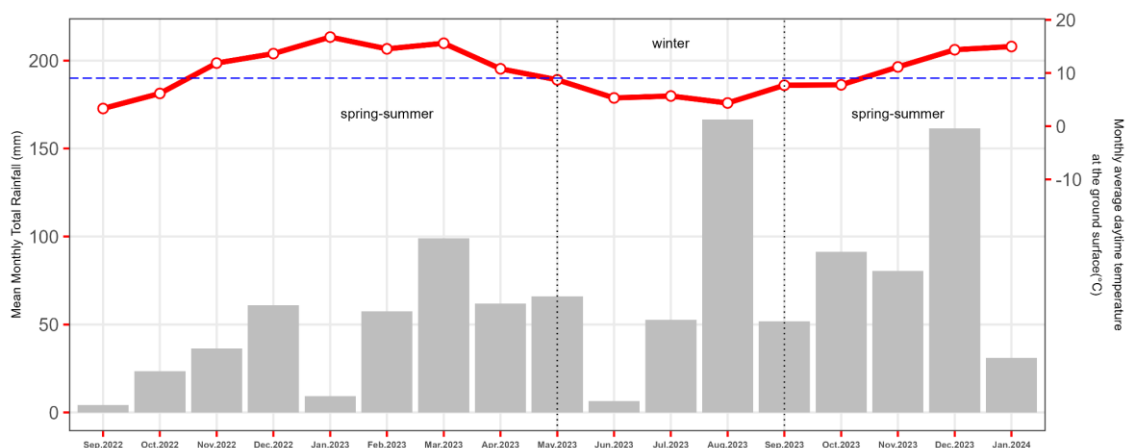


Figura 9. Promedio mensual acumulado de lluvia (eje y izquierdo) y temperatura mensual diaria promedio a nivel del pasto (eje y derecho). La línea azul marca la temperatura a partir de la cual eclosionan los huevos de *Haemonchus* spp. (Basado en Jehan y Gupta, 1974). Las líneas punteadas verticales indican el inicio y el final del período invernal en el estudio (Esteves *et al.*, 2025).



Figura 10. Estado de la pastura en el período de primavera-verano 2022 (izquierda) en comparación con primavera-verano 2023 (derecha) (Esteves *et al.*, 2025).

Este contraste climatológico, se traduce asimismo en un contraste a nivel parasitológico, con recuentos menores de hpg (<150 hpg; diciembre a mayo) en el período seco respecto al lluvioso (>150 hpg; octubre a enero). En cuanto a los géneros de nemátodos gastrointestinales encontrados, se observó un predominio de *Haemonchus* spp. en los meses de primavera y verano, en los cuales se visualiza un incremento en los recuentos de hpg promedio; y *Trichostrongylus* spp. en los meses de invierno, en los que se evidenció una disminución en la cantidad de recuentos de hpg promedio. Otros géneros encontrados incluyeron *Ostertagia* spp., *Cooperia* spp. y *Oesophagostomum* spp. en menor proporción; mientras que en los meses correspondientes al otoño no se obtuvieron L3 suficientes en el cultivo (Fig. 11). También se observaron huevos correspondientes a *Nematodirus* spp. y *Trichuris* spp. en el coproparasitario.

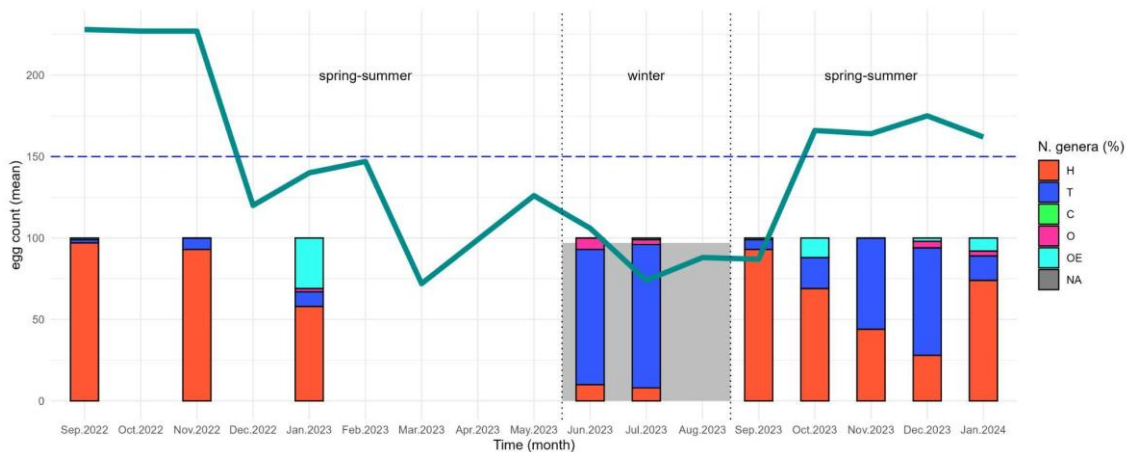


Figura 11. Perfil de HPG (huevos por gramo) a lo largo del año epidemiológico y géneros parasitarios encontrados. La línea punteada indica un HPG de 150 como punto de corte en base

a la sensibilidad de la técnica. H=*Haemonchus* spp., T=*Trichostrongylus* spp., C=*Cooperia* spp., O=*Ostertagia* spp., OE=*Oesophagostomum* spp. (Esteves *et al.*, 2025).

Se observó una prevalencia similar de géneros entre las evaluaciones previas y posteriores al ensayo *in vitro*. La actividad larvaria se evaluó en función de la concentración de IVM, MOX y LEV, clasificando las muestras en tres estaciones descritas previamente: primavera-verano seco, invierno y primavera-verano lluvioso (Fig. 12). Los resultados demostraron un contraste en la actividad de las larvas expuestas al levamisol en comparación con la de las lactonas macrocíclicas, durante el período invernal. En el caso de la ivermectina y la moxidectina, la tendencia general de la motilidad larvaria disminuyó a medida que aumentaba la concentración del fármaco. No obstante, la motilidad larvaria se mantuvo por encima del 25 % incluso cuando se expuso a 32  $\mu\text{M}$ , que constituyó la concentración más alta utilizada en nuestro estudio para ambos fármacos. En el caso de la IVM y la MOX, no se observaron diferencias en las tendencias durante las diferentes estaciones del estudio. Por el contrario, el levamisol demostró una eficacia superior al 90 % durante los meses de verano, cuando predominaba *Haemonchus* spp., con un rango de IC<sub>50</sub> de 9,9  $\mu\text{M}$  a 27  $\mu\text{M}$ . Sin embargo, durante el invierno, cuando *Trichostrongylus* spp. fue más prevalente, la motilidad larvaria se mantuvo por encima del 50 % incluso a una concentración de 100  $\mu\text{M}$ , lo que indica una baja eficacia a pesar de la reducción de la excreción de huevos (Fig. 12).

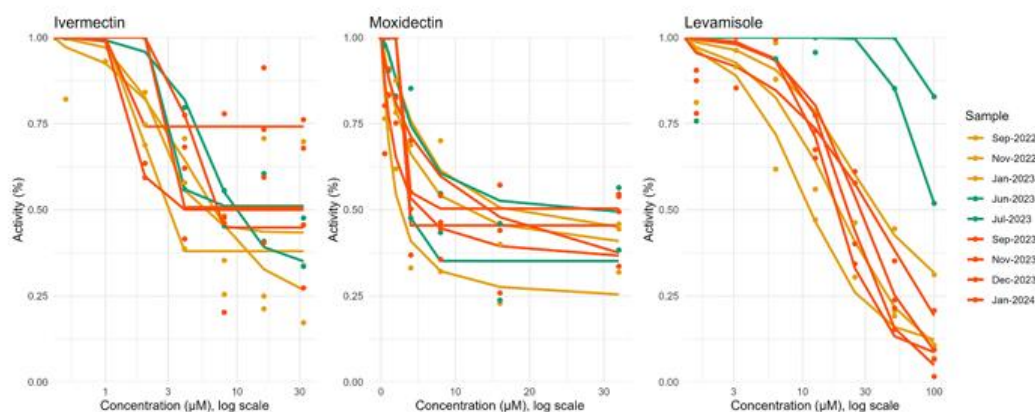


Figura 12. Actividad larvaria (%) en función de la concentración ( $\mu\text{M}$ ) de ivermectina (izquierda), moxidectina (centro) y levamisol (derecha) en la población cautiva de antílopes *Addax nasomaculatus* en Uruguay. Las muestras se subdividieron y agruparon en tres períodos: primavera-verano seco (sep-2022 / nov-2022 / enero de 2023; amarillo), invierno (junio de 2023 / julio de 2023; verde) y primavera-verano lluvioso (septiembre de 2023 / noviembre de 2023 / diciembre de 2023 / enero de 2024; naranja) (Esteves *et al.*, 2025).

Una vez obtenidas las curvas de actividad larvaria en función de la concentración del fármaco, se seleccionaron las cuatro muestras más representativas de las

estaciones previamente determinadas para el recuento y la identificación de los géneros larvarios: primavera-verano seco, invierno, primavera lluviosa y verano lluvioso. La figura 13 muestra el porcentaje de géneros larvarios tras filtrar cada género y cada uno de los tres fármacos a su concentración máxima (ST1) en comparación con el grupo de control (ST0) en las cuatro muestras seleccionadas. En el muestreo correspondiente a la primavera-verano seca, se observó un predominio de *Haemonchus* spp., manteniendo la tendencia para los tres fármacos. Durante el invierno y la primavera lluviosa, *Trichostrongylus* spp. predominó en el grupo control y en los tres grupos de fármacos. En el verano húmedo (enero), se observó un predominio de *Haemonchus* spp. en el grupo control, aunque esta proporción disminuyó drásticamente en los tres tratamientos (principalmente moxidectina y levamisol, a diferencia de lo que ocurre con la ivermectina). Por el contrario, se produjo un marcado aumento del número de *Trichostrongylus* spp. en relación con el número total de larvas encontradas.

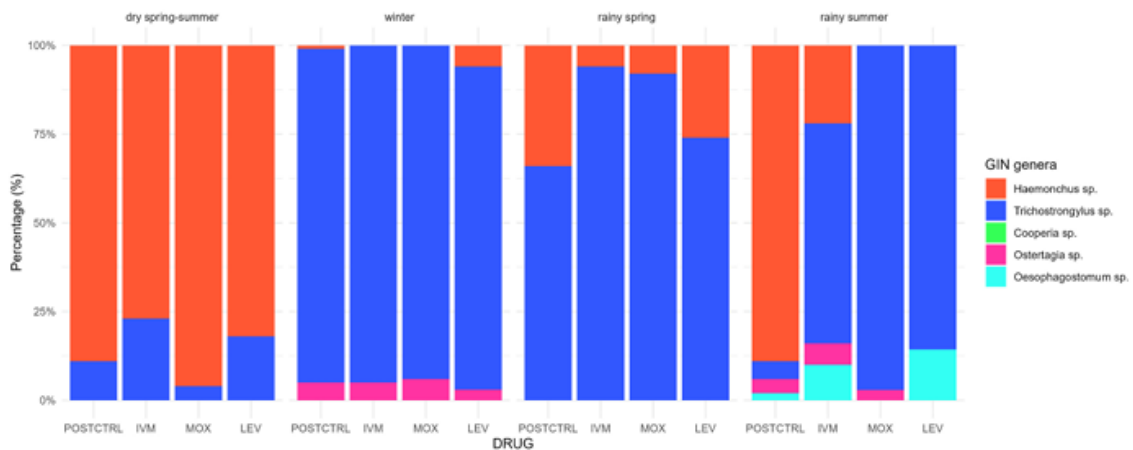


Figura 13. Distribución de los géneros de nematodos gastrointestinales (NGI) (%) en la muestra de control (ST0) y las tres drogas (IVM; MOX; LEV) en su concentración más alta (ST1) en primavera-verano (noviembre de 2022), invierno (julio de 2023), primavera lluviosa (noviembre de 2023) y verano lluvioso (enero de 2024) en la población cautiva de antílopes *Addax nasomaculatus* en Uruguay. IVM = ivermectina; MOX = moxidectina; LEV = levamisol (Esteves *et al.*, 2025).

## Discusión general

La presente tesis permitió integrar un abordaje metodológico basado en un análisis retrospectivo de más de 30 años de registros demográficos como parasitario de la población de *Addax nasomaculatus* mantenida en cautiverio en el Parque Lecocq, sumado a un estudio *in vitro* de motilidad larvaria ante distintos fármacos antiparasitarios, permitiendo realizar estudios de investigación en especies protegidas sin necesidad de manipular directamente a los animales.

En cuanto a la dinámica poblacional, en todo el período se registran nacimientos periódicos. No obstante, se observó una alta mortalidad en los primeros 3 años. Como resultado, la última etapa presentó una disminución en las categorías jóvenes y una población con una baja frecuencia de recambio de individuos. La categoría actual predominante es la de 3 a 10 años con una expectativa de vida de hasta 18 años. Esto podría suponer un problema a nivel en la viabilidad de la población, ya que si se tiene un bajo número de animales en edad reproductiva, el crecimiento de la misma se vería condicionado a corto plazo, con una posible disminución de individuos jóvenes a largo plazo (Le Galliard *et al.*, 2005). Además de la disminución en la fertilidad, una población envejecida tiene mayor riesgo de altas tasas de mortalidad y disminución de la inmunidad (Ricklefs, 2008) predisponiendo a la aparición de enfermedades infecciosas y/o parasitarias, entre otras.

A diferencia de las condiciones de cautiverio (como es el caso de la población de estudio), en vida libre el número de individuos jóvenes que se unen a la población adulta se define como reclutamiento, y en herbívoros de gran tamaño está ligado a la densidad poblacional (Festa-Bianchet *et al.*, 2005). A mayor densidad de animales, suele haber una disminución en el reclutamiento con una menor cantidad de crías que sobreviven hasta la edad adulta generando que la población de animales mayores aumente con el tiempo (Festa-Bianchet *et al.*, 2005). Consideramos que la distribución de la población en nuestro estudio no es representativa de esta densidad, al estar sometido a un sistema de cría cerrado. Otros autores, como lo que reporta Jackson *et al.* (2020), indicaron que la variación en la edad promedio de los adultos es la que determina la variación observada en la supervivencia (expectativa de vida) y no la densidad de animales en sí misma. Si bien en el estudio de Jackson *et al.* (2020) no se calculó la tasa de natalidad y mortalidad anual, al igual que en nuestro estudio, determinar la estructura etaria de una población es importante ya que la misma influye también sobre el crecimiento de la misma. Esto, sumado al hecho de que la mayor concentración de muertes en la población se registró en categorías jóvenes, conlleva a una población actual de *Addax* envejecida.

En cuanto a los tratamientos antihelmínticos administrados históricamente, se evidenció un uso de antiparasitarios constante (más de 5 tratamientos anuales) a lo largo de la vida de los individuos, lo que lleva a un aumento sostenido del número de dosificaciones a medida que avanza la edad de los animales. Esto sugiere una patrón de dosificación rutinario independiente de la edad, lo cual refleja una planificación terapéutica protocolizada. Sin embargo, en los animales jóvenes se visualiza un incremento en la tasa de dosificación a diferencia de los animales más longevos. Al evaluar las muertes reportadas, se observa que a pesar de las dosificaciones los animales mueren igualmente, siendo los animales jóvenes los que presentaron un mayor número de dosificaciones y mayor mortalidad en relación con los animales adultos. Si bien la información que se encuentra registrada en las fichas clínicas individuales vinculada al diagnóstico definitivo es escasa, las posibles causas de incremento en el número de dosificaciones incluirían errores en la dosificación, resistencia antiparasitaria, o errores en el diagnóstico lo cual llevaría a dosificaciones frecuentes. Además, el exceso de dosificaciones podría suponer efectos secundarios en los animales siendo los factores de riesgo principales la sobredosis (Swenson *et al.*, 2020), la edad del animal, temperaturas ambientales excesivas, ejercicio constante y baja condición corporal (Swenson *et al.*, 2020; Silva *et al.*, 2024). Estos factores podrían aumentar la toxicidad de los antiparasitarios (Silva *et al.*, 2024), además de otros factores como por ejemplo la deshidratación y el estrés que también podrían jugar un rol importante (Müller y Dwyer, 2016). Por lo tanto, los datos históricos de la terapéutica antiparasitaria, sugieren la necesidad de revisar la pertinencia del control parasitario y tomar medidas basadas en evidencias.

En referencia específica al diagnóstico parasitario, visualizamos una muy baja adhesión a la verificación de la eficacia parasitológica posterior a la dosificación (menor al 1%), lo cual va acompañado de una incertidumbre en el diagnóstico definitivo vinculado a la enfermedad parasitaria. El diagnóstico parasitario a través de la medición del hpg y los cultivos de larvas, permitirían realizar tratamientos dirigidos y utilizar dosis adecuadas (Sabatini *et al.*, 2023). Al tener pocos estudios coprológicos y un número considerable de tratamientos basados en la sintomatología clínica, no se debe descartar la posibilidad de otras causas de síntomas gastrointestinales o enfermedades de diferente índole. Es recomendable realizar un conteo de huevos tanto antes como después de la dosificación, siendo el momento del muestreo post dosificación variable según la clase de droga utilizada (a modo de ejemplo, 7 a 10 días luego de la desparasitación para levamisol y 14 a 17 días en el caso de las lactonas macrocíclicas). Realizar estos muestreos de forma regular permitiría confirmar la presencia de parasitosis, aplicar un tratamiento más dirigido y evaluar la respuesta al tratamiento (Sabatini *et al.*, 2023). La información nuevamente, resalta la necesidad de incrementar el diagnóstico en los planes de control parasitario para la especie.

El tratamiento monodroga y el uso de la combinación de dos drogas fueron los protocolos mayormente utilizados en la población en estudio, siendo principalmente las combinaciones más utilizadas las asociadas con closantel y lactonas macrocíclicas o levamisol y lactonas macrocíclicas. Si bien se puede presentar resistencia aún mediante la aplicación de tratamientos combinados, su uso se ve justificado tanto para permitir un control efectivo de los nemátodos en casos de resistencia frente a una o varias drogas, y para enlentecer el desarrollo de la resistencia a diferentes clases de antiparasitarios (Bartram *et al.*, 2012). Esto último se produce mediante la reducción del número de genotipos resistentes que sobreviven al tratamiento ya que el parásito tendría que presentar múltiples alelos de resistencia para cada clase de antiparasitarios de forma simultánea. En nuestro caso, no pareciera ser una justificación de su utilización con el criterio de reducción de la presión de selección para evitar el desarrollo de la resistencia global, sino más bien para ampliar el espectro de acción de los tratamientos parasitarios específicamente sobre *Haemonchus* spp.. Según lo reportado por Dobson *et al.* (2001) no se recomienda el uso de lactonas macrocíclicas como monodroga por varios años consecutivos y en poblaciones de bajo riesgo parasitario, sin mencionar que su uso indiscriminado debido a su bajo costo ha contribuido al aumento de casos de resistencia en países como Brasil (Soutello *et al.*, 2007).

Otro punto a considerar es que hay una nula información sobre cuáles serían los protocolos ideales de tratamiento antiparasitario para la especie y la falta de información sobre las características farmacocinéticas y de seguridad de los antiparasitarios. Swenson *et al.* (2020) describió el reporte de sospecha de tres casos individuales de intoxicación con sintomatología nerviosa en tres especies diferentes de antílopes, las tras la administración intramuscular de moxidectin. En este caso los animales se encontraban con baja condición corporal por lo cual los autores sugieren reconsiderar el uso de estos fármacos en animales con pobre condición, al tener un menor volumen de distribución permitiendo que lleguen mayores concentraciones a la barrera hematoencefálica. Los datos que obtuvimos revelaron que la categoría etaria menor a 6 meses es la que mayor incidencia de muertes presenta y en la cual se aplican en exclusividad lactonas macrocíclicas (específicamente ivermectina). En este sentido, pareciera muy relevante ampliar el estudio sobre los aspectos de seguridad del uso de lactonas macrocíclicas, específicamente ivermectina en la especie Addax y en las categorías jóvenes, así como para otras familias farmacológicas.

El análisis retrospectivo destacó la necesidad de disponer tanto de información actualizada sobre la dinámica parasitaria para la especie, así como determinar cuáles fueron los géneros parasitarios predominantes. La prevalencia de los géneros encontrados coincide con la descrita para el ganado doméstico de la región (Fiel y Nari, 2013; Borges *et al.*, 2024), con un predominio de *Haemonchus*

spp. en verano y *Trichostrongylus* spp. en invierno, lo cual coincide con lo reportado por Gagliardi (2010) en la misma población en su Tesis de Grado. Se observó un cambio en las poblaciones parasitarias durante el verano húmedo, revelando una población mixta con predominio de *Trichostrongylus* spp. y una disminución en la proporción de *Haemonchus* spp. Esto contrasta con el período seco de primavera-verano, durante el cual se mantuvo el predominio de *Haemonchus* spp. Estos fenómenos pueden atribuirse a una fluctuación natural en la proporción de poblaciones parasitarias, que podría producirse debido a las condiciones climáticas secas presentes en este estudio, teniendo en cuenta que no se administró ningún tratamiento antihelmíntico durante el período de estudio.

Los recuentos más altos de hpg alcanzados en el estudio epidemiológico, los cuales permitieron obtener las cantidades más altas de larvas en los cultivos, coincidieron en su mayoría con los meses en los que la temperatura del suelo fue superior a 10°C. Esto concuerda con los hallazgos de Jehan y Gupta (1974). Sin embargo, una excepción a esto se da en los meses secos, cuando incluso con temperaturas superiores a 10°C, los promedios de hpg fueron en su mayoría bajos. En un estudio realizado en gacelas silvestres, la presencia de lluvias dos meses antes del muestreo fue un mejor predictor del recuento de larvas que las lluvias concurrentes (Shearer y Ezenwa, 2020). Estos autores concluyeron que el efecto de la lluvia sobre la carga parasitaria fue retardado en lugar de inmediato. De acuerdo con esto, la tendencia de aumento de hpg al final de nuestro período de estudio fue precedida por un período lluvioso. Independientemente de los cambios ambientales, los valores de hpg fueron bajos en todos los animales y períodos. Por lo tanto, en las condiciones del presente estudio, la parasitosis por estrongílidos no habría sido una amenaza significativa para la salud de los Addax.

Las condiciones climatológicas observadas durante el período de estudio fueron asimilables a las condiciones naturales de Túnez, lugar de origen de estos antílopes. Seri *et al.* (2018) describieron dos estaciones principales: un período seco, en el que los animales tienden a pastorear con menor frecuencia, lo que hace que la digestión sea más eficiente, y un período más húmedo, en el que tienden a alimentarse con mayor frecuencia. Debido al alto potencial biótico de *Haemonchus* spp. (Besier *et al.*, 2016), cuando predomina, se observaron recuentos hpg más altos mediante análisis coprológicos. Esto podría explicar por qué se encontraron recuentos hpg más bajos durante la estación seca de primavera-verano y el otoño posterior, ya que ingieren pequeñas cantidades de pasto donde se encuentran las formas infectantes. Este estudio describió otros géneros parasitarios con respecto a los descritos por Said *et al.* (2018) en una población ubicada en Túnez, donde se identificaron cinco especies de nematodos: *Nematodirus helvetianus*, *Nematodirus spathiger*, *Marshallagia marshalli*, *Camelostrongylus mentulatus* y *Chabertia ovina*. Saidi *et al.* (2020)

también describieron la presencia de *Muellerius capillaris* y *Neostrongylus linearis* en una población ubicada en el Parque Nacional Souss-Massa en Marruecos. Este contraste puede deberse a que nuestra población de estudio se encontraba en otra región geográfica (región templada), alejada de su lugar de origen y en cautiverio, con una prevalencia de géneros que coincide con lo descrito para el ganado doméstico de la región (Nari y Fiel, 2013; Borges *et al.*, 2024).

En cuanto al estudio *in vitro*, existen reportes previos sobre una técnica de migración larvaria a través de agar (Kotze *et al.*, 2006; Fortes *et al.*, 2013), que es más sensible a *Haemonchus* spp. que la técnica de migración sólo a través del filtro, esta no fue eficaz para poblaciones de nemátodos pertenecientes a los géneros *Trichostrongylus* spp. y *Ostertagia* spp. (Kotze *et al.*, 2006). Por lo tanto, la técnica de migración en agar no sería aplicable a nuestra población de estudio en la que se ha descrito previamente la presencia de nemátodos de estos géneros (Gagliardi, 2010). Estos resultados coinciden además con lo observado en nuestro estudio, en donde se describió la presencia de una población parasitaria mixta. Por lo tanto, utilizamos una adaptación de la técnica descrita por Suarez *et al.* (2022).

El rango de actividad observado para IVM, MOX y LEV en nuestros ensayos *in vitro* (rangos de concentración: 0,5 a 32  $\mu\text{M}$  para IVM y MOX, y de 1,56 a 100  $\mu\text{M}$  para LEV) coincide con las concentraciones (0,01 a 100  $\mu\text{M}$ ) notificadas por Munguía *et al.* (2022) y Alberich *et al.* (2025) para cepas de *H. contortus*. En contraste con las conclusiones extraídas por estos autores, nuestra investigación demuestra que la exposición a parásitos a nuestra concentración máxima para IVM y MOX, que es más de 100 veces mayor que los valores reportados, conserva un nivel significativo de actividad con respecto a la motilidad larvaria. Se observa un escenario comparable para el LEV durante la temporada de invierno, que se caracteriza por un predominio de especies de *Trichostrongylus* spp. Por el contrario, durante el período lluvioso de primavera-verano, los valores de concentración se alinean estrechamente con los informados anteriormente, lo que se corresponde con el predominio de poblaciones de *Haemonchus* spp. sensibles a LEV. Es importante señalar que las comparaciones directas se complican por las diferencias metodológicas, ya que los estudios anteriores utilizaron cultivos únicos de *H. contortus* sin cutícula, incubados a 37°C durante 24 horas en una atmósfera con un 5 % de CO<sub>2</sub> y niveles de humedad  $\geq 90$  %. Nuestros hallazgos, que emplean una metodología diferente, sugieren una pérdida de sensibilidad a los fármacos en poblaciones parasitarias mixtas, como las evaluadas en nuestro estudio.

Los ensayos de dosis-respuesta tienden a mostrar una baja eficacia de las lactonas macrocíclicas (LM) en poblaciones mixtas de parásitos de nemátodos

gastrointestinales, incluidas las avermectinas y las milbemicinas. Durante las estaciones secas de primavera-verano e invierno, no se observaron diferencias apreciables en la composición de las especies entre los grupos control y los tratados, lo que sugiere una baja sensibilidad a las LM entre las especies. Estos hallazgos coinciden con lo reportado por Gagliardi (2010), quien en su Tesis de Grado describió una baja eficacia de ivermectina y doramectina principalmente contra *Haemonchus* spp.

Por el contrario, durante el verano lluvioso cuando predominó *Haemonchus* spp. como género principal, se observó una alta actividad inhibidora para MOX, con una actividad inhibidora comparativamente menor para IVM. Los estudios han demostrado que *H. contortus* puede desarrollar resistencia a múltiples LM simultáneamente, aunque a ritmos diferentes (Ranjan *et al.*, 2002), lo que confirma los hallazgos de Borges *et al.* (2024) para la presente región. A pesar de que existen informes sobre la adecuada eficacia de LEV en algunas poblaciones de nemátodos multirresistentes, esto no se observó en el género *Trichostrongylus* spp. en la población estudiada, tanto en nuestro estudio como en lo reportado por Gagliardi (2010). Para cualquiera de estas clases de fármacos, la disminución de la cantidad de fármaco a nivel intracelular y la disminución de la afinidad por los receptores diana son las causas más frecuentes de resistencia (Lanusse *et al.*, 2014; Fissiha y Kinde, 2021).

El desarrollo de resistencia a los antihelmínticos es lento, principalmente si existe una baja frecuencia de tratamientos. Nuestro estudio demuestra que la población de Addax mantenida en cautiverio fue sometida históricamente a una presión de selección elevada, sumado a una reducida área de pastoreo. Por lo cuál, nuestros resultados son coherentes con las prácticas de manejo descritas en el análisis retrospectivo y los hallazgos en nuestra metodología experimental.

## Conclusiones

La presente tesis permitió caracterizar demográficamente y por primera vez a la población de *Addax nasomaculatus* mantenida en cautiverio en el Parque Lecocq, analizar los registros parasitarios a lo largo de los años e identificar no sólo los géneros de nemátodos gastrointestinales más prevalentes sino también los antiparasitarios más utilizados a nivel histórico. A nivel general, se trata de una población envejecida con una expectativa de vida de hasta 18 años inclusive y con una gran mortalidad principalmente en los primeros 3 años de vida, con una frecuencia de dosificación antihelmíntica periódica en todas las categorías etarias, siendo las lactonas macrocíclicas y el levamisol los fármacos más utilizados.

*Haemonchus* spp. y *Trichostrongylus* spp. fueron los géneros predominantes dentro de una población parasitaria mixta, con un marcado predominio de *Haemonchus* spp. en primavera-verano y *Trichostrongylus* spp. en invierno. Además, existió una incidencia de recuentos de hpg variables asociado a la epidemiología parasitaria y variabilidad estacional, lo cual refleja la incidencia de la enfermedad parasitaria para la población en estudio dentro del período de tiempo actual y la importancia de determinar el género parasitario presente.

Los estudios *in vitro* permitieron vincular la información histórica con los resultados de sensibilidad a lactonas macrocíclicas y levamisol, determinando una vinculación estacional con los géneros parasitarios predominantes. Esto resalta la importancia en la aplicación de técnicas de diagnóstico parasitológico no invasivas, que no requieran la intervención directa sobre los animales, lo cual supondría un gran riesgo al tratarse de una especie en peligro de extinción.

## Consideraciones Finales

Los ensayos de campo permitieron definir a *Haemonchus* spp. y *Trichostrongylus* spp. como los géneros predominantes dentro de una población parasitaria mixta, con un marcado predominio estacional. Dichos resultados reflejan lo reportado en el análisis retrospectivo al evidenciarse una baja eficacia de los antihelmínticos más utilizados a nivel histórico en esta población de Addax, principalmente a las lactonas macrocíclicas de forma indistinta a nivel estacional mientras que para el levamisol ocurrió únicamente durante el invierno. La frecuencia de dosificación antiparasitaria debería considerarse como un aspecto crítico a ser evaluado, en vista de la presión de selección que se realiza sobre las poblaciones parasitarias, así como disminuir los riesgos de posibles efectos adversos sobre los individuos. Sería necesario complementar los resultados obtenidos con estudios a futuro que permitan el abordaje de la mortalidad en los individuos pertenecientes a las categorías juveniles, no solo a nivel parasitario sino también considerando otros posibles factores con el objetivo de disminuir su incidencia para salvaguardar esta especie en vías de extinción. La dosificación sistemática sin un diagnóstico previo debería evitarse en la definición de los planes sanitarios de la población.

El desarrollo de herramientas de diagnóstico aplicables a campo validó la relevancia de supervisar la sensibilidad/resistencia de las poblaciones parasitarias a los fármacos aplicados en el control parasitario en Addax. Queda en evidencia que la realización de dosificaciones periódicas sin conocimiento del estado parasitario previo de los animales y de las características de la población parasitaria presente no es una estrategia sostenible. La implementación de herramientas diagnósticas no invasivas y de bajo contacto, podrían ser útiles para el estudio de poblaciones silvestres bajo cuidado humano, como las alojadas en reservas naturales e instituciones zoológicas. Esto permitiría tomar decisiones sobre el manejo antiparasitario basado en la interpretación de los resultados obtenidos, mediante un uso planificado de los fármacos disponibles según las características climatológicas de cada estación y la población de nemátodos gastrointestinales presentes en cada período del año.

## Referencias bibliográficas

- Abongwa M., Buxton S. K., Robertson A. P., Martin R. J. (2016). Curiouser and curiouser: the macrocyclic lactone, abamectin, is also a potent inhibitor of pyrantel/tribendimidine nicotinic acetylcholine receptors of gastro-intestinal worms. *PLoS One*. 2016;11:e0146854.
- Abongwa, M., Martin, R. J., Robertson, A. P. (2017). A brief review on the mode of action of antinematodal drugs. *Acta veterinaria*, 67(2), 137–152. <https://doi.org/10.1515/acve-2017-0013>.
- Alkadir G., Kumsa B., Terefe G. (2023). Review on Anthelmintic Resistance in Domestic Ruminants. *Journal of Research in Veterinary Medicine*, 1237.
- Ankouz M., Müller-Helmbrecht A., Beudels-Jamar R.C., De Smet K. (2003). Agadir Declaration. *Proceedings of the second regional seminar on the conservation and restoration of Sahelo-Saharan Antelopes*, 8: 3-9.
- Anziani O. S., Zimmermann G., Guglielmo A. A., Vazquez R., Suarez V. (2001). Avermectin resistance in *Cooperia pectinata* in cattle in Argentina. *Vet. Rec.*, 149, 58–59.
- Aschenborn, O., Aschenborn, J., Beytell, P., Wachter, B., Melzheimer, J., Dumendiak, S., Ruffler, B., Mackenstedt, U., Kern, P., Romig, T., & Wassermann, M. (2023). High species diversity of *Echinococcus* spp. in wild mammals of Namibia. *International Journal for Parasitology: Parasites and Wildlife*, 21, 134-142. <https://doi.org/10.1016/j.ijppaw.2023.04.009>.
- Barger I. A., Siale K., Banks D. J. D., Le Jambre L. F. (1994). Rotational grazing for control of gastrointestinal nematodes of goats in a wet tropical environment. *Veterinary Parasitology*, 53, 109–116. [https://doi.org/10.1016/0304-4017\(94\)90023-X](https://doi.org/10.1016/0304-4017(94)90023-X).
- Barone C. D., Wit J., Hoberg E. P., Gilleard J.S., Zarlenga D. S. (2020). Wild ruminants as reservoirs of domestic livestock gastrointestinal nematodes. *Veterinary Parasitology*, 279, 109041.
- Bartram D.J., Leathwick D.M., Taylor M.A., Geurden T., Maeder S.J. (2012). The role of combination anthelmintic formulations in the sustainable control of sheep nematodes. *Veterinary Parasitology*, 186: 151-158.
- Becerra-Nava R., Alonso-Díaz M. A., Fernández-Salas A., Quiroz R. H. (2014). First report of cattle farms with gastrointestinal nematodes resistant to levamisole in Mexico. *Veterinary Parasitology* <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2014.04.019>.
- Bennema S. C., Vercruyse J., Morgan E., Stafford K., Höglund J., Demeler J., von Samson-Himmelstjerna G., Charlier J. (2010). Epidemiology and risk factors for exposure to gastrointestinal nematodes in dairy herds in northwestern Europe. *Veterinary Parasitology* <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2010.07.002>.

- Besier R. B., Kahn L. P., Sargison N. D., Van Wyk J. A. (2016). The Pathophysiology, Ecology and Epidemiology of *Haemonchus contortus* Infection in Small Ruminants. *Advances in parasitology*, 93, 95–143. <https://doi.org/10.1016/bs.apar.2016.02.022>.
- Bishop S.C., Bairden K., McKellar Q. A., Stear M.J. (1996). Genetic parameters for faecal egg count following mixed, natural predominantly *Ostertagia circumcincta* infection and relationships with live weight in young lambs. *Journal of Animal Science*, 63, 423-428. <https://doi.org/10.1017/S1357729800015319>.
- Borges F. A., Amarante A. F. T. D., Lopes W. D. Z., Canton C., Alvarez L., & Lifschitz, A. (2024). Anthelmintic resistance of gastrointestinal nematodes in cattle in Brazil and Argentina - current status and global perspectives. *Brazilian journal of veterinary parasitology : Orgao Oficial do Colegio Brasileiro de Parasitologia Veterinaria*, 33(3), e010524. <https://doi.org/10.1590/S1984-29612024041>
- Botzler R. G., Brown R. N.: Foundations of wildlife diseases (2014). Oakland, California, *University of California Press*; 448 pp.
- Condi G., Soutello R., Amarante A. (2009). Moxidectin-resistant nematodes in cattle in Brazil. *Vet. Parasitol.* 161, 213–217.
- Correll T. L. (in press): *Addax nasomaculatus international studbook*. Palm Desert, CA: The Living Desert.
- Cornwell R. L., Jones R. M. (1970). Controlled Laboratory Trials with Pyrantel Tartrate in Cattle. *British Veterinary Journal*, 126(3), 134–141. [https://doi.org/10.1016/S0007-1935\(17\)48462-4](https://doi.org/10.1016/S0007-1935(17)48462-4).
- das Neves J. H., Carvalho N., Rinaldi L., Cringoli G., Amarante A. F. (2014). Diagnosis of anthelmintic resistance in cattle in Brazil: a comparison of different methodologies. *Veterinary parasitology*, 206(3-4), 216–226. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2014.10.015>.
- Dent D. (2000). Insect pest management. CABI, 2a ed. Londres.
- Dicks K. L., Ball A. D., Banfield L., Barrios V., Boufaroua M., Chetoui A., Chuyen, J., Craig, M., Al Faqeer, M. Y., & otros. (2022). Genetic diversity in global populations of the critically endangered addax (*Addax nasomaculatus*) and its implications for conservation. *Evolutionary Applications*, 15(12), 2041-2053. <https://doi.org/10.1111/eva.13515>.
- Dobson R.J., Besier R.B., Barnes E.H., Love S.C.J., Vizard A., Bell K., Le Jambre L.F. (2001). Principles for the use of macrocyclic lactones to minimise selection for resistance. *Australian Veterinary Journal*, 79: 756-761.
- Fiel C., Nari A. (2013). Enfermedades Parasitarias de importancia clínica y productiva en rumiantes. Fundamentos epidemiológicos para su prevención y control. Ed. Agropecuaria Hemisferio Sur, Montevideo, Uruguay, 752 pp.
- Fiel C., Saumell C., Steffan P., Rodriguez E. (2001). Resistance of *Cooperia* to ivermectin treatments in grazing cattle of the Humid Pampa, Argentina. *Vet. Parasitol.* 97, 211–217.

- Fissiha W., Kinde M. Z. (2021). Anthelmintic Resistance and Its Mechanism: A Review. *Infection and drug resistance*, 14, 5403–5410. <https://doi.org/10.2147/IDR.S332378>.
- Fortes F., Kloster F., Schafer A., Bier D., Buzatti A., Yoshitani U.Y., Molento, M. (2013). Evaluation of resistance in a selected field strain of *Haemonchus contortus* to ivermectin and moxidectin using the Larval Migration on Agar Test. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 33. 183-187. 10.1590/S0100-736X2013000200008.
- Gagliardi F. (2010). Parámetros parasitarios de la población de antílopes (*Addax nasomaculatus*) del Parque Lecocq y elaboración de un plan de control parasitario integrado para la misma. Tesis de grado. *Facultad de Veterinaria*, Montevideo, Uruguay.
- Hoberg E. P., Kocan A., Rickard L. G. (2001). Gastrointestinal Strongyles in Wild Ruminants. *Faculty Publications from the Harold W. Manter Laboratory of Parasitology*. Pp 623.
- Hosking B. C., Dobson D. P., Stein P. A., Kaminsky R., Bapst B., Mosimann D., Mason P. C., Seewald W., Strehlau G., Sager H. (2009). Dose confirmation studies for monepantel, an amino-acetonitrile derivative, against fourth stage gastro-intestinal nematode larvae infecting sheep. *Veterinary Parasitology*, 160(3–4), 251–257. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2008.11.028>.
- Ibrahim U. I., Mbaya A. W., Geidam Y. A., Gambo H. I., Sanda K. A., Kelechi OL (2012). Helminth parasites and reservoir status of captive wild ruminant in the semi-arid region of north-eastern Nigeria, *Vet World*, 5(9): 530-534.
- IUCN (2024) *Addax nasomaculatus* (Addax). The IUCN Red List of Threatened Species. Disponible en: <https://www.iucnredlist.org/fr/species/512/50180603> [Último acceso 18 de Noviembre de 2025].
- Jackson J., Mar K. U., Htut W., Childs D. Z., Lummaa V. (2020). Changes in age-structure over four decades were a key determinant of population growth rate in a long-lived mammal. *Journal of Animal Ecology*, 90(1), 173–185. <https://doi.org/10.1111/1365-2656.13290>.
- Jehan M., Gupta V. (1974). The effects of temperature on the survival and development of the free living stages of twisted wireworm *Haemonchus contortus* Rudolphi, 1803 of sheep and other ruminants. *Zeitschrift fur Parasitenkunde*, 43(3), 197–208. <https://doi.org/10.1007/BF00328855>.
- Kasozi K. I., Zirintunda G., Ssempijja F., Buyinza B., Alzahrani K. J., Matama K., Nakimbugwe H. N., Alkazmi L., Onanyang D., Bogere P., Ochieng J. J., Islam S., Matovu W., Nalumenya D. P., Batiha G. E., Osuwat L. O., Abdelhamid M., Shen T., Omadang L., Welburn S. C. (2021). Epidemiology of Trypanosomiasis in Wildlife-Implications for Humans at the Wildlife Interface in Africa. *Frontiers in veterinary science*, 8, 621699. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.621699>.

- Krause, F. (2016). *Addax antelope (Addax nasomaculatus) European studbook*. Zoo Hannover GmbH.
- Kotze A. C., Le Jambre L. F., O'Grady J. (2006). A modified larval migration assay for detection of resistance to macrocyclic lactones in *Haemonchus contortus*, and drug screening with Trichostrongylidae parasites. *Veterinary parasitology*, 137(3-4), 294–305. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2006.01.017>.
- Kotze A. C., Hunt P. W., Skuce P., Von Samson-Himmelstjerna G., Martin R. J. (2014). Recent advances in candidate-gene and whole-genome approaches to the discovery of anthelmintic resistance markers and the description of drug/receptor interactions. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*, 4(2), 164-184.
- Lacey E. (1990). Mode of action of benzimidazoles. *Parasitol Today*. 6:112–115.
- Lahat L., Ortiz J. M., Tizzani P., Ibáñez B., Valera F., Moren, E., Espeso G., Ruiz de Ybáñez R. (2021). Are Anthelmintic Treatments of Captive Ruminants Necessary? *Veterinary Sciences*, 8(10), 240. <https://doi.org/10.3390/vetsci8100240>.
- Lambert S., Thébault A., Rossi S. et al. (2021). Targeted strategies for the management of wildlife diseases: the case of brucellosis in Alpine ibex. *Vet Res*, 52, 116. <https://doi.org/10.1186/s13567-021-00984-0>.
- Lanusse C., Alvarez L., Lifschitz A. (2014). Pharmacological knowledge and sustainable anthelmintic therapy in ruminants. *Veterinary Parasitology*, 204(1-2), 18–33. doi:10.1016/j.vetpar.2013.11.003.
- Le Galliard J. F., Fitze P. S., Ferriere R., Clobert J. (2005). Sex ratio bias, male aggression, and population collapse in lizards. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(50), 18231–18236. <https://doi.org/10.1073/pnas.0505172102>.
- Luque S., Lloberas M., Cardozo P., Virkel G., Farias C., Viviani P., Lanusse C., Alvarez L., Lifschitz A. (2021). Combined moxidectin-levamisole treatment against multidrug-resistant gastrointestinal nematodes: A four-year efficacy monitoring in lambs. *Veterinary Parasitology*, 290, 109362. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2021.109362>.
- Madke P.L., Lathwal S. S., Singh Y., Kumar A., Kaushik V. (2010). Study of behavioural and physiological changes of crossbred cows under different shelter management practices. *Indian Journal of Animal Sciences*, 80, 771-774.
- Martin R. J. (1997). Modes of action of anthelmintic drugs. *The Veterinary Journal*, 154(1), 11–34. [https://doi.org/10.1016/S1090-0233\(05\)80005-X](https://doi.org/10.1016/S1090-0233(05)80005-X).
- Martin R. J., Robertson A. P. (2007). Mode of action of levamisole and pyrantel, anthelmintic resistance, E153 and Q57. *Parasitology*, 134 (Pt 8):1093-104. <https://doi.org/10.1017/S00311820070000>.
- Maqbool I., Wani Z.A., Shahardar R.A., Allaie I.M., Shah M.M. (2017). Integrated parasite management with special reference to gastro-intestinal

nematodes. *Journal of Parasitic Diseases*, 41(1), 1-8. <https://doi.org/10.1007/s12639-016-0765-6>.

- Mederos, A. E., Carracelas, B., Minho, A. P., Fernández, S., y Sánchez, J. (2018). Prevalence and factors associated with anthelmintic resistance in gastrointestinal nematodes of cattle: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Veterinary Medicine and Health*, 2(2), 1-13.
- Morel P. C. (1981). Maladies à tiques du bétail en Afrique. In Précis de parasitologie vétérinaire tropicale. Paris: Institut d'Élevage et de Médecine vétérinaire des Pays tropicaux, Ministère de la Coopération et du Développement, pp. 473–717.
- Müller K. R., Dwyer C. (2016). Suspected levamisole intoxication in calves. *New Zealand veterinary journal*, 64(4), 257–260. <https://doi.org/10.1080/00480169.2016.1153438>.
- Newby T. J., Yazwinski T. A., Presson B. L., Greenway T. E., Holtzen H. M., Bischoff, M. J., & Featherstone, H. E. (1985). Efficacy of morantel against nematode populations in calves exposed on a pasture stocked for two years with morantel sustained-release bolus-treated calves. *American journal of veterinary research*, 46(12), 2437–2439.
- Obanda V., Maingi N., Muchemi G., Ng'ang'a C. J., Angelone S., Archie E. A. (2019). Infection dynamics of gastrointestinal helminths in sympatric non-human primates, livestock and wild ruminants in Kenya. *PLOS ONE*, 14(6), e0217929. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217929>
- Odoi A., Gathuma J. M., Gachuri C.K., Amore A. (2007). Risk factors of gastrointestinal nematode parasite infections in small ruminants kept in smallholder mixed farms in Kenya. *BMC Vet Res* 3, 6 (2007). <https://doi.org/10.1186/1746-6148-3-6>.
- Prichard R. (2002). Resistance against macrocyclic lactones. In: Vercruysse J, Rew R (eds). *Macrocyclic Lactones in Antiparasitic Therapy*. CABI Publishing: New York, USA.
- Ricklefs R. E. (2008). The evolution of senescence from a comparative perspective. *Funct Ecol* 22, 379–392. [10.1111/j.1365-2435.2008.01420.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2435.2008.01420.x)
- Ramos F., Portella L. P., Rodrigues F. S., Reginato C. Z., Pötter L., Cezar A. S., Sangioni L. A., Vogel F. S. F. (2016). Anthelmintic resistance in gastrointestinal nematodes of beef cattle in the state of Rio Grande do Sul, Brazil. *International journal for parasitology. Drugs and drug resistance*, 6(1), 93–101. <https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2016.02.002>
- Roberts F. H. S., O'Sullivan P. J. (1950). Methods for egg counts and larval cultures for strongyles infesting the gastro-intestinal tract of cattle. *Australian Journal of Agricultural Research*, 1(1), 99. [doi:10.1071/ar9500099](https://doi.org/10.1071/ar9500099).
- Robinson S., Milner-Gulland E. J., Grachev Y., Salemgareyev A., Orynbayev M., Lushchekina A., Morgan E., Beauvais W., Singh N., Khomenko S., Cammack R., Kock R. (2019). Opportunistic bacteria and mass mortality in

ungulates: lessons from an extreme event. *Ecosphere*, 10(6), Article e02671. <https://doi.org/10.1002/ecs2.2671>.

- Roeber, F., Jex, A. R., & Gasser, R. B. (2013). Advances in the diagnosis of key gastrointestinal nematode infections of livestock, with an emphasis on small ruminants. *Biotechnology advances*, 31(8), 1135–1152. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2013.01.008>
- Sabatini G. A., de Almeida Borges F., Claerebout E., Gianechini L. S., Höglund J., Kaplan R. M., Lopes W. D. Z., Mitchell S., Rinaldi L., von Samson-Himmelstjerna G., Steffan P., Woodgate R. (2023). Practical guide to the diagnostics of ruminant gastrointestinal nematodes, liver fluke and lungworm infection: interpretation and usability of results. *Parasit Vectors*, 16(1): 58. doi: 10.1186/s13071-023-05680-w. PMID: 36755300; PMCID: PMC9906602.
- Said Y., Gharbi M., Mhadhbi M., Dhibi M., Lahmar S. (2020). Molecular identification of parasitic nematodes (Nematoda: Strongylida) in feces of wild ruminants from Tunisia. *Parasitology*. <https://doi.org/10.1017/S0031182017001895>.
- Saidi A., Mimouni R., Hamadi F., Oubrou W. (2020). Coprological Survey of Protostrongylid Infections in Antelopes from Souss-Massa National Park (Morocco). *Helminthologia*, 57: 306-313.
- Sangster N.C., Riley F.L., Collins G.H. (1988). Investigation of the mechanism of levamisole resistance in trichostrongylid nematodes of sheep. *International Journal for Parasitology* 18: 813-818. [https://doi.org/10.1016/0020-7519\(88\)90123-3](https://doi.org/10.1016/0020-7519(88)90123-3).
- Shearer C. L., Ezenwa V. O. (2020). Rainfall as a driver of seasonality in parasitism. *International journal for parasitology. Parasites and wildlife*, 12, 8–12. <https://doi.org/10.1016/j.ijppaw.2020.04.004>.
- Silva C. G., Oliveira G. A. S., Soares L. A., Soares Y. G. S., Soares K. L., Olinda R. G., Silva T. R., Dantas A. F. M., Galiza G. J. N. (2024). Anthelmintic intoxication in small ruminants diagnosed in Northeastern Brazil. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 44. <https://doi.org/10.1590/1678-5150-PVB-7416>.
- Soutello R. G., Seno M. C., Amarante A. F. (2007). Anthelmintic resistance in cattle nematodes in northwestern São Paulo State, Brazil. *Veterinary parasitology*, 148(3-4), 360–364. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2007.06.023>.
- Steffan, P. E., Fiel, C. A. y Ferreyra, D. A. (2010). *Ostertagia ostertagi* en bovinos: Aspectos fisiopatológicos e inmunológicos de la ostertagiasis. Parte I. *Veterinaria Argentina*, 27(264).
- Suárez G., Alvarez L., Castells D. *et al.* Relative bioavailability and comparative clinical efficacy of different ivermectin oral formulations in lambs. *BMC Vet Res* 9, 27 (2013). <https://doi.org/10.1186/1746-6148-9-27>.
- Suárez V. H., Cristel S. L. (2014). Risk factors for anthelmintic resistance development in cattle gastrointestinal nematodes in Argentina. *Braz. J. Vet. Parasitol.*, 23(2), 129-135. <https://doi.org/10.1590/S1984-29612014045>.

- Swan G. E. (1999). The pharmacology of halogenated salicylanilides and their anthelmintic use in animals. *Journal of the South African Veterinary Association*, 70(2), 61–70. <https://doi.org/10.4102/jsava.v70i2.756>
- Swanepoel H., Crafford J., Quan M. (2021). A Scoping Review of Viral Diseases in African Ungulates. *Veterinary sciences*, 8(2), 17. <https://doi.org/10.3390/vetsci8020017>.
- Swenson J., Haefele H. J., Poppenga R. H. (2020). Suspected moxidectin toxicosis in a roan antelope (*Hippotragus equinus*), a sable antelope (*Hippotragus niger*), and an Arabian oryx (*Oryx leucoryx*) at a semi-free range zoological park. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 51(2), 416–425.
- Thienpont D., Rochette, F., Vanparijs O. F. J. (1979). Diagnosing Helminthiasis Through Coprological Examination. *Janssen Res Found*, Beerse Belgium.
- Tompkins D. M., & Begon M. (1999). *Parasites Can Regulate Wildlife Populations*. *Parasitology Today*, 15(8), 311–313. doi:10.1016/s0169-4758(99)01484-2.
- van Wyk J. A., Cabaret J., Michael L. M. (2004). Morphological identification of nematode larvae of small ruminants and cattle simplified. *Veterinary parasitology*, 119(4), 277–306. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2003.11.012>
- Young K. E., Jensen J. M., Craig T. M. (2000). Evaluation of anthelmintic activity in captive wild ruminants by fecal egg reduction tests and a larval development assay. *Journal of zoo and wildlife medicine : official publication of the American Association of Zoo Veterinarians*, 31(3), 348–352. [https://doi.org/10.1638/1042-7260\(2000\)031\[0348:EOAAIC\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1638/1042-7260(2000)031[0348:EOAAIC]2.0.CO;2).
- Waller P. (2006). From discovery to development: current industry perspectives for the development of novel methods of helminth control in livestock. *Vet. Parasitol.*, 139, 1–14.
- Waller P. J., Faedo M. (1996). The process for biological control of the free living stage of nematode parasites of livestock. *International Journal for Parasitology*, 26, 915–925. [https://doi.org/10.1016/S0020-7519\(96\)80064-6](https://doi.org/10.1016/S0020-7519(96)80064-6).
- Wolstenholme A. J., Rogers A. T. (2005). Glutamate-gated chloride channels and the mode of action of the avermectin/milbemycin anthelmintics. *Parasitology*, 131(Suppl):S85–95.
- Wolstenholme A. J., Neveu C. (2022). The avermectin/milbemycin receptors of parasitic nematodes. *Pesticide biochemistry and physiology*, 181, 105010. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2021.105010>.

## ANEXO I



## Seasonal prevalence and in vitro sensitivity to macrocyclic lactones and imidazothiazoles in gastrointestinal nematodes in captive *Addax nasomaculatus antelope*

Carina Esteves<sup>a,b</sup>, Matías Villagrán<sup>b,\*</sup>, Oscar Correa<sup>c</sup>, Gonzalo Suárez<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Farmacología y Terapéutica, Departamento de Clínicas y Hospital Veterinario, Facultad de Veterinaria, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

<sup>b</sup> Unidad de Fisiología, Departamento de Biociencias Veterinaria, Facultad de Veterinaria, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

<sup>c</sup> Unidad de Parasitología, Departamento de Patobiología, Facultad de Veterinaria, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

### ARTICLE INFO

#### Keywords:

Wild ruminants  
Parasite resistance  
Captivity  
Dose response  
Ungulates  
antelope  
Macrocyclic lactones  
Imidazothiazoles  
Strongyloid parasites

### ABSTRACT

The antelope *Addax nasomaculatus* is a wild ruminant that is critically endangered and difficult to manipulate in vivo. There is limited information regarding the gastrointestinal nematode genera (GIN) present in the species and their pharmacological sensitivity to antiparasitic drugs. This study aimed to evaluate the seasonal prevalence of gastrointestinal nematode genera in the addax antelope and its relationship with in vitro sensitivity to macrocyclic lactones and imidazothiazoles in captivity. Fecal samples were collected monthly over a one-year period ( $n = 10$ ) from a population located in Parque Lecocq (Montevideo, 34°47'S, 56°20'W) and cultured to obtain larvae 3 (L3). Larval motility was determined using a Microtracker, which was used to establish the sensitivity of L3 to seven dilutions in 1.6 % DMSO of ivermectin (range 0.5 to 32  $\mu$ M), moxidectin (range 0.5 to 32  $\mu$ M), and levamisole (range 1.56 to 100  $\mu$ M), and the surviving L3 genera were identified by morphological traits. *Haemonchus* sp. predominated in summer, and *Trichostrongylus* sp. in winter. Overall, the effectiveness was lower than 25 % for ivermectin and moxidectin and greater than 90 % for levamisole, except during winter when *Trichostrongylus* sp. predominated. This study describes a system for indirect monitoring of in vitro pharmacological sensitivity in GIN parasite populations present in *Addax nasomaculatus*, which simultaneously seems promising for therapeutic development in other wildlife species. The results of this research contribute significantly to the understanding of deworming management in wildlife species and provide an alternative tool for research on parasite control in other wildlife species.

### ATENCIÓN

Esta sección pertenece a una publicación bajo suscripción y no contamos con los derechos para su reproducción. Para acceder al contenido completo consultar la fuente original.

### ATENCIÓN

Esta sección pertenece a una publicación bajo suscripción y no contamos con los derechos para su reproducción. Para acceder al contenido completo consultar la fuente original.

### ATENCIÓN

Esta sección pertenece a una publicación bajo suscripción y no contamos con los derechos para su reproducción.  
Para acceder al contenido completo consultar la fuente original.

### ATENCIÓN

Esta sección pertenece a una publicación bajo suscripción y no contamos con los derechos para su reproducción. Para acceder al contenido completo consultar la fuente original.

### ATENCIÓN

Esta sección pertenece a una publicación bajo suscripción y no contamos con los derechos para su reproducción. Para acceder al contenido completo consultar la fuente original.

### ATENCIÓN

Esta sección pertenece a una publicación bajo suscripción y no contamos con los derechos para su reproducción. Para acceder al contenido completo consultar la fuente original.

**ATENCIÓN**  
Esta sección pertenece a una publicación bajo suscripción y no contamos con los derechos para su reproducción.  
Para acceder al contenido completo consultar la fuente original.