

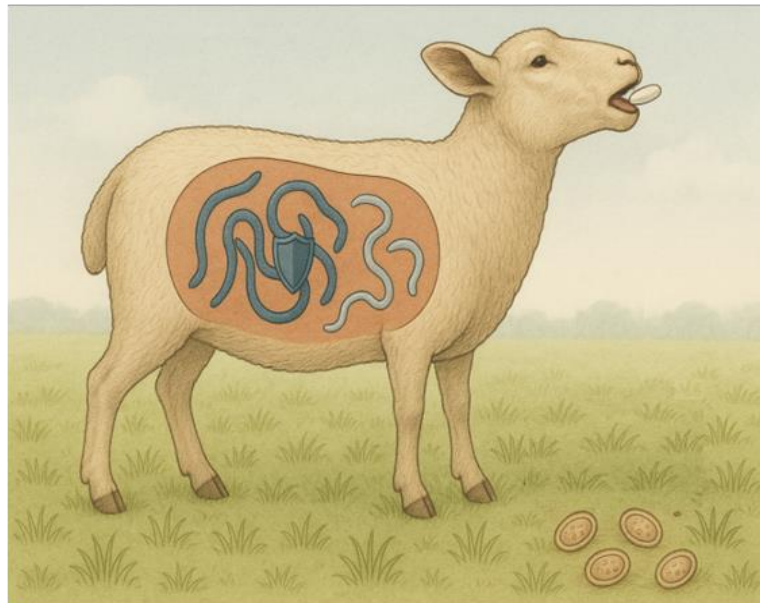


**UNIVERSIDAD
DE JAÉN**

Facultad de
Ciencias Experimentales

Trabajo Fin de Grado

Situación actual del desarrollo de resistencias a fármacos en Nematodos parásitos



Ana

Alumno: Marco Escuder, Ana

Jaén, Junio, 2025

1. RESUMEN:	1
2. INTRODUCCIÓN	2
2.1 Características generales:	3
2.1.1 <i>Morfología y fisiología:</i>	3
2.2 Ejemplos relevantes:	6
2.2.1 <i>Ciclo biológico:</i>	8
2.3 Impacto sanitario y económico:	10
3. OBJETIVOS	12
4. METODOLOGÍA Y TRATAMIENTO DE LA BIBLIOGRAFÍA	13
5. RESULTADOS	14
5.1 Literatura científica sobre nematodos gastrointestinales:	14
5. EVALUACIÓN DE LA RESISTENCIA A FÁRMACOS:	20
5.1 Mecanismos de resistencia de los fármacos:	20
5.1.1 <i>Metabolismo y degradación del fármaco:</i>	21
5.1.2 <i>Alteraciones en las dianas moleculares:</i>	22
5.2 Principales antihelmínticos:	23
5.3 Como mitigar esta resistencia:	25
6. DISCUSIÓN	27
6.1 Perspectivas futuras:	28
6.1.1 <i>Investigación genética de los nematodos:</i>	28
6.1.2 <i>Avances en la tecnología de diagnóstico rápido:</i>	28
6.1.3 <i>Estudio sobre la evolución a la resistencia:</i>	29
6.1.4 <i>Biología para el control de nematodos:</i>	29
6.2 Artículos relevantes:	30
7. CONCLUSIÓN	32
8. BIBLIOGRAFÍA	32

1. RESUMEN:

Diversas especies de nematodos gastrointestinales (*Haemonchus contortus*, *Cooperia oncophora*, *Ostertagia ostertagi* y *Ascaris suum*) tienen gran relevancia por cuanto afectan negativamente a animales del sector ganadero, particularmente vacas, cabras, ovejas y cerdos. Este trabajo se ha centrado en la búsqueda bibliográfica sobre la resistencia de dichas especies, utilizando diversas bases de datos (entre otras Google Scholar, Pubmed y WOS) y las herramientas de búsquedas que estas permiten. Hacemos especial énfasis en la creciente problemática de la resistencia a fármacos. Este trabajo se ha centrado en la búsqueda bibliográfica sobre la resistencia que presentan y los mecanismos implicados.

Mis resultados ponen de manifiesto cuales son los mecanismos de resistencia más relevantes, relacionados con el metabolismo y degradación de fármacos, o cambios en la estructura genética de las poblaciones implicadas. No obstante, es necesario desarrollar una estrategia que considere el uso responsable de dichos antihelmínticos. A pesar de la existencia de medidas para mitigar la farmacorresistencia, aún se necesita más investigación sobre la eficacia real y el impacto del uso combinado de antihelmínticos.

1.1 Abstract:

Several species of gastrointestinal nematodes (*Haemonchus contortus*, *Cooperia oncophora*, *Ostertagia ostertagi*, and *Ascaris suum*) are highly relevant because they negatively affect livestock animals, particularly cows, goats, sheep, and pigs. This work has focused on a literature search for resistance in these species, using various databases (including Google Scholar, PubMed, and WOS) and the search tools they provide. We place special emphasis on the growing problem of drug resistance. This work has focused on a literature search for their resistance and the mechanisms involved. My results reveal the most relevant resistance mechanisms, related to drug metabolism and degradation, or changes in the genetic structure of the populations involved. Although, it is necessary to develop a strategy that takes into account the responsible use of anthelmintics. Despite the existence of measures to mitigate drug resistance, further research is still needed on the actual efficacy and impact of combined anthelmintic use.

2. INTRODUCCIÓN

El phylum Nematoda (Rudolphi, 1808) comprende organismos de vida libre o parásitos de plantas, vertebrados o invertebrados (Hodda, 2022). Estos animales también son conocidos comúnmente como gusanos redondos (Posada & Ortiz, 2013) y se estima que como mínimo hay medio millón de especies diferentes (Hugot et al., 2001). Se trata de animales con una gran dispersión, desde acuática hasta terrestre, es más, son los metazoos más abundantes de nuestro planeta (Danovaro et al., 2008), pero a pesar de esto se conoce relativamente poco de ellos (Hodda, 2022).

Los nematodos parásitos de animales pueden ocupar distintos microhábitats dentro de un organismo hospedador, pero se ha visto que, entre los más problemáticos, se encuentran aquellos que afectan a partes del sistema digestivo, particularmente los que además tienen migración intraorgánica (Ballweber, 2006). A su vez, las infecciones por estos parásitos gastrointestinales pueden dar lugar a distintas enfermedades como la ascariasis (Chai et al., 2021). Estas parasitosis impactan significativamente en el sector ganadero, tanto a nivel económico, afectando a la productividad en relación con la pérdida de peso, como por el elevado coste de las medidas antiparasitarias, además de perturbar el bienestar de los animales (Ahuir-Baraja et al., 2021; Pettersson, 2021; Hatam-Nahavandi et al., 2023).

Estos problemas se han corregido principalmente a través de la utilización exclusiva de antihelmínticos (Torres-Acosta et al., 2019). El uso de estos productos químicos puede afectar negativamente al medio ambiente (López-Rodríguez et al., 2023), y a otras especies animales entre los que se encuentran los seres humanos, debido al consumo de productos contaminados (Reyes-Guerrero et al., 2021; Szewc et al., 2021).

La resistencia a los antihelmínticos, promovida por su uso continuado (Beyene, 2016), junto con la existencia de diversos factores relacionados con los propios parásitos y sus hospedadores (Medina et al., 2014; Torres-Acosta et al., 2019), ha dado lugar a la aparición de cepas multirresistentes (Kapo et al., 2022). La aparición de este tipo de cepas supone un problema añadido que afecta tanto a la salud animal, de las especies implicadas, como a la salud humana como consecuencia del desarrollo de enfermedades zoonóticas (Strydom et al., 2023).

Esta resistencia a fármacos en los nematodos puede estar vinculado con el concepto *OneHealth*, que habla sobre la importancia que tienen las relaciones entre la salud animal, humana y ambiental (Gibbs, 2014). Ser consciente de este término

puede ayudarnos a prevenir enfermedades que nos concierne a todos (Sátiva Cifuentes, 2022).

En este contexto, se hace necesaria la búsqueda de nuevas medidas alternativas de control de estas parasitosis encaminadas a mitigar las resistencias que han venido surgiendo a lo largo del tiempo. Para ello, voy a realizar una revisión bibliográfica que hace referencia a los mecanismos de resistencia en diversos nematodos que frecuentemente arrastran esta problemática en el sector ganadero (*Ascaris suum*, *Haemonchus contortus*, *Cooperia oncophora* u *Ostertagia ostertagi*), en relación a los fármacos de amplio espectro que se vienen utilizando para el control de estas infecciones (benzimidazoles, lactonas macrocíclicas e Imidazotiazoles).

2.1 Características generales:

2.1.1 Morfología y fisiología:

La morfología entre estos nematodos parásitos es bastante parecida, aunque de alguna manera esto aumente la dificultad de identificarlos y clasificarlos taxonómicamente (Bowman, 2011), aun así, estos parásitos presentan diferencias para adaptarse a ese tipo de vida (Cordero del Campillo & Vázquez, 2006).

Respecto a las características morfológicas los nematodos presentan una cubierta corporal llamada cutícula, la cual puede llegar a estar recubierta en algunos casos por una envoltura adicional segregada por el propio individuo. La composición química, el grosor o la morfología de las capas de la cutícula pueden variar dependiendo del grupo de nematodos. Esta envoltura es rica en carbohidratos y puede llegar a tener un papel importante en los mecanismos de evasión del sistema inmune de los hospedadores (Cordero del Campillo & Vázquez, 2006).

Los nematodos presentan una cavidad interna, el pseudocel, con un líquido a una presión determinada dependiendo del medio que les rodea. La presión que ejerce el pseudoceloma debe estar contrarrestada para que el alimento alcance la luz intestinal, y es por ello que la mayoría de los nematodos son muy musculosos (Bowman, 2011). La capa media de la cutícula tiene importancia a la hora de mantener el esqueleto hidrostático de los nematodos (Cordero del Campillo & Vázquez, 2006), lo que les permite adaptarse a diferentes ambientes y que junto con la musculatura longitudinal ventral y dorsal dispuesta a lo largo de todo su cuerpo les

permite por medio de contracciones generar el patrón del movimiento ondulatorio (Bowman, 2011).

El sistema nervioso de los nematodos es una estructura con características generales y estables. Encontramos principalmente un anillo nervioso rodeado de ganglios con cuerpos celulares, y también en la parte ventral existe un cordón nervioso principal, el cual también contiene cuerpos celulares. Aparte contienen órganos mecanosensoriales y quimiosensoriales, además de termorreceptores distribuidos por todo el cuerpo, como son las sensilas labial y cefálicas, o los anfidios (Schafer, 2016).

El aparato digestivo de los nematodos es bastante simple, ya que comprende un esófago, un intestino y por último el recto. En gran medida las características de este sistema varían frecuentemente entre los distintos estadios larvarios y el adulto. Por otra parte, el sistema excretor se basa en una glándula unicelular con un poro excretor en la zona del cuello, ubicado a nivel del anillo nervioso. Al mismo tiempo, la eliminación de las sustancias de desecho es gracias a la contracción del músculo dilatador anal, por lo que no hay esfínter. De modo que al final del tubo digestivo se encuentra el ano, permitiendo así la evacuación (Bowman, 2011).

En cuanto al sistema reproductor hay diferencias entre hembras y machos, las estructuras de cada uno están enfocadas para la reproducción (Bowman, 2011).

- Machos: Pueden poseer uno o dos testículos, que se continúan con un conducto deferente y por último un conducto eyaculador, desembocando en la cloaca. Poseen unas espículas copuladoras las cuales varían de tamaño y forma dependiendo de la especie (Bowman, 2011).
- Hembras: Pueden presentar uno o dos úteros. La vulva se encuentra en la zona ventral del cuerpo, pero tiene una posición variable. Además, la familia *Strongylidae* tiene un oviector muscular con el que regula la salida de los huevos (Bowman, 2011).

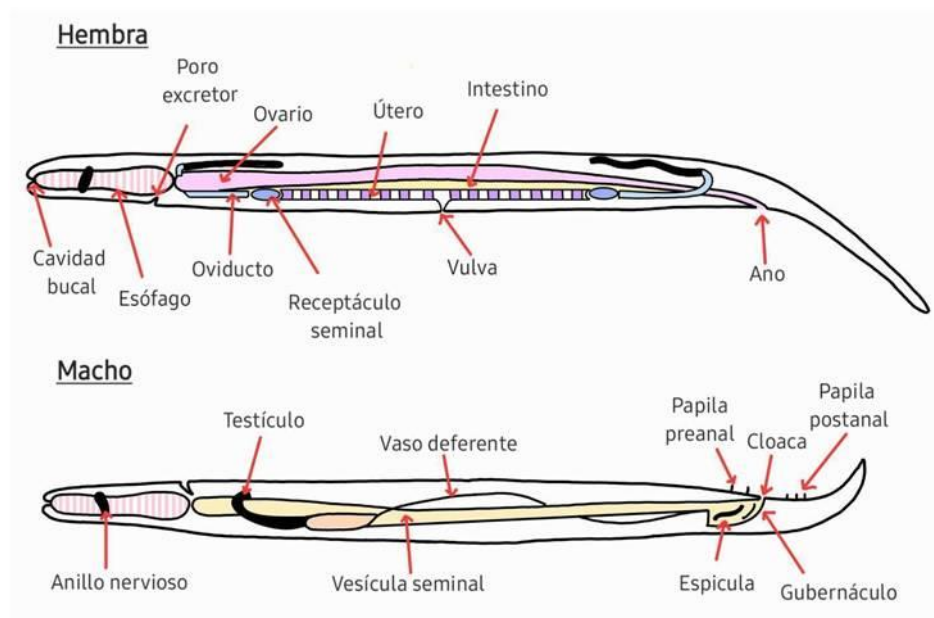


Figura 1.1. Se muestra el nematodo macho y hembra. Fuente: Editado de Huilca Aquino (2018).

2.1.2 Hábitat:

Los nematodos pueden tener diferentes hábitats desde acuáticos hasta terrestres, aun así, se pueden ver influenciados por diversos aspectos como las propiedades del suelo, el clima, el pH o incluso la biodiversidad de plantas. Por lo que la abundancia y diversidad de nematodos varía según la zona biogeográfica (Shao et al., 2023).

Específicamente en nematodos gastrointestinales los diferentes hábitats dentro de un organismo pueden ser el intestino delgado, esófago, ciego, colon, hígado entre muchos otros, además de todo el sistema respiratorio, circulatorio, venoso o urogenital. También puede darse el caso de infecciones oculares y musculares, y en el caso de los rumiantes también puede haber parasitaciones en los preestómago como es el abomaso. Cabe destacar que el hábitat puede ir variando dependiendo del estadio larvario, por ejemplo, *Ascaris suum* es un nematodo que recorre zonas el aparato digestivo, cardiovascular y pulmonar en el tercer estadio larvario. (Bowman, 2011).

2.1.3 Adaptaciones:

Estos parásitos pueden presentar adaptaciones en los procesos de infección como la secreción de moléculas o mecanismos de ahorro de energía y alimentos.

A su vez los nematodos han desarrollado características únicas, como la capacidad de sobrevivir en condiciones de hipoxia, la tolerancia a temperaturas

elevadas, una mayor capacidad reproductiva o bien la capacidad de reorientar o suspender su desarrollo para no agotar todas sus reservas mientras buscan una nueva fuente de alimento (Vlaar et al., 2021).

Algunos nematodos como *Haemonchus contortus* ofrecen un mecanismo habitual de supervivencia frente a condiciones poco favorables, este mecanismo se denomina hipobiosis. Se trata de una estrategia que les permite permanecer como larvas L4 dentro del hospedador (Shi et al., 2021; Córdova et al., 2021).

Respecto al nematodo *Ascaris suum*, se considera que es capaz de modificar su entorno microbiano por medio de la secreción de proteínas y péptidos, creando así un ambiente que le es más favorable. Además, el incremento de la producción de moco junto con la propia modificación del intestino en el transcurso de la infección puede llegar a modificar las comunidades microbianas (Springer et al., 2022).

2.2 Ejemplos relevantes:

Dentro de la gran variedad de nematodos gastrointestinales, cada uno puede llegar a presentar características únicas, es por ello que en la siguiente tabla se mostrará los principales nematodos en los que se centrará este trabajo. En ella se va recoger de forma resumida por columnas y filas el tipo de nematodos, huésped principal y localización en el hospedador, además de la enfermedad y algunos de los síntomas que sufren con estas parasitosis.

Tabla 1.1. Especies de nematodos gastrointestinales. Fuente: Elaboración propia.

Especies	<i>Haemonchus contortus</i>	<i>Ostertagia ostertagi</i>	<i>Cooperia oncophora</i>	<i>Ascaris suum</i>
Hospedador	Ovinos, caprinos, bovino	Bovino	Bovino	Porcino
Hábitat	Abomaso	Abomaso	Intestino delgado	Intestino delgado
Enfermedad	Haemonchosis	Ostertagiosis	Cooperiosis	Ascariasis
Síntomas	Anemia,	Diarrea, anemia, hipoproteinemia	Diarrea	Diarrea

Es importante ser conscientes de las patologías que pueden sufrir los animales de granja tras una parasitosis por cualquiera de estos nematodos. Por ejemplo, *Ascaris suum* produce la enfermedad más frecuente a nivel mundial en cerdos, la ascariasis (Tamponi et al., 2024), la cual disminuye el crecimiento y productividad de estos animales. Esta enfermedad no tiene un impacto negativo solo con la presencia de adultos, sino que la migración larvaria también puede afectar significativamente al hígado en particular (Vlaminck et al., 2014). Es interesante como la inmunidad del animal interviene con un fenómeno de “auto curación”, donde hay un incremento de eosinófilos, macrófagos y linfocitos T, acabando así con una gran proporción de larvas en estadio L4 (Springer et al., 2022).

Siendo así *Ascaris suum* el endoparásito más importante en las pérdidas económicas en el sector porcino (Springer et al., 2022). Un dato impactante es que, tras realizar un estudio la prevalencia de cerdos infectados en granjas radicadas en España ,ésta era de entre el 28,7% y 48,7%(Tamponi et al., 2024).

En el caso de *Haemonchus contortus* se trata de un parásito hematofago que se une al abomaso en rumiantes como cabras y ovejas, y en menor medida al bovino. También es conocido como “gusano rojo del estómago” y produce una patología llamada haemonchosis, esta enfermedad causa una anemia hemorrágica aguda debido a la ruptura de los vasos sanguíneos del abomaso. Por lo tanto, es de gran importancia controlar estos parásitos, ya que reducen la productividad e incluso pueden llevar a la muerte del animal (Endalew & Gebeyehu, 2023). Como dato importante a tener en cuenta sobre la capacidad infectiva de este nematodo cabe señalar que de las 400 muestras de abomaso recopiladas en el año 2015casi 200 contenían *Haemonchus contortus* (Mannan et al., 2023).

Como hemos visto, *Haemonchus contortus* es uno de los nematodos patógenos más importantes que infectan al ganado, pero también son parásitos de gran relevancia diversas especies de los géneros de *Cooperia* spp. o *Ostertagia* spp. (López-Rodríguez et al., 2023).

El nematodo *Ostertagia ostertagi* puede producir patologías en el abomaso (Boschiero et al., 2025), dando lugar a enfermedades como ostertagiasis tipo I o ostertagiasis tipo II, la primera se da en ganado joven y presenta baja mortalidad, mientras que la segunda causa una patología más severa (Bravo Mecias, 2022). Los síntomas tras una infección por este nematodo pueden ser desde diarrea y hasta afectar a la motilidad gastrointestinal, estos signos pueden deberse a la migración

larvaria del parásito (Boschiero et al., 2025; Robi et al., 2023). A pesar de que las infecciones por este parásito son frecuentes entre temporadas, la inmunidad se adquiere de manera muy lenta ya que estos parásitos parecen tener la capacidad de suprimir el sistema inmune del hospedador (Boschiero et al., 2025).

Por último, la enfermedad denominada cooperiosis es causa de una infección por el género *Cooperia* spp. siendo la especie *Cooperia oncophora* una de las más comunes en cuanto a parásitos del ganado. A pesar de no ser organismos hematofagos, pueden dar lugar a grandes diarreas y anorexia, ya que afecta directamente a partes del intestino delgado, provocando alteraciones en las vellosidades de este órgano o un incremento de moco. No obstante, los signos clínicos suelen ser leves, aunque una infección por este nematodo puede llegar a reducir un 15% aproximadamente el peso corporal del ganado (Li et al., 2011; Verschave et al., 2016; Kegan & Gary, 2018).

2.2.1 Ciclo biológico:

Su ciclo biológico va a depender de la clase de nematodo, por ejemplo, *Ostertagia* spp. junto con *Trichostrongylus* spp. pasan el estado larvario en los pastos en invierno. También puede ocurrir como en determinadas especies del género *Nematodirus* spp. cuya eclosión del huevo depende de una estimulación extrínseca. En total existen cuatro estadios larvarios; adulto, formas pre-infectantes, infectante y juvenil, cada uno de ellos está separado del siguiente por una muda debido a la metamorfosis (Bowman, 2011).

Es importante conocer el ciclo vital del género *Ostertagia* spp. puesto que tiene implicaciones epidemiológicas, afectando igualmente a la patología (Bowman, 2011). El nematodo *Ostertagia ostertagi* puede tener un ciclo directo o indirecto (Robi et al., 2023) y el desarrollo de los huevos depende de condiciones ambientales como la temperatura o la humedad (Bravo Mecias, 2022).

Ascaris suum puede presentar muchos tipos de hospedadores, desde humanos hasta los cerdos. Tiene la posibilidad de infectar directamente desde el suelo o también puede ser que el huevo infectante se encuentre en las mamas de las cerdas. Su ciclo biológico es peculiar, ya que tras eclosionar en el estómago y en el intestino delgado atraviesa el ciego y el colon hasta llegar al hígado. Posteriormente pasa por el corazón y llega a los pulmones. Casi siempre tras realizar ese largo trayecto vuelve al intestino delgado donde se desarrolla hasta adulto (Bowman, 2011).

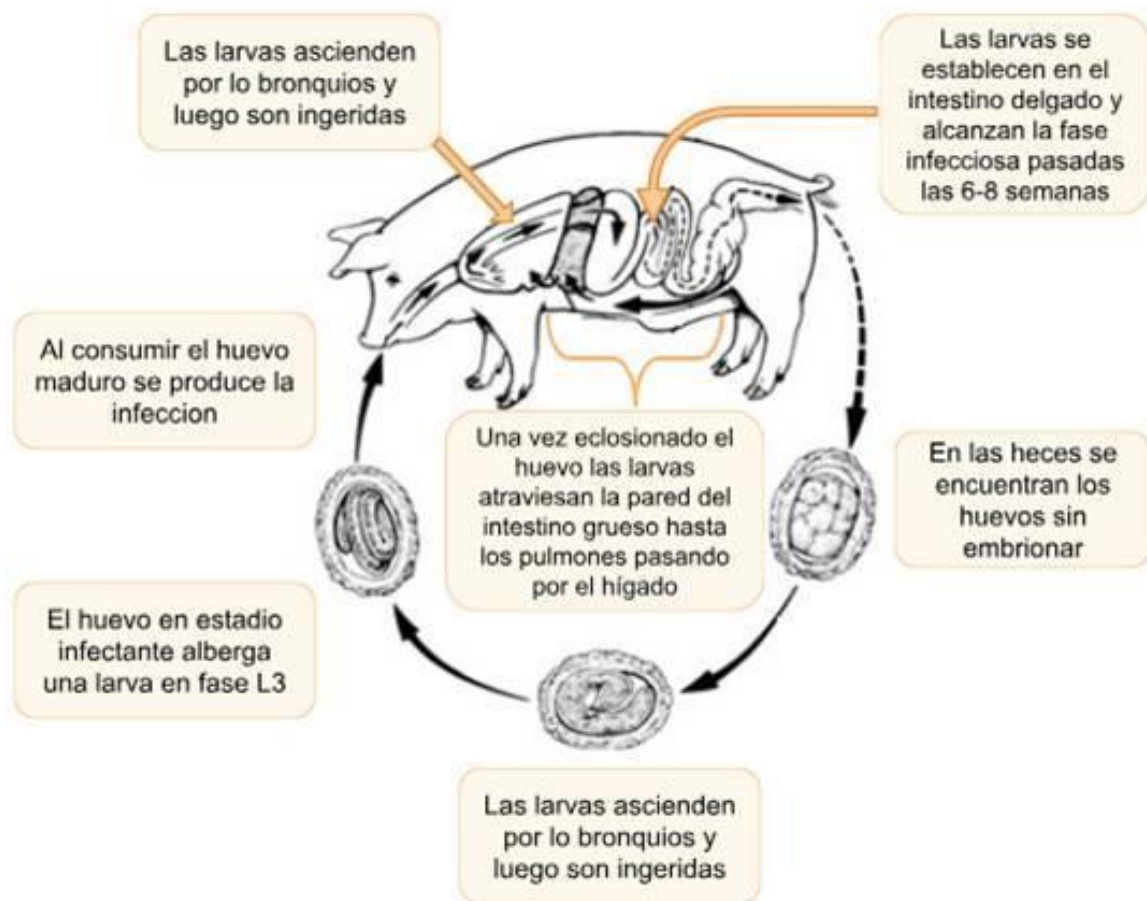


Figura 1.2. Ciclo biológico de *Ascaris suum*. Fuente: Editado de Dold & Holland (2011).

El ciclo biológico de *Haemonchus contortus* es directo, presentando una fase exógena y otra endógena. Respecto a la fase exógena señalar que en el pasto se localiza el estadio infectante, que se encuentra expuesto y así puede ser ingerido, pasando a los hospedadores. Durante la fase endógena realiza una muda en el rumen y después se encuentra en estadio adulto en el lumen abomasal (Paredes Mendoza, 2021).

El grado de enfermedad causada puede variar dependiendo de distintos motivos, por ejemplo, *Cooperia oncophora* y *Haemonchus contortus* son dos nematodos que no suelen producir enfermedades graves a su hospedador a no ser que estos estén desnutridos o con estrés (Bowman, 2011).

Cooperia oncophora, al igual que *Haemonchus contortus* tiene un ciclo directo. El tiempo transcurrido entre que el animal se infecta y se detectan los primeros síntomas suele ser de unas dos semanas (Kegan& Gary, 2018).



Figura 1.3. Ciclo biológico de *Haemonchus contortus*. Fuente: Editado de Bowman (2011).

2.3 Impacto sanitario y económico:

Los nematodos gastrointestinales son parásitos que afectan drásticamente a la ganadería dando lugar a un gran impacto sanitario, económico e inclusive ambiental.

El impacto sanitario de estos nematodos es innegable, pero tampoco podemos ignorar las consecuencias económicas, las cuales pueden aumentar con el uso de antihelmínticos (Watkins et al., 2021). También la búsqueda de nuevas medidas antiparasitarias y la fabricación de estas ha incrementado significativamente los costos (Ahuir-Baraja et al., 2021). Estas pérdidas económicas son evidentes y afectan en gran medida a diferentes países como Brasil, Estados Unidos, India o México, donde las pérdidas alcanzan millones de dólares por año (Strydom et al., 2023).

Para evaluar bien el impacto económico se puede tener en cuenta la geografía, ya que la resistencia a fármacos puede estar distribuida de forma parecida respecto a esta, de manera que comparando dos lugares con una geografía parecida como

Australia Occidental y Victoria podemos estimar las pérdidas económicas y así evitarlas (Cotter et al., 2015).

Es crucial investigar constantemente los parásitos que afectan al ganado, ya que estas infecciones van aumentando y afectando a numerosos países conforme pasa el tiempo. Un ejemplo de ello es Brasil, que en 2022 destinó miles de millones de dólares estadounidenses para combatir este problema (Strydom et al., 2023).

A nivel de producción de leche, carne y lana en cabras y ovejas se ha visto una disminución que conlleva a importantes pérdidas financieras. A su vez, también puede llegar a verse afectado el rendimiento reproductivo del animal tras una infección (Khan et al., 2023).

La actividad ganadera ovina es una de las más importantes de nuestro planeta ofreciéndonos nutrientes y minerales al consumir su carne (Hernández-Marín et al., 2017), es por eso que la infección por *Haemonchus contortus*, el parásito más común en pequeños rumiantes (Hernández-Alvarado et al., 2018), es uno de los principales responsables del impacto económico negativo en la ganadería ovina.

Respecto a la ganadería bovina podemos decir que *Cooperia oncophora* representa pérdidas económicas en este sector ganadero (Borloo et al., 2013) y que las infecciones por este nematodo pueden llevar incluso a la muerte del animal dando lugar a pérdidas adicionales en términos económicos debido a la disminución de la productividad (Borges et al., 2024).

Las grandes infecciones por nematodos gastrointestinales pueden llevar a un aumento de los costes de reproducción. Tras una invasión patológica por *Ostertagia ostertagi*, si el animal disminuye su peso de manera prolongada puede ser que no alcance el peso adecuado para la etapa reproductiva. Además, las infecciones por este parásito pueden elevar la vulnerabilidad a otras enfermedades (Delafosse, 2013).

La resistencia a antihelmínticos ha incrementado en los últimos años dando lugar a un elevado impacto sanitario, como es el caso de *Ascaris suum*, que impacta intensamente en la salud y la productividad de los cerdos en granjas. Tras la infección de este nematodo los cerdos pueden sufrir una reducción del crecimiento corporal, aumentar la susceptibilidad a otras enfermedades o incluso incrementar las tasas de mortalidad (Sinha et al., 2024). En cuanto a la economía, la rentabilidad derivada de la cría de estos cerdos se ve seriamente comprometida (Bowman, 2011).

No solamente hay que tener en cuenta cómo afectan estas infecciones a la ganadería, sino que también hay que fijarse en el impacto sanitario que tiene en los humanos. Se ha visto como los cerdos infectados por *Ascaris suum* actúan como reservorios de este parásito zoonótico infectando a seres humanos, sobre todo en zonas endémicas como China o Guatemala (Agustina et al., 2023).

Con el fin de destacar la gravedad e importancia de las infecciones se vio como la tasa de morbilidad y mortalidad en el ganado ovino aumentaba del año 2014 al 2015 aproximadamente en 300.000 animales de Colombia (Valdivieso Galán & Luque Martínez, 2024).

Además del impacto económico y sanitario también existe un impacto ambiental. Los antihelmínticos, tras ser ingeridos son defecados por las heces y la orina, de manera que algunos fármacos no se biotransforman dando lugar a consecuencias medioambientales que afectan a microorganismos. Un ejemplo claro de este impacto es el caso de las lactonas macrocíclicas, como la abamectina, la cual afecta a peces y crustáceos dáfnidos, corroborando el impacto que tienen estos medicamentos antiparasitarios en los ecosistemas acuáticos (Reyes-Guerrero et al., 2021). Relacionado con esto, el uso de antihelmínticos como la ivermectina puede impactar negativamente en los escarabajo estercoleros lo cuales ayudan a la absorción de nutrientes del pasto y también a la escorrentía y la compactación del suelo en menor medida (Szewc et al., 2021).

3. OBJETIVOS

Los objetivos de esta revisión bibliográfica se centran en la búsqueda y análisis de información actualizada sobre:

- La resistencia a fármacos en nematodos gastrointestinales que afectan a especies ganaderas.
- Las estrategias de control, actuales o a futuro, desarrolladas en este campo de estudio.
- Los principales mecanismos de resistencia ofrecidos por estos nematodos, y como afectan a los mecanismos de acción de algunos antihelmínticos de amplio espectro.

Para ello se buscará y analizará información actualizada sobre las principales especies de nematodos gastrointestinales como son *Haemonchus contortus*,

Ostertagia ostertagi, *Cooperia oncophora* o *Ascaris suum*, que afectan a diversas especies ganaderas (cerdos, ovejas, vacas y cabras). Nos centramos en el estudio de estos aspectos con el fin de proporcionar una visión clara sobre los mecanismos de resistencia que presentan estos nematodos en distintos países y a su vez realizar una revisión que permita establecer las diferentes estrategias de control que se están desarrollando con el fin de mitigar la aparición de resistencias.

4. METODOLOGÍA Y TRATAMIENTO DE LA BIBLIOGRAFÍA

Para el desarrollo de esta revisión bibliográfica se han tenido en cuenta distintos artículos científicos y revistas. Asimismo, se han consultado libros especializados disponibles en la biblioteca de la Universidad de Jaén, de los cuales se han recopilado distinta información como la situación actual de la resistencia a fármacos en nematodos gastrointestinales de animales además de recoger información sobre características generales de estos organismos.

Durante la búsqueda bibliográfica se usó páginas web como Google Scholar, Pubmed, Web of Science o SciSpace. A su vez, se ha delimitado la búsqueda de información al período comprendido entre **2010 y 2025**, a pesar de esto, en ocasiones se utilizaron artículos de mayor antigüedad.

Las **palabras claves** que se han utilizado para la búsqueda quedan retratadas en la siguiente tabla;

Tabla 3.1. Palabras clave utilizadas para realizar la búsqueda en castellano y en inglés.

Nematodo	Nematode
Fármaco	Drug
Resistencia	Resistance
Parasitología	Parasitology
Infección	Infection
Antihelmíntico	Anthelmintic
Nematodo gastrointestinal	Gastrointestinal nematode
Prevalencia	Prevalence

Con el objetivo de refinar la búsqueda se han utilizado estas palabras tanto en singular como en plural en los buscadores de las bases de datos. También se utilizaron como palabras claves los nombres de las especies de nematodos mencionadas en este trabajo, así como los distintos tipos de fármacos citados.

Para garantizar una mayor eficacia y unos resultados más adecuados se ha optado por utilizar operadores como “AND” y “OR”, aparte del uso de comillas (“”) para imponer que aparezca exactamente la palabra entrecomillada en el artículo. En último lugar se ha utilizado el asterisco (*) en el buscador bibliográfico Web of Science, para que se pueda encontrar una palabra de cualquier forma.

Para facilitar la interpretación de la información obtenida, se han realizado diferentes gráficos a partir del software Excel, además del uso de la aplicación web Google Colab para la elaboración de mapas. Para efectuar correctamente estos mapas también se ha necesitado usar la aplicación Bloc de Notas.

Se han determinado una serie de criterios de inclusión y exclusión para la selección de artículos. Se han incluido aquellos artículos redactados en inglés o en español, además de artículos cuya información se alinee con los objetivos de este trabajo. A su vez, se han elegido artículos que aborden temáticas relacionadas con; estrategias de control, métodos de resistencia a fármacos en nematodos, fármacos antiparasitarios, impacto de la resistencia a fármacos en la ganadería y adaptaciones de los nematodos.

Respecto a los criterios de exclusión se han descartado artículos cuyos datos sean de hace más de 20 años, aparte de artículos cuyo acceso esté restringido.

5. RESULTADOS

5.1 Literatura científica sobre nematodos gastrointestinales:

Los resultados de este trabajo se van a centrar en la realización de un análisis bibliométrico. El objetivo es comparar aspectos como: el número de publicaciones tras la búsqueda de diferentes nematodos y sus correspondientes antihelmínticos; conocer la distribución mundial de los artículos publicados sobre las especies mencionadas en este trabajo; y analizar la cantidad de citas registradas al juntar los distintos nematodos con algunas palabras clave.

1) *Tendencia temporal de citaciones sobre nematodos gastrointestinales respecto a la resistencia a antihelmínticos e infecciones en el sector ganadero:*

En las Fig. 4.1. y 4.2. se recogen el número de citas de artículos publicados por año relacionados con un nematodo específico, en combinación con las palabras clave “resistance” e “infection”, respectivamente. El intervalo temporal elegido trata desde artículos del 2010 hasta 2025, como fuente de información se han usado los datos de Web of Science. Además, para una búsqueda más específica se ha utilizado el operador “AND”. También, a partir de los 10 primeros artículos ordenados respecto a su relevancia por la base de datos, se han seleccionado aquellos que estuvieran más relacionados con este trabajo. En cada caso, se indica claramente cuál ha sido la palabra clave empleada en la búsqueda. Así mismo, ambas figuras tienen un color representativo para cada nematodo, esto se repite en los tres apartados de resultados con el objetivo de facilitar la interpretación visual. Es relevante mencionar que la cantidad de citaciones ha ido disminuyendo progresivamente cuanto más recientes son los artículos, algo común debido a la menor exposición de los artículos más nuevos.

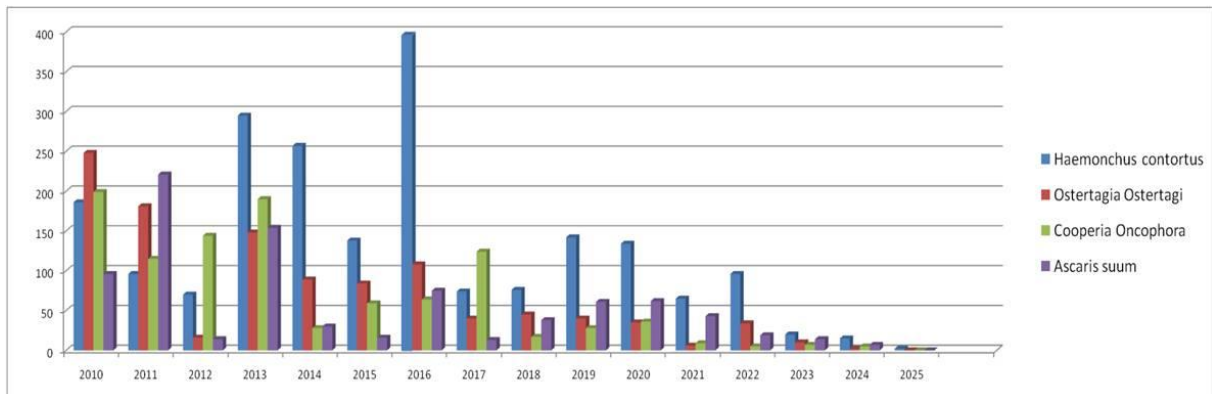


Figura 4.1. Gráfico de citas por año en Web of Science de cada nematodo en combinación con la palabra “resistance”. Fuente: Elaboración propia.

Como se puede apreciar, el nematodo *Haemonchus contortus*, es la especie que más citas ha obtenido en los últimos 15 años, con su pico más álgido en el año 2016. Tanto *Ostertagia ostertagi* como *Cooperia oncophora* han sido notables en el número de citas. En primer lugar *Ostertagia ostertagi* ha sido el representante del año 2010 en cuanto a citas se refiere, en cambio *Cooperia oncophora* ha sido la especie más citada en el año 2011. En el caso de *Ascaris suum*, a pesar de que registra menos citaciones, su tendencia es más estable que la de los otros nematodos.

A pesar de todo esto se puede ver claramente como el nematodos gastrointestinal más citado junto con la palabra “resistance” es *Haemonchus contortus*.

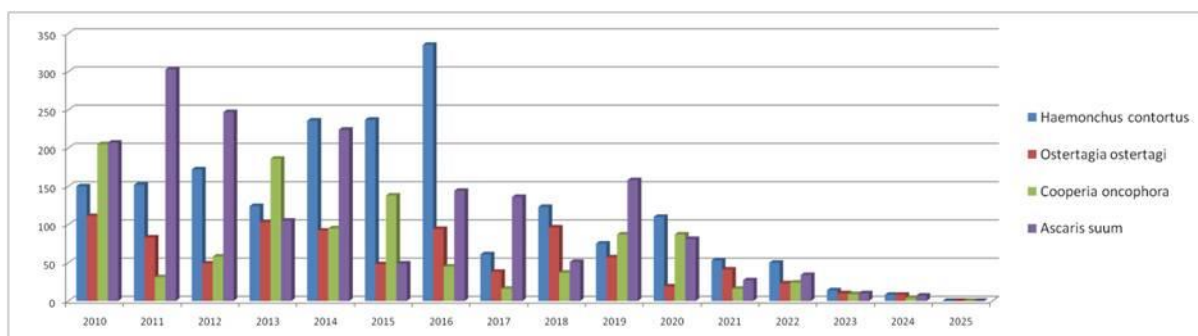


Figura 4.2. Gráfico de citas por año en Web of Science de cada nematodo en combinación con la palabra “infection”. Fuente: Elaboración propia.

En este caso se ve una tendencia clara en la citación de artículos, siendo los nematodos *Haemonchus contortus* y *Ascaris suum* los más citados, alternando el primer y segundo puesto según el año. *Ostertagia ostertagi* y *Cooperia oncophora* han registrado una cantidad de citaciones menor, pero estas especies también han alternado entre ellas el tercer y cuarto puesto.

2) Distribución geográfica de publicaciones sobre nematodos gastrointestinales

Con el fin de conocer más profundamente cuál es el interés de la comunidad científica sobre los nematodos mencionados en este trabajo, se ha expuesto la distribución geográfica de las publicaciones en el periodo de 2010 hasta 2025. A su vez esta representación se ha basado en la cantidad de artículos, artículos de revisión y capítulos de libros obtenidos mediante la búsqueda del nombre del nematodo en concreto junto con el término “prevalence” en la herramienta de búsqueda ofrecida por la base de datos de Web of Science.

En las Fig. 4.3, 4.4, 4.5 y 4.6 se ha establecido un gradiente de color, de manera que aquellos países con mayor número de trabajos publicados presentan un color más oscuro y aquellos con sin datos obtenido presentan el color blanco.

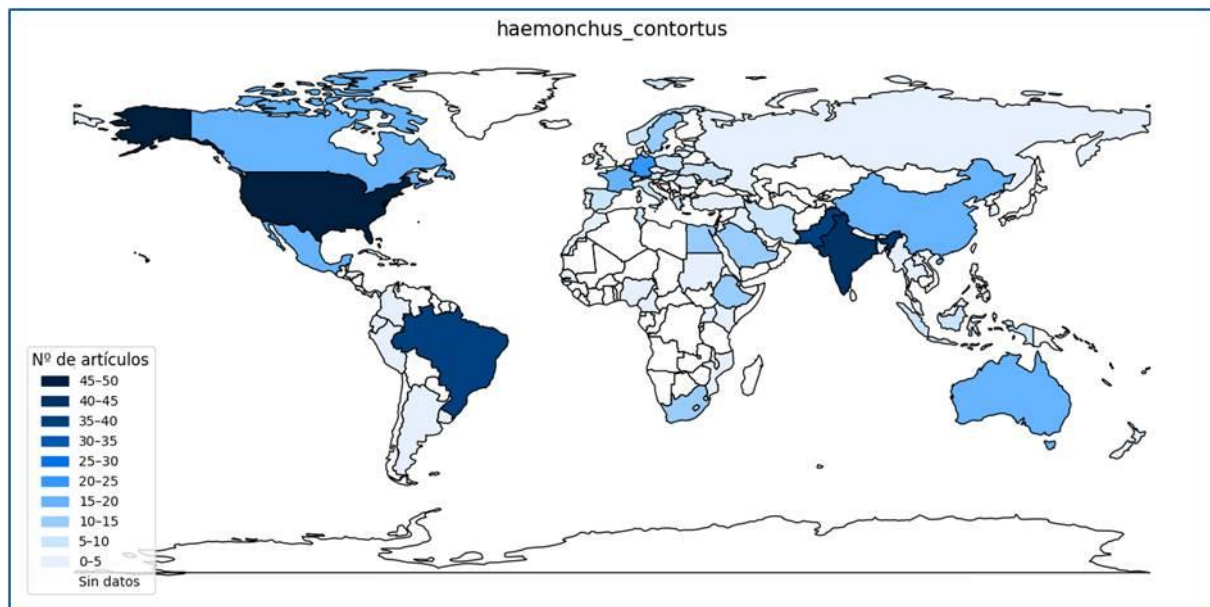


Figura 4.3. Mapa de resultados de la búsqueda de “*Haemonchus contortus* prevalence” en la base de datos Web of Science. Fuente: Elaboración propia.

En el contexto de *Haemonchus contortus* podemos ver que en países como Estados Unidos o Brasil han llegado a publicar hasta como mínimo 35 artículos en 15 años. Europa ha sido muy participe en cuanto a la publicación de artículos al igual que Australia.

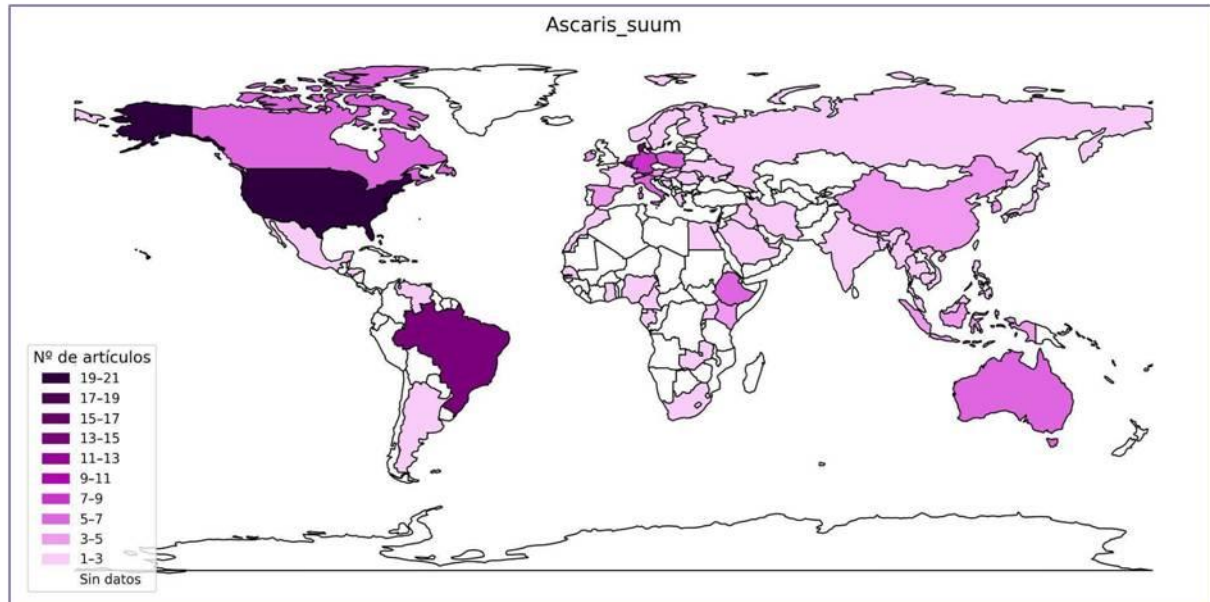


Figura 4.4. Mapa de resultados de la búsqueda de “*Ascaris suum* prevalence” en la base de datos Web of Science. Fuente: Elaboración propia.

Al igual que ha ocurrido con *Haemonchus contortus*, *Ascaris suum* ha sido muy publicado en países de América, Europa y Oceanía, con hasta 21 artículos en Estados Unidos.

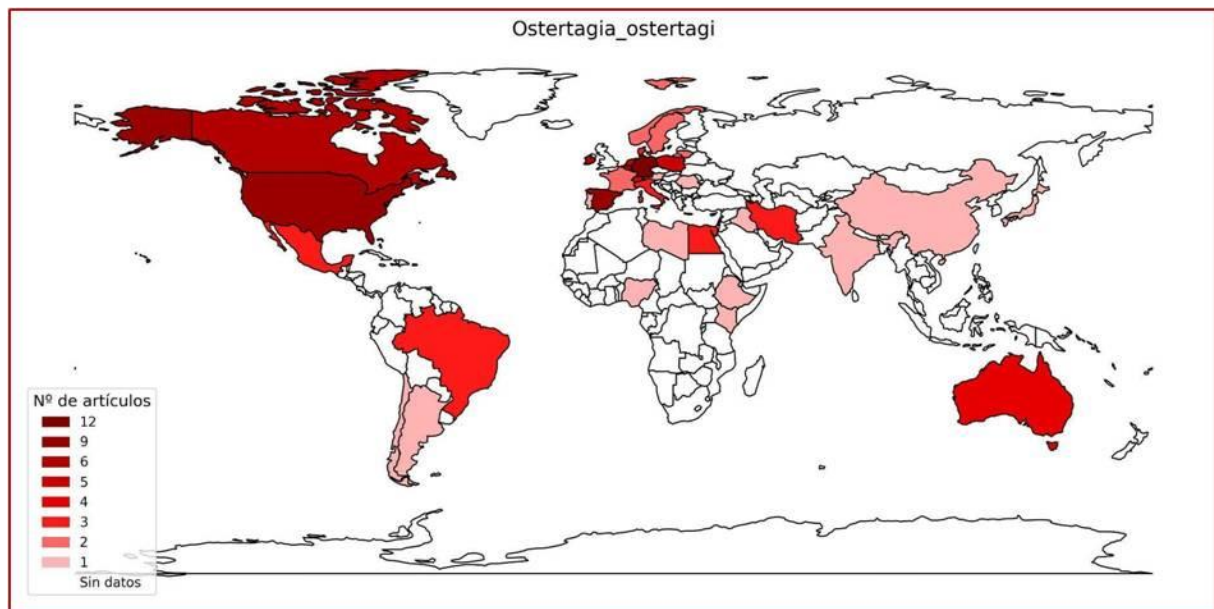


Figura 4.5. Mapa de resultados de la búsqueda de “*Ostertagia ostertagi* prevalence” en la base de datos Web of Science. Fuente: Elaboración propia.

En relación con *Ostertagia ostertagi* algunos de los países más destacados en términos de publicaciones se tratan de Estados Unidos, España, Canadá, Brasil, Alemania, Australia y México.

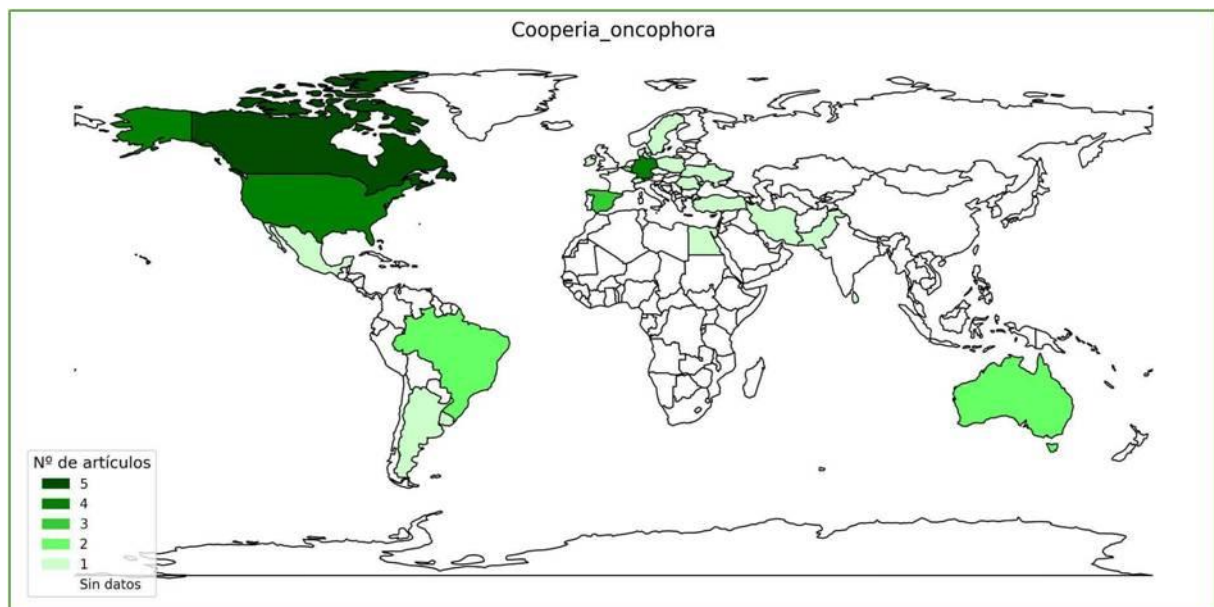


Figura 4.6. Mapa de resultados de la búsqueda de “*Cooperia ontophora* prevalence” en la base de datos Web of Science. Fuente: Elaboración propia.

En el caso de *Cooperia ontophora* el número de artículos publicados por país disminuye considerablemente con un máximo de 5 artículos por país, siendo algunos principales contribuyentes Canadá, Alemania, Estados Unidos o España.

En definitiva, todos los nematodos gastrointestinales analizados presentan una tendencia clara en la publicación de artículos en países europeos, americanos e incluso Australia.

3) *Nematodos junto con sus antihelmínticos correspondientes y su volumen de publicaciones científicas:*

El gráfico de burbujas siguiente es el resultado de la búsqueda del nombre del nematodo junto con el del antihelmíntico empleado para su erradicación en la base de datos “PUBMED”, el número total de artículos corresponde al intervalo temporal que comprende entre 2010 y 2025.

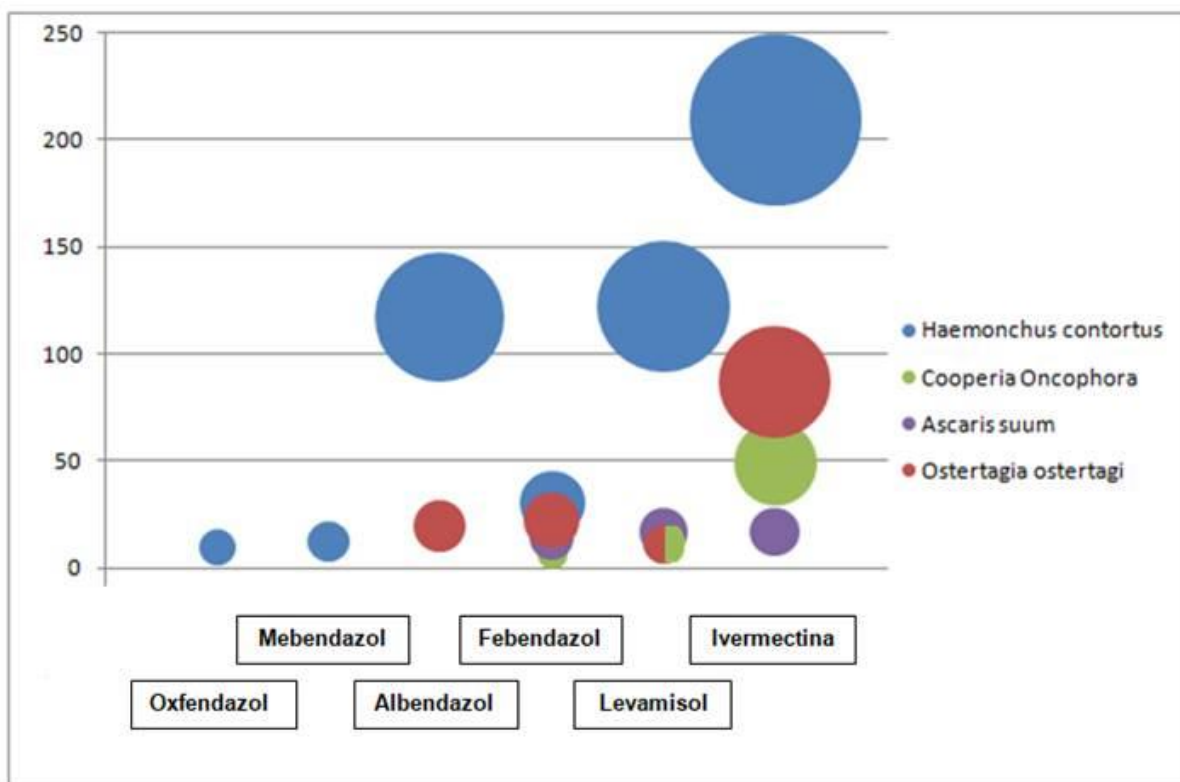


Figura 4.7. Relación de publicaciones respecto a los distintos nematodos y sus antihelmínticos correspondientes. Fuente: Elaboración propia.

Existe una dominancia clara del nematodo *Haemonchus contortus* respecto a las demás especies, especialmente en su asociación con los antihelmínticos albendazol, levamisol e ivermectina. En el caso de *Cooperia oncophora* y *Ostertagia ostertagi*, el número de artículos es significativamente menor que de *Haemonchus contortus*, e inclusive en el caso del fármaco levamisol presentan la misma cantidad de publicaciones. Por último, *Ascaris suum* es el organismo con las burbujas más pequeñas, por lo tanto, presenta menos estudios publicados. Como conclusión, se

puede ver que el fármaco de la familia de las lactonas macrocíclicas, la ivermectina, es el más publicado en la literatura científica.

5. EVALUACIÓN DE LA RESISTENCIA A FÁRMACOS:

5.1 Mecanismos de resistencia de los fármacos:

Se trata de una resistencia antihelmíntica cuando la eficacia de los fármacos utilizados para el control de parásitos disminuye. La aparición de esta resistencia en nematodos gastrointestinales puede deberse a factores intrínsecos, como es el comportamiento, la genética y la fisiología del nematodo, o bien factores extrínsecos (Hernández et al., 2019). El uso indiscriminado y repetido de fármacos favorece así la supervivencia y reproducción de nematodos resistentes, inclusive llevando a la aparición de cepas multirresistentes que representan una amenaza importante para el ganado de rumiantes (Kapo et al., 2022). Esta situación se trata de un problema creciente que afecta tanto a la medicina veterinaria como a la salud humana (Pettersson, 2021).

Es importante tener en cuenta los tipos de resistencia que puede ofrecer un nematodo. Existen 3 tipos diferentes:

- Resistencia lateral: Se da cuando un individuo se expone a diversos antihelmínticos con un modo de acción similar presentando así resistencia al fármaco. Por ejemplo, *Haemonchus contortus* puede ser resistente tanto al parabendazol como al fenbendazol (Bartolo López, 2024).
- Resistencia cruzada: Al contrario que la anterior, esta se da cuando el mecanismo de acción del antihelmíntico es diferente a los demás y el nematodo es resistente. En este caso un ejemplo es la resistencia de *Ostertagia ostertagi* hacia fármacos como levamisol e ivermectina (Bartolo López, 2024).
- Resistencia múltiple: Como su propio nombre indica se trata de un nematodo que puede tener resistencia a dos o más grupos de antihelmínticos (Bartolo López, 2024). Como es el caso de *Haemonchus contortus*, el cual es resistente a hasta cuatro drogas con distinto modo de acción en zonas de Argentina (Anziani & Fiel, 2015).

A pesar de que existen muchos factores que incrementan la resistencia a fármacos, uno de los más importantes es la continua dosificación de antihelmínticos.

Esto se debe a que los genotipos resistentes de una población son los que se heredan mientras que aquellos nematodos no tolerantes son eliminados, promoviendo así la resistencia con el paso de las generaciones (Bhinsara et al., 2018).

Los mecanismos de resistencia que ofrecen estos animales al uso de antihelmínticos pueden deberse a distintos motivos, como pueden ser las proteínas estructurales o enzimas que intervienen en la excreción del fármaco (González Olvera, 2011). A continuación, se expondrán los principales mecanismos de resistencia que presentan los nematodos gastrointestinales en ganadería.

5.1.1 Metabolismo y degradación del fármaco:

Desde un enfoque metabólico, los nematodos gastrointestinales pueden influir en las respuestas inmunitarias de los huéspedes con la producción de pequeñas moléculas, péptidos o proteínas. El hecho de comprender mejor el metabolismo de estos animales nos puede permitir implementar mejores estrategias de manejo y tratamientos más eficaces tras una parasitosis (Wangchuk&Yeshe, 2024).

Continuando con el metabolismo, existe una familia de proteínas transmembrana dependientes de ATP, denominadas transportadores ABC, que se encargan del transporte activo de una gran cantidad de moléculas por las membranas celulares, desde nutrientes hasta fármacos y toxinas. Existen dos proteínas, la P-glycoproteins (P-gps) y las proteínas de resistencia a múltiples fármacos (MRPs), que están involucradas en la resistencia a fármacos como las lactonas macrocíclicas (Raza et al., 2023).

A su vez *Haemonchus contortus* es responsable de una de las enfermedades más importantes que afectan a rumiantes y que presenta resistencia a fármacos (Kellerová et al., 2020). Por ejemplo, se ha visto cómo aumenta en estos nematodos la expresión de ciertos transportadores ABC, como las glicoproteínas P, las cuales están implicadas en la resistencia a la ivermectina y al oxfendazol. Es relevante mencionar que la expresión de estos transportadores no solo se dispara con la exhibición a los fármacos (Rodrigues et al., 2024) y que la resistencia a estos fármacos no solo se debe al mecanismo de expresión de los transportadores ABC o citocromo P450, sino que es un conjunto de factores (Jakobs et al., 2024).

A su vez, la predisposición a dosis subletales de albendazol (ABZ) en la especie *H. contortus* puede inducir enzimas como las UDP-glucosiltransferasas, y en

menor proporción las glicoproteínas P y el citocromo P450. De esta manera los nematodos *H. contortus* pueden desactivar el fármaco con la producción de metabolitos inactivos, como la albendazol-sulfona principalmente, y tras eso exportarlos fuera del cuerpo del nematodo (Kellerová et al., 2020). Continuando con el citocromo P450 y la glicoproteína P, se ha visto como la inhibición de estos complejos mitigan la resistencia ofrecida por los nematodos *Cooperia oncophora* y *Ostertagia ostertagi* ante un tratamiento con ivermectina y thiabendazole (Shaver & Andersen, 2024).

Aparte de las proteínas las enzimas también son esenciales frente a la resistencia a fármacos como levamisol e ivermectina, por ejemplo, la glutatión-S-transferasas (GST). En estudios sobre *Ascaris suum* se ha puesto de manifiesto que la GST ha sido esencial para la detoxificación de antihelmínticos, puesto que esta enzima ayuda al animal a disminuir la eficacia del tratamiento. Esto se ha demostrado con la inhibición de la GST con proantocianidinas, afectando así a la resistencia a fármacos ofrecida por este nematodo (Hansen et al., 2016).

5.1.2 Alteraciones en las dianas moleculares:

Las alteraciones en las dianas moleculares pueden deberse a diferentes razones, tales como mutaciones en genes diana o bien por pérdida o reducción de la expresión del receptor.

En el caso de *Haemonchus contortus*, se observa una cierta resistencia frente a diversos fármacos, lo que puede ser debido a la presencia de mutaciones en genes con funciones parecidas a Hco-glc y Hco-pgp en cuanto a diana farmacológica y bomba de flujo se refiere, como son HCOI 02054500 y HCOI 00378500. Estas mutaciones provocan una reducción de la expresión de los receptores y una disminución de la afinidad de estos hacia ciertos fármacos, como ocurre con la ivermectina que produce una parálisis inhibitoria de las células. Además, tras un análisis de SNPs se vio como los valores FST (Fijación de variabilidad genética entre poblaciones) estaban elevados entre las cepas resistentes y las susceptibles a fármacos de *Haemonchus contortus* (Luo et al., 2017).

A su vez se ha visto que mutaciones en el gen de la β -tubulina dan lugar a una resistencia en los benzimidazoles en nematodos como *Haemonchus contortus*, esto es debido a un SNP en el codón 200 del gen, algo que es común en granjas de

Europa y Suecia (Olazarán-Jenkins et al., 2019; Baltrušis et al., 2020). A pesar de esto cabe destacar que este tipo de mutación es recesiva por lo que la resistencia no se notará si la frecuencia de los genes resistentes es menos del 30% (Bhinsara et al., 2018).

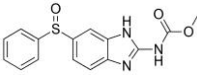
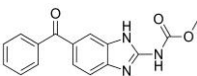
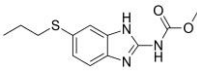
5.2 Principales antihelmínticos:

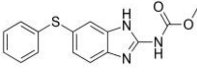
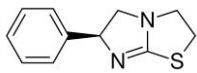
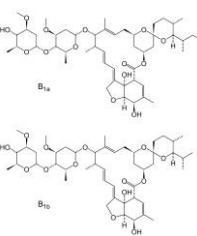
Los fármacos antihelmínticos son utilizados para el control de infecciones en animales por parásitos gastrointestinales como los nematodos (Holden-Dye & Walker, 2014). Estos fármacos efectúan su acción a partir de dos mecanismos, pueden expulsar o eliminar al parásito, es decir, ser vermífugos o vermicidas respectivamente (Bereda, 2022).

A pesar de ser medicamentos que ayudan a regular los parásitos, presentan inconvenientes si se les da un uso inadecuado o reiterado en ganadería, de manera que puede llegar a generar residuos perjudiciales en productos de origen animal (Beyene, 2016).

Existen distintos tipos de antihelmínticos y se diferencian en su mecanismo de acción, estructura química y si son de amplio o corto espectro, aunque en este trabajo nos centraremos en los de amplio espectro ya que son los más utilizados para las parasitosis (García Crisanto, 2024).

Tabla 5.1. Fármacos de amplio espectro utilizados en ganadería y sus mecanismos de acción.
Fuente: Elaboración propia con ayuda de Wikipedia para las figuras.

Amplio espectro				
Familia Farmacológica	Principio Activo	Uso en organismos	Estructura química	Mecanismo de acción
<u>Benzimidazoles</u>	Oxfendazol	Caprino, ovino		Fijadores de tubulina
	Mebendazol	Caprino, ovino		
	Albendazol	Ovino, bovino		

	Fenbendazol	Bovino, ovino		
<u>Imidazotiazoles</u>	Levamisol	Porcino, ovino, bovino		Bloqueadores ganglionares
<u>Lactonas</u> <u>Macrocíclicas</u>	Ivermectina	Porcino, ovino, bovino		Potenciadores GABA

En el caso de los benzimidazoles, al poseer sulfuro y sulfóxido (Escolano Gálvez, 2016) son más eficaces y de gran seguridad en estos animales (Montero Marichal & Valledor, 2023), es por ellos que el mebendazol y albendazol son frecuentemente usados para erradicar nematodos gastrointestinales (Chai et al., 2021).

Cada fármaco antiparasitario tiene un mecanismo de acción específico que puede intervenir en las funciones vitales del nemátodos, desde su capacidad para moverse hasta la alteración de sus procesos metabólicos. A continuación, se explican los mecanismos de acción de algunos de los principios activos de las familias farmacológicas utilizadas en el tratamiento de las infecciones por nematodos.

- Benzimidazoles: Esta familia farmacológica engloba muchos antiparasitarios distintos como son; oxfenbendazol, mebendazol, albendazol, fenbendazol, entre muchos otros. Su mecanismo de acción se basa en el bloqueo de la formación de microtúbulos (Bereda, 2022), por ejemplo, el fenbendazol, un fármaco muy usado contra nematodos como *Haemonchus contortus*, *Cooperia* spp. y *Ostertagia* spp. se une concretamente a la tubulina β (Mantilla Culqui, 2017), de esta manera el parásito pierde su citoesqueleto y con ello su motilidad, llevándolo a la muerte. El albendazol también inhibe la captación de glucosa lo que reduce la formación de ATP, provocando así la autólisis y muerte del nematodo. En algunos casos, el consumo de mebendazol junto con medicamentos que bloquean la enzima CYP450, como ketoconazol, puede

ayudar a que el mebendazol permanezca más tiempo dentro del huésped ayudando así a eliminar el parásito (Bereda, 2022).

- Imidazotiazoles: Dentro de esta familia farmacológica encontramos el levamisol y el pirantel, entre otros. El levamisol actúa como modulador positivo en los receptores nicotínicos de acetilcolina sinápticos y extra sinápticos. Actúa en las células musculares de la pared corporal, generando así contracciones y parálisis muscular en los nematodos llevándolos a la muerte (Bereda, 2022).
- Lactonas macrocíclicas: Se trata de fármacos como la ivermectina, avermectina o la abamectina, y son aquellos que activan específicamente los canales de cloruro regulado por glutamato. En el caso de la ivermectina, al unirse selectivamente a los canales iónicos de cloruro, favorece la permeabilidad de las membranas celulares al paso del ion cloruro, esto da lugar a una hiperpolarización de la célula que lleva a la muerte del parásito (Bereda, 2022). En el caso de la ivermectina se ha demostrado que su eficacia actualmente es menor del 95% y que la resistencia antihelmíntica se ha dado en numerosos países como Argentina, Paraguay y Brasil (Toro et al., 2014).

Las terapias combinadas pueden ser una buena alternativa para conseguir una mayor eficacia de los antihelmínticos, por ejemplo, el uso de levamisol junto con alcohol potencia la disponibilidad de la ivermectina (Bereda, 2022), aunque esto puede llevar a problemas de resistencia (González-Garduño et al., 2014). También el uso de praziquantel junto con albendazol aumenta la concentración de este último en el organismo (Bereda, 2022).

5.3 Como mitigar esta resistencia:

La única estrategia utilizada para eliminar estos parásitos ha sido el control químico, lo que, sumado con lo que hemos comentado anteriormente respecto infringir las normas de uso de los antihelmínticos, ha llevado a un aumento considerable de la resistencia a fármacos (Geary et al., 2015; Beyene, 2016). Es por ello que se buscan medidas alternativas eficaces para controlar las infecciones y con ello disminuir la resistencia, además las medidas nuevas de control no deben afectar negativamente a la producción y tampoco suponer un gran costo económico (Medina et al., 2014; Montero Marichal & Valledor, 2023).

Existen medidas de control muy conocidas como es el uso de vacunas, las cuales se basan en el uso de antígenos inmunoprotectores sacados de nematodos muy patógenos. Gracias a la importancia que tiene *Haemonchus contortus* en el sector ganadero y a un estudio continuado se pudo desarrollar la primera vacuna “Barbervax” (Reyes-Guerrero et al., 2021). Cabe destacar que la vacunación es una alternativa prometedora pero que debe seguir siendo investigada y además incluir más vacunas para contrarrestar la infección por otros géneros de nematodos (Medina et al., 2014).

Además del uso de vacunas, otra de las medidas implementadas recientemente es el uso de metabolitos de plantas como las lactonas sesquiterpénicas o los polifenoles, así mismo se cree que su mecanismo de acción es bastante similar al de los fármacos tradicionalmente usados, lo cual plantea la posibilidad de que esta alternativa también promoverá la resistencia. A pesar de que esto no está directamente demostrado, existen evidencias in vitro e in vivo donde se ve que los nematodos se vuelven más susceptibles a fármacos como ivermectina y levamisol tras exponerlos a polifenoles, esto puede deberse a las interacciones con los transportadores ABC, ya que algunos metabolitos de plantas pueden inhibir la P-glicoproteína revirtiendo así la resistencia (Raza et al., 2023). Aparte de aplicar sustancias producidas por plantas también se puede usar como una medida de control biológico el uso de bacterias, ácaros u hongos. A modo de ejemplo está el ácaro *Lasioseius penicilliger* el cual se ha demostrado que depreda al nematodo *Haemonchus contortus* (Medina et al., 2014).

A su vez los avances científicos están demostrando que aspectos como la dieta o el microbioma intestinal pueden condicionar la farmacocinética de los fármacos, por ejemplo, en dietas iso-energéticas o iso-proteicas (Reyes-Guerrero et al., 2021). Por lo que la alteración del equilibrio del microbiota intestinal o la activación de las defensas del organismo huésped pueden ser otra medida alternativa de control (Raza et al., 2023).

Como una medida de control particular y alternativa está la proliferación de lombrices tierra en los campos de cultivo, las cuales ayudan junto con los escarabajos estercoleros a la descomposición del estiércol y disminuyendo así el desarrollo de larvas L3. Sin embargo, esta estrategia no garantiza un 100% de eficacia en la eliminación de los nematodos, ya que también podrán sobrevivir y dispersarse más tras ser ingeridos por los gusanos de tierra. Algunos estudios han

demostrado que este método es eficaz en hasta un 50% de los nematodos como *Cooperia oncophora* y en el caso de *Haemonchus contortus* también habría una reducción de individuos (Szewc et al., 2021).

No siempre tiene por qué utilizarse un compuesto u organismo para controlar la parasitosis, si no que la inmunología también puede ser clave como medida de control. Se demostró que aquellos cabritillos que habían tomado calostro de su madre habían obtenido inmunidad pasiva contra *Haemonchus contortus*. Además, también se pudo demostrar que esta inmunidad no fue por vía transplacentaria y que a su vez había grandes concentraciones de Ig A e IgG (Guedes et al., 2010).

No todos los métodos son infalibles, ya que existen métodos alternativos que han sido limitados, pero con una gran eficacia, como ocurre con el uso de agujas de cobre en cápsulas introducidas por vía oral. Ya que, a pesar de provocar efectos positivos notorios, como es la disminución de hasta el 70% de nematodos parásitos en el abomaso, la utilización prolongada de este método puede suponer un riesgo a nivel del hígado, debido a la acumulación de cobre, además de no ser una buena alternativa para contrarrestar la pérdida de peso de los animales (Medina et al., 2014).

Además de todas estas medidas también se puede atacar directamente al problema, mediante la disminución de la periodicidad de aplicación de antihelmínticos o bien el ajuste correcto de la dosis, ya que si se administra una dosis inferior a la recomendada puede que los nematodos se vuelven más tolerantes a los fármacos promoviendo así la resistencia (BaldeonTravezaño, 2017).

6. DISCUSIÓN

Con este apartado se busca comprender algunas de las perspectivas futuras en cuanto a genética y tecnologías. A su vez, para una mayor comprensión del tema se expondrán diferentes artículos, los cuales tratan de aspectos claves sobre la resistencia a fármacos en nematodos a la que nos enfrentamos e investigaciones futuras.

6.1 Perspectivas futuras:

6.1.1 Investigación genética de los nematodos:

La creciente resistencia a fármacos en nematodos como es *Haemonchus contortus* ha llevado a investigar rápidamente los mecanismos de acción de algunos antihelmínticos y tratando de desarrollar mecanismos alternativos. Un estudio reciente ha demostrado que el uso del flavonoide natural quercetina ayuda a la eliminación de este nematodo en todas las etapas de su desarrollo. Este fármaco es capaz de afectar directamente al sistema nervioso en concreto a los neuropilos, donde se acumula la mayoría de conexiones sinápticas (Goel et al., 2023).

A su vez, para controlar la capacidad de evasión que tienen estos nematodos a distintos fármacos es necesario seguir estudiando cuál es la frecuencia de parásitos resistentes en las poblaciones, es por ello que se ha determinado la frecuencia de un polimorfismo que hace tolerantes a fármacos como levamisol y benzimidazol, a estos nematodos gastrointestinales. De manera que se demostró que un 16% de los nematodos presenta el SNP resistente a benzimidazol, además también vieron que el levamisol sigue siendo eficaz en rumiantes de Australia (Francis et al., 2024).

6.1.2 Avances en la tecnología de diagnóstico rápido:

Como medida de control para evaluar la salud de los animales y su grado de infestación existe el método FAMACHA (Federación Africana para el Control de la Anemia) (Arsenopoulos et al., 2021), un sistema para evaluar la anemia en ovinos y caprinos. Gracias a esta técnica se pudo confirmar la presencia de *Haemonchus contortus*, entre otros nematodos, en cabras, demostrando una relación lineal entre la cantidad de huevos en las heces y el método FAMACHA, siendo este un buen indicador de la carga de nematodos gastrointestinales (Ndlela et al., 2022). A pesar de esto, este método puede llegar a ser subjetivo y no capaz de detectar infecciones subclínicas, ya que se estudia la coloración conjuntival del animal hospedador (Boldbaatar et al., 2021).

Por consiguiente es importante encontrar métodos para un diagnóstico rápido y claro. De esta manera, estudios recientes han demostrado que el uso del método FECRT (fecal eggcountreduction test) junto con metabarcodificación ITS-2 rDNA son capaces de detectar cepas resistentes de nematodos como *Haemonchus contortus*,

Ostertagia ostertagi y *Cooperia oncophora*, a pesar de encontrar un índice bajo de huevos en heces, rebatiendo así el método FAMACHA (De Seram et al., 2023).

6.1.3 Estudio sobre la evolución a la resistencia:

Es importante tener en cuenta la resistencia que ofrecen diferentes poblaciones de nematodos frente a distintos fármacos, es por ello que un artículo reciente demostró esta tolerancia a diversos antihelmínticos en rebaños ovinos del suroeste de España. En este estudio se analizó la resistencia al fenbendazol y a la moxidectina, un benzimidazol y una lactona macrocíclica, en 15 explotaciones ganaderas diferentes. Respecto al fenbendazol se demostró que hasta un 25% de los animales estudiados presentaban nematodos resistentes, mientras que la resistencia en nematodos afectados por la moxidectina era mucho menor. En definitiva, la adaptación de poblaciones parásitas al uso de medicamentos para su control es inevitable (Rufino-Moya et al., 2025).

6.1.4 Biotecnología para el control de nematodos:

A pesar de que ya existen medidas de control alternativas es necesario seguir buscando y desarrollando nuevos mecanismos para erradicar la resistencia a fármacos.

Investigaciones recientes han concluido que el uso de una vacuna con proteínas recombinantes como, HcTPS y HcGOB, las cuales son responsables de la inmunosupresión del hospedador, promueven la aparición de IgG y con ello la reducción de la carga parasitaria y la cantidad de huevos del nematodo parásitos *Haemonchus contortus* (Wen et al., 2025).

El uso de organismos biológicos para la eliminación de estos parásitos es una alternativa investigada últimamente. Por ejemplo, un estudio publicado en 2025 demostró que la utilización del hongo nematofago *Duddingtonia flagrans* tenía una eficacia de casi un 93%, respecto a la eliminación de nematodos. Además, el estudio también evaluó cuál era el nivel de seguridad en su uso de este hongo en especies ganaderas como la oveja, dando como resultado ningún impacto negativo en estos animales (Ma et al., 2025).

6.2 Artículos relevantes:

En el siguiente apartado se expondrán algunos artículos que ayudaran a comprender mejor la problemática a la que nos enfrentamos y que son relevantes.

The identification of small molecule inhibitors with anthelmintic activities that target conserved proteins among ruminant gastrointestinal nematodes.(Jung, H, Zarlenga, D, Martin, J. C, Geldhof, P, Hallsworth-Pepin, K, &Mitreva, M.(2024))

Este estudio resalta la importancia de la caracterización de los genomas pertenecientes a nematodos gastrointestinales como *Cooperia oncophora*, *Haemonchus contortus* y *Ostertagia ostertagi*, entre muchos otros, y de esta manera demostrar la eficacia de nuevos fármacos de uso comercial.

Es por ello que investigaron cuáles eran los ortogrupos en el genoma completo de un mismo clado de nematodos gastrointestinales, en este caso el clado Va, siendo este grupo los nematodos que más afectaban en el abomaso o intestino. Tras analizarlo encontraron 220 ortogrupos que eran específicos en funciones del ciclo celular, apoptosis o las proteínas glicosiladas, dando a entender que todos ellos eran candidatos ideales como dianas antihelmínticas. Posteriormente, con un análisis transcriptómico, pudieron identificar 61 ortogrupos conservados con patrones similares. A partir de estos 61 ortogrupos discriminaron cuáles de ellos permanecen activos siempre, solo son activos en etapas de vida parásitas y cuáles están activos en etapas de vida libre, siendo 39 CEOs (orto grupos expresados continuamente) los que siempre estaban activos, por lo que podrían ser nuevas dianas farmacológicas para antihelmínticos de amplio espectro.

Finalmente compararon cual era el efecto de algunos medicamentos comerciales sobre las dianas moleculares encontradas, en total evaluaron 11 compuestos distintos. Como resultados solo 3 fármacos de los 11 fueron capaces de presentar capacidades antihelmínticas de amplio espectro en contra de los nematodos gastrointestinales del clado Va.

Differences in constitutive gene expression of cytochrome P450 enzymes and ATP-binding cassette transporter gene expression between a susceptible and a highly macrocyclic lactone-resistant *Haemonchus contortus* isolate in the absence of drug-inducible expression (Jakobs, N, Andreotti, S, Ramünke, S.(2024))

Este estudio compara la capacidad de resistencia en larvas de *Haemonchus contortus* respecto a las lactonas macrocíclicas, como la ivermectina y moxidectina, está relacionado con la expresión de distintos genes. Para ello se creó en el laboratorio larvas en estadio L4 de este nematodo, de las cuales algunas de ellas eran resistentes a estos antihelmínticos y otras que no eran resistentes. A partir de ahí se investigó si ocurría algún cambio de actividad de los genes del citocromo P450 y los transportadores ABC, encargándose de descomponer y expulsar el fármaco, respectivamente. Primero evaluaron la expresión de ambos genes en nematodos resistentes y susceptibles, tras eso, para estudiar cómo variaba la expresión pusieron durante intervalos de tiempo distintos ambos antihelmínticos en el grupo de nematodos resistentes.

Los resultados obtenidos a partir del genoma de *Haemonchus contortus* fueron los siguientes: se identificaron 25 genes del citocromo P450 de 13 familias diferentes, de los cuales tan solo 13 tuvieron una expresión más alta de lo normal. En cuanto a los transportadores ABC se estudiaron 50 genes implicados, y de ellos sólo 6 tuvieron una mayor expresión en los nematodos resistentes a las lactonas macrocíclicas.

Con todo ello concluyeron que cambios en los niveles de expresión de ambos genes estudiados podían llevar a una resistencia tanto a la ivermectina como a la mexiletina, pero no son la causa principal, así que esa gran tolerancia a fármacos puede deberse a la implicación de varios genes distintos

Proanthocyanidins inhibit *Ascaris suum* glutathione-S-transferase activity and increase susceptibility of larvae to levamisole in vitro. (Hansen, T. V, Fryganas, C, Acevedo, N, Caraballo, L, Thamsborg, S. M, Mueller-Harvey, I, & Williams, A. R. (2016)).

En el caso del nematodo *Ascaris suum*, se investigó en este estudio si las dietas ricas en proantocianidinas (PAC) podían ser capaces de inhibir una enzima clave para el metabolismo de estos parásitos, la glutatión-S-transferasa (GST). Las proantocianidinas están presentes en algunas plantas tradicionales y se observó que estos compuestos podían reducir la carga parasitaria, dañar la estructura del nematodo y alterar su fisiología. Esto ya se había visto en otros parásitos con *Haemonchus contortus*, el cual disminuía su resistencia a la ivermectina cuando el cordero infectado consumían vayas que contenían PAC.

Además de centrarse en cual era el efecto negativo que estos compuestos vegetales podían causarle al nematodo, también se evaluó el efecto combinado de los PAC junto con distintos antihelmínticos, concretamente levamisol y la ivermectina en larvas L3 de *Ascaris suum*. En el caso del levamisol se vio como el efecto del fármaco aumento considerablemente, sobre todo a bajas concentraciones. En cambio, con la ivermectina no se vio un efecto sinérgico, si no que ambos compuestos trabajaban de forma independiente.

Como conclusión este estudio ha demostrado que el uso combinado de los PAC con algún antihelmíntico puede ser beneficioso a la hora de erradicar nematodos parásitos, pero esto debe de seguir siendo investigado ya que aún no se conoce los posibles efecto adversos que los PAC pueden producir a los nematodos gastrointestinales.

7. CONCLUSIONES

Los estudios recopilados en este trabajo se han analizado de forma crítica respecto al tema de resistencia a fármacos en nematodos gastrointestinales permitiendo así elaborar las siguientes conclusiones:

- Tras haber revisado distintas fuentes se ha llegado a la conclusión de que el aumento de la resistencia en nematodos parásitos afecta gravemente al sector ganadero a nivel de producción y salud animal, y que a su vez puede llegar a impactar en la salud humana y ambiental.
- El trabajo realizado ha facilitado poner de manifiesto los mecanismos de acción de distintos fármacos además de las ventajas intrínsecas al desarrollo de estrategias de control alternativas.
- De todo ello se deduce la necesidad de desarrollar estrategias alternativas que, junto con el uso responsable de antihelmínticos, permitan un control efectivo de las infecciones.

8. BIBLIOGRAFÍA

Agustina, K. K., Wirawan, I. M. A., Sudarmaja, I. M., Subrata, I. M., & Dharmawan, N. S. (2023). *Ascaris suum* - A zoonosis in Bali, Indonesia. *Tropical parasitology*, 13(2), 100–106. <https://doi.org/10.4103/tp.tp.24.23>

Ahuir-Baraja, A. E., Cibot, F., Llobat, L., & Garijo, M. M. (2021). Anthelmintic resistance: is a solution possible?. *Experimental parasitology*, 230, 108169. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2021.108169>

Anziani, O. S., & Fiel, C. A. (2015). Resistencia a los antihelmínticos en nematodos que parasitan a los rumiantes en la Argentina. *RIA. Revista de investigaciones agropecuarias*, 41(1), 34-46.

Khan, A., Jamil, M., Ullah, S., Ramzan, F., Khan, H., Ullah, N.,...& Amber, R. (2023). The prevalence of gastrointestinal nematodes in livestock and their health hazards: A review. *World's Veterinary Journal*, 13(1), 57-64. <https://doi.org/10.54203/scil.2023.wvj6>

Arsenopoulos, K. V., Fthenakis, G. C., Katsarou, E. I., & Papadopoulos, E. (2021). Haemonchosis: A challenging parasitic infection of sheep and goats. *Animals*, 11(2), 363. <https://doi.org/10.3390/ani11020363>

Baldeon Travezaño, B. J. (2017). *Evaluación de la resistencia antihelmíntica en nematodos gastrointestinales en ovinos tratados con ivermectina y fenbendazol en la empresa ganadería y comercio del centro srl-Tinyahuarco-Pasco*. [Tesis de grado, Universidad Nacional Daniel Alcides Carrión]

Ballweber L. R. (2006). Endoparasite control. *The Veterinary clinics of North America. Food animal practice*, 22(2), 451–461. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2006.03.002>

Baltrušis, P., Halvarsson, P., & Höglund, J. (2020). Utilization of droplet digital PCR to survey resistance associated polymorphisms in the β tubulin gene of *Haemonchus contortus* in sheep flocks in Sweden. *Veterinary parasitology*, 288, 109278. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2020.109278>

Bartolo López, I. (2024). *Diagnóstico de resistencia a benzimidazol en nematodos gastrointestinales de ovinos en el estado de Puebla*. [Tesis de licenciatura, Tecnológico Nacional de México - Instituto Tecnológico de la Cuenca del Papaloapan].

Bereda, G. (2022). Anthelmintic agents: Vermicide and vermifuge. *Insights in Biology and Medicine*, 6, 001-008. <https://doi.org/10.29328/journal.ibm.1001020>

Beyene, T. (2016). Veterinary drug residues in food-animal products: its risk factors and potential effects on public health. *J Vet Sci Technol*, 7(1), 1-7. <https://doi.org/10.4172/2157-7579.1000285>

Bhinsara, D. B., Sankar, M., Desai, D. N., Hasnani, J. J., Patel, P. V., Hirani, N. D., & Chauhan, V. D. (2018). Benzimidazole resistance: An overview. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, 7, 3091-3104. <https://doi.org/10.20546/ijcmas.2018.702.372>

Boldbaatar, B., Meireles, T. De la C., Fernández, T., Demedio, J., Boldbaatar, B., Meireles, T. De la C., Fernández, T., & Demedio, J. (2021). Estado clínico-parasitológico de bovinos jóvenes y efecto de antihelmínticos sobre conteos fecales de huevos de strongilidos gastrointestinales. *Revista de Salud Animal*, 43(1). [Http://scielo.sld.cu/scielo.php?Script=sci_abstract&pid=S0253-570X2021000100006&lng=es&nrm=iso&tlng=en](http://scielo.sld.cu/scielo.php?Script=sci_abstract&pid=S0253-570X2021000100006&lng=es&nrm=iso&tlng=en)

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*, 33(3), e010524. <https://doi.org/10.1590/S1984-29612024041>

Borloo, J., De Graef, J., Peelaers, I., Nguyen, D. L., Mitreva, M., Devreese, B., Hokke, C. H., Vercruysse, J., Claerebout, E., & Geldhof, P. (2013). In-depth proteomic and glycomic analysis of the adult-stage *Cooperia oncophora* excretome/secretome. *Journal of proteome research*, 12(9), 3900–3911. <https://doi.org/10.1021/pr400114y>

Boschiero, C., Beshah, E., Bakshi, M., Miramontes, E., Hebert, D., Thompson, P. C., Li, C. J., Zhu, X., Zarlenga, D., Liu, G. E., & Tuo, W. (2025). Transcriptional Profiling of Abomasal Mucosa from Young Calves Experimentally Infected with *Ostertagia ostertagi*. *International journal of molecular sciences*, 26(5), 2264. <https://doi.org/10.3390/ijms26052264>

Bowman, D. D. (2011). *Georgis' Parasitology for Veterinarians*. Ed.9, ix + 452 pp.

Bravo Mecias, A. G. (2022). *Prevalencia de nematodos gastrointestinales en terneros en el cantón La Concordia*. [Thesis]. <https://repositorio.uleam.edu.ec/handle/123456789/5134>

Chai, J. Y., Jung, B. K., & Hong, S. J. (2021). Albendazole and Mebendazole as Anti-Parasitic and Anti-Cancer Agents: an Update. *The Korean journal of parasitology*, 59(3), 189–225. <https://doi.org/10.3347/kjp.2021.59.3.189>

Cordero del Campillo, M., & Vázquez, F. R. (2006). *Parasitología general*. Mcgraw-Hill Interamericana de España.

Córdova, G. N. L., León, L. E. Q., Almeyda, M. E. D., Sánchez, E. V., & Bravo, G. A. C. (2021). Parásitos gastrointestinales en bovinos en comunidades campesinas de Santa Cruz, Cajamarca-Perú/Gastrointestinal parasites in cattle in from peasant communities of Santa Cruz, Cajamarca-Peru. *Brazilian Journal of Development*, 7(8), 77250-77263. <https://doi.org/10.34117/bjdv7n8-102>

Cotter, J. L., Van Burgel, A., & Besier, R. B. (2015). Anthelmintic resistance in nematodes of beef cattle in south-west Western Australia. *Veterinary parasitology*, 207(3-4), 276–284. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2014.11.019>

García Crisanto, M. E. (2024). *Detección de resistencia a la ivermectina en nemátodos parásitos de ovinos en el estado de Puebla* [Tesis de licenciatura, Instituto Tecnológico de la Cuenca del Papaloapan]. Tecnológico Nacional de México <https://rinacional.tecnm.mx/jspui/handle/TecNM/7258>

Danovaro, R., Gambi, C., Dell'Anno, A., Corinaldesi, C., Frascchetti, S., Vanreusel, A., Vincx, M., & Gooday, A. J. (2008). Exponential decline of deep-sea ecosystem functioning linked to benthic biodiversity loss. *Current biology : CB*, 18(1), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2007.11.056>

Delaforse A. (2013). The association between *Ostertagia ostertagi* antibodies in bulk tank milk samples and parameters linked to cattle reproduction and mortality. *Veterinary parasitology*, 197(1-2), 212–220. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2013.05.023>

De Seram, E. L., Uehlinger, F. D., de Queiroz, C., Redman, E. M., Campbell, J. R., Nooyen, D., Morissetti, A., Pollock, C. M., Ekanayake, S., Penner, G. B., & Gilleard, J. S. (2023). Integration of ITS-2 rDNA metabarcoding with Fecal Egg Count Reduction Testing (FECRT) reveals ivermectin resistance in multiple gastrointestinal nematode species, including hypobiotic *Ostertagia ostertagi*, in western Canadian beef cattle. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*, 22, 27-35. <https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2023.04.002>

Dold, C., & Holland, C. V. (2011). Ascaris and ascariasis. *Microbes and infection*, 13(7), 632–637. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2010.09.012>.

Endalew, Z., & Gebeyehu, B. (2023). Occurrence of Ovine Haemonchosis Slaughtered at Abergele Export Abattoir, Northern Ethiopia. *J Bacteriol Parasitol*, 10, 101.

Escolano Gálvez, M. D. (2016). *Propuesta de una nueva metodología para el control de residuos de benzimidazoles mediante cromatografía de líquidos*

capilar.[Trabajo Fin de Grado, Universidad de Granada]
<http://hdl.handle.net/10481/42702>

Francis, E. K., Antonopoulos, A., Westman, M. E., mckay-Demeler, J., Laing, R., &Slapeta, J. (2024). A mixed amplicon metabarcoding and sequencing approach for surveillance of drug resistance to levamisole and benzimidazole in *Haemonchus* spp. *International Journal For Parasitology*, 54(1), 55-64.<https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2023.07.002>

Geary, T. G., Sakanari, J. A., & Caffrey, C. R. (2015). Anthelmintic drug discovery: into the future. *The Journal of parasitology*, 101(2), 125–133.
<https://doi.org/10.1645/14-703.1>

Gibbs E. P. (2014). The evolution of One Health: a decade of progress and challenges for the future. *The Veterinary record*, 174(4), 85–91.
<https://doi.org/10.1136/vr.g143>

Goel, V., Sharma, S., Chakroborty, N. K., Das Singla, L., & Choudhury, D. (2023). Targeting the nervous system of the parasitic worm, *Haemonchus contortus*with quercetin. *HELIYON*, 9(2), e13699.<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e13699>

González-Garduño, R., López-Arellano, M. E., Ojeda-Robertos, N., Liébano-Hernández, E., & Mendoza-de Gives, P. (2014). Diagnóstico in vitro y en campo de resistencia antihelmíntica en nematodos gastrointestinales de pequeños rumiantes. *Archivos de medicina veterinaria*, 46(3), 399-405. <http://dx.doi.org/10.4067/S0301-732X2014000300008>

González Olvera, M. (2011). *Evaluación in vitro de la resistencia hacia tres derivados del bencimidazol de dos poblaciones de Haemonchus contortus aisladas en el estado de Chiapas* [Tesis de licenciatura, Universidad Nacional Autónoma de México].<https://repositorio.unam.mx/contenidos/139394>

Guedes, M. T., Zacharias, F., Couto, R. D., Portela, R. W., Santos, L. C., Santos, S. C., Pedroza, K. C., Peixoto, A. P., López, J. A., &Mendonça-Lima, F. W. (2010). Maternal transference of passive humoral immunity to *Haemonchus contortus*in goats. *Veterinary immunology and immunopathology*, 136(1-2), 138–143.<https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2010.02.012>

Hansen, T. V., Fryganas, C., Acevedo, N., Caraballo, L., Thamsborg, S. M., Mueller-Harvey, I., & Williams, A. R. (2016). Proanthocyanidins inhibit *Ascaris suum* glutathione-S-transferase activity and increase susceptibility of larvae to levamisole in

vitro. *Parasitology international*, 65(4), 336–339.
<https://doi.org/10.1016/j.parint.2016.04.001>

Hatam-Nahavandi, K., Carmena, D., Rezaeian, M., Mirjalali, H., Rahimi, H. M., Badri, M., VafaeEslahi, A., Shahrivar, F. F., Rodrigues Oliveira, S. M., Pereira, M. L., &Ahmadpour, E. (2023). Gastrointestinal Parasites of Domestic Mammalian Hosts in Southeastern Iran. *Veterinary sciences*, 10(4), 261.
<https://doi.org/10.3390/vetsci10040261>

Hernández, A. R., Romero-Pérez, L. E., & Alvarenga-Artiga, R. F. (2019). Determinación de la resistencia de nematodos gastrointestinales a la ivermectina en bovinos de cinco ganaderías del municipio de Ilobasco, departamento de Cabañas, El Salvador. *Revista Agrociencia*, 2(12), 13-19.
<https://www.agronomia.ues.edu.sv/agrociencia/index.php/agrociencia/article/view/115>

Hernández-Alvarado, J., Zaragoza-Bastida, A., López-Rodríguez, G., Peláez-Acero, A., Olmedo-Juárez, A., & Rivero-Perez, N. (2018). Actividad antibacteriana y sobre nematodos gastrointestinales de metabolitos secundarios vegetales: enfoque en Medicina Veterinaria. *Abanico veterinario*, 8(1), 14-27.
<https://doi.org/10.21929/abavet2018.81.1>

Hernández-Marín JA, Valencia-Posadas M, Ruíz-Nieto JE, Mireles-Arriaga AI, Cortez-Romero C, Gallegos-Sánchez J. Contribución de la ovinocultura al sector pecuario en México (2017). *Agroproductividad*, 10(3), 87-93.

Hodda M. (2022). Phylum *Nematoda*: a classification, catalogue and index of valid genera, with a census of valid species. *Zootaxa*, 5114(1), 1–289.
<https://doi.org/10.11646/zootaxa.5114.1.1>

Holden-Dye, L., & Walker, R. J. (2014). Anthelmintic drugs and nematicides: studies in *Caenorhabditis elegans*. *Wormbook : the online review of C. Elegans biology*, 1–29. <https://doi.org/10.1895/wormbook.1.143.2>

Hugot, J., Baujard, P., &Morand, S. (2001). Biodiversity in helminths and nematodes as a field of study: an overview. *Nematology*, 3(3), 199-208.
<https://doi.org/10.1163/156854101750413270>

Huillca Aquino, S. H. (2018). *Enfermedades transmisibles. Parasitosis Intestinal. Por nematodos. Características. Formas de contagio, prevención y tratamiento*. [Monografía, Universidad Nacional de Educación Enrique Guzmán y Valle]
<https://repositorio.une.edu.pe/entities/publication/repositorio.une.edu.pe>

Jakobs, N., Andreotti, S., Ramünke, S., von Samson-Himmelstjerna, G., & Krücken, J. (2024). Differences in constitutive gene expression of cytochrome P450 enzymes and ATP-binding cassette transporter gene expression between a susceptible and a highly macrocyclic lactone-resistant *Haemonchus contortus* isolate in the absence of drug-inducible expression. *Parasites & vectors*, 17(1), 505. <https://doi.org/10.1186/s13071-024-06568-z>

Jung, H., Zarlenga, D., Martin, J. C., Geldhof, P., Hallsworth-Pepin, K., & Mitreva, M. (2024). The identification of small molecule inhibitors with anthelmintic activities that target conserved proteins among ruminant gastrointestinal nematodes. *MBIO*, 15(3). <https://doi.org/10.1128/mbio.00095-24>

Kapo, N., Omeragić, J., Tandir, F., Mujezinović, I., Smajlović, A., & Šaljić, E. (2022). Anthelmintic resistance in gastrointestinal nematodes of ruminants. *Proceedings of Socratic Lectures*, 7, 64-67. <https://doi.org/10.55295/PSL.2022.D9>

Kegan, R. J., & Gary, W. G. Gastrointestinal Parasites Found in Domesticated Animals Introduced Into the Neo-Tropics (New World Tropics). *Concepts of Dairy & Veterinary Sciences*, 1(2), 1-17. <http://dx.doi.org/10.32474/CDVS.2018.01.000110>

Kellerová, P., Raisová Stuchlíková, L., Matoušková, P., Štěrbová, K., Lamka, J., Navrátilová, M., Vokřál, I., Szotáková, B., & Skálová, L. (2020). Sub-lethal doses of albendazole induce drug metabolizing enzymes and increase albendazole deactivation in *Haemonchus contortus* adults. *Veterinary research*, 51(1), 94. <https://doi.org/10.1186/s13567-020-00820-x>

Li, R. W., Li, C., & Gasbarre, L. C. (2011). The vitamin D receptor and inducible nitric oxide synthase associated pathways in acquired resistance to *Cooperia oncophora* infection in cattle. *Veterinary research*, 42, 1-10. <https://doi.org/10.1186/1297-9716-42-48>

López-Rodríguez, G., Zaragoza-Bastida, A., Olmedo-Juárez, A., Miranda, C. R., & Rivero-Perez, N. (2023). Gastrointestinal nematodes in sheep and their anthelmintic resistance. A subject under discussion in Mexico. *Journal of the Selva Andina Animal Science*, 10(2), 116-129. <https://doi.org/10.36610/j.isaas.2023.100200116>

Luo, X., Shi, X., Yuan, C., Ai, M., Ge, C., Hu, M., Feng, X., & Yang, X. (2017). Genome-wide SNP analysis using 2b-RAD sequencing identifies the candidate genes putatively associated with resistance to ivermectin in *Haemonchus contortus*. *Parasites & vectors*, 10(1), 31. <https://doi.org/10.1186/s13071-016-1959-6>

Ma, Y., Jiang, L., Fan, Z., Hao, L., Li, Z., Zhang, Y., Li, Q., Wang, R., & Luo, H. (2025). Nematode controlling effects and safety tests of *Duddingtonia flagrans* biological preparation in sheep. *Scientific Reports*, 15(1), 1843. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-85844-z>

Mannan, M. A., Chowdhury, S., Hossain, M. A., & Kabir, M. H. B. (2023). Genetic variability of *Haemonchus contortus* isolates in small ruminants from slaughterhouses in Bangladesh. *Parasitology research*, 122(12), 3101–3107. <https://doi.org/10.1007/s00436-023-08000-4>

Mantilla Culqui, W. (2017). Eficacia de tres principios activos nematocidas e identificación de géneros de nematodos estrongilídeos gastrointestinales en bovinos del fundo Turba, caserío Río Seco, provincia San Marcos, 2017. *Universidad Nacional de Cajamarca*. <http://repositorio.unc.edu.pe/handle/20.500.14074/1152>

Medina, P., Guevara, F., La, M., Ojeda, N., & Reyes, E. (2014). Resistencia antihelmíntica en ovinos: una revisión de informes del sureste de México y alternativas disponibles para el control de nemátodos gastrointestinales. *Pastos y Forrajes*, 37(3), 257-263.

Montero Marichal, K. E., & Valledor, M. S. (2023). *Posibles cambios en el ciclo biológico de Haemonchus contortus en cepas quimioresistentes*. [Tesis de Grado, Universidad de la Republica (Uruguay)]. Repositorio COLIBRI.

Montero Marichal, K. E. (2023). Posibles cambios en el ciclo biológico de *Haemonchus contortus* en cepas quimioresistentes. [Tesis de Grado, Universidad de la Republica (Uruguay)] <https://hdl.handle.net/20.500.12008/40690>

Ndlela, S. Z., Mkwana, M. V., & Chimonyo, M. (2023). Relationship between faecal egg count and health status in Nguni goats reared on semi-arid rangelands. *Tropical animal health and production*, 55(2), 138. <https://doi.org/10.1007/s11250-023-03483-w>

Olazarán-Jenkins, S., López-Arellano, M. E., Cedillo-Borda, M., Mendoza-de-Gives, P., & Olmedo-Juárez, A. (2019). Eficacia antihelmíntica en campo por FECRT y confirmación de resistencia a bencimidazol por AS-PCR en nematodos de ovinos en Puebla, México. *Rev. Acad. Ciênc. Anim*, 17(Supl 1), 434-436.

Paredes Mendoza, Y. (2022). *Actividad antihelmíntica de Portulaca oleracea L. contra huevos de Haemonchus contortus* [Tesis de licenciatura, Universidad Autónoma del Estado de Morelos].

Pettersson, E. (2021). Gastrointestinal parasites in pigs: Prevalence, risk factors and control [Doctoral thesis, Swedish University of Agricultural Sciences]. *Acta Universitatis Agriculturae Sueciae*, 2021:34. <https://res.slu.se/id/publ/111631>

Posada, A., & Ortiz, J. (2013). Descripción de los parásitos intestinales más comunes en caninos llevados a consulta a la Clínica Veterinaria Lasallista Hermano Octavio Martínez López. *Journal of Agriculture & Animal Sciences*, 2(1).

Raza, A., Williams, A. R., & Abeer, M. M. (2023). Importance of ABC Transporters in the Survival of Parasitic Nematodes and the Prospect for the Development of Novel Control Strategies. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 12(6), 755. <https://doi.org/10.3390/pathogens12060755>

Reyes-Guerrero, D. E., Olmedo-Juárez, A., & Mendoza-de Gives, P. (2021). Control y prevención de nematodosis en pequeños rumiantes: antecedentes, retos y perspectivas en México. *Revista mexicana de ciencias pecuarias*, 12, 186-204. <https://doi.org/10.22319/rmcp.v12s3.5840>

Robi, D. T., Mossie, T., & Temteme, S. (2023). Eukaryotic Infections in Dairy Calves: Impacts, Diagnosis, and Strategies for Prevention and Control. *Veterinary medicine (Auckland, N.Z.)*, 14, 195–208. <https://doi.org/10.2147/VMRR.S442374>

Rodrigues, J. F. V., Santos, J. M. L. D., Frota, G. A., Vieira, L. D. S., Teixeira, M., Monteiro, M. S., & Monteiro, J. P. (2024). Expression of transporter genes in anthelmintic resistant isolates of *Haemonchus contortus*. *Genetics and molecular biology*, 47(3), e20230350. <https://doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2023-0350>

Rose, H., Hoar, B., Kutz, S. J., & Morgan, E. R. (2014). Exploiting parallels between livestock and wildlife: Predicting the impact of climate change on gastrointestinal nematodes in ruminants. *International journal for parasitology. Parasites and wildlife*, 3(2), 209–219. <https://doi.org/10.1016/j.ijppaw.2014.01.001>

Rufino-Moya, P. J., Zafra, R., Gonçalves-Reis, L., Acosta-García, I., Martínez-Moreno, Á., Salvador, Á., Ruíz-Di Genova, D., Sánchez-Gómez, A., García-García, F., & Martínez-Moreno, F. J. (2025). Estudio de resistencia a antihelmínticos en explotaciones de ganado ovino del Suroeste de España. Resultados preliminares. *Informacion Tecnica Economica Agraria*. <https://doi.org/10.12706/itea.2024.019>

Sátiva Cifuentes, S. N. (2022). Caracterización de la infestación parasitológica gastrointestinal y respiratoria en gatos ferales (*Felis silvestris catus*) de la ciudad de Córdoba, comunidad autónoma de Andalucía, España. [Trabajo de Grado,

Schafer W. (2016). Nematode nervous systems. *Current biology : CB*, 26(20), R955–R959. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.07.044>

Shao, Y., Wang, Z., Liu, T., Kardol, P., Ma, C., Hu, Y., Cui, Y., Zhao, C., Zhang, W., Guo, D., & Fu, S. (2023). Drivers of nematode diversity in forest soils across climatic zones. *Proceedings. Biological Sciences*, 290(1994), 20230107. <https://doi.org/10.1098/rspb.2023.0107>

Shaver, A. O., & Andersen, E. C. (2024). Integrating metabolomics into the diagnosis and investigation of anthelmintic resistance. *Trends in parasitology*, 40(12), 1097–1106. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2024.10.020>

Shi, H., Huang, X., Chen, X., Yang, Y., Wang, Z., Yang, Y., Wu, F., Zhou, J., Yao, C., Ma, G., & Du, A. (2021). Acyl-coa oxidase ACOX-1 interacts with a peroxin PEX-5 to play roles in larval development of *Haemonchus contortus*. *Plos pathogens*, 17(7), e1009767. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009767>

Sinha, S., Sahay, S., Oraon, T., & Kumar, R. (2024). Heavy infection of *Ascaris suum* and *Balantidium coli* infection in pig farm. *Journal of Krishi Vigyan*, 12(1), 204-206. <http://dx.doi.org/10.5958/2349-4433.2024.00038.2>

Springer, A., Wagner, L., Koehler, S., Klinger, S., Breves, G., Brüggemann, D. A., & Strube, C. (2022). Modulation of the porcine intestinal microbiota in the course of *Ascaris suum* infection. *Parasites & vectors*, 15(1), 433. <https://doi.org/10.1186/s13071-022-05535-w>

Strydom, T., Lavan, R. P., Torres, S., & Heaney, K. (2023). The Economic Impact of Parasitism from Nematodes, Trematodes and Ticks on Beef Cattle Production. *Animals : an open access journal from MDPI*, 13(10), 1599. <https://doi.org/10.3390/ani13101599>

Szewc, M., De Waal, T., & Zintl, A. (2021). Biological methods for the control of gastrointestinal nematodes. *Veterinary Journal (London, England : 1997)*, 268, 105602. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2020.105602>

Tamponi, C., Cavallo, L., Dessì, G., Sardù, F., Carta, C., Corda, A., Burrà, G. P., Varcasia, A., & Scala, A. (2024). Hepatobiliary Ascariasis in a Piglet. *Acta Parasitologica*, 69(1), 785–790. <https://doi.org/10.1007/s11686-024-00813-2>

Toro, A., Rubilar, L., Palma, C., & Pérez, R. (2014). Resistencia antihelmíntica en nematodos gastrointestinales de ovinos tratados con ivermectina y fenbendazol.

Archivos de Medicina Veterinaria, 46(2), 247-252. <http://dx.doi.org/10.4067/S0301-732X2014000200010>

Torres-Acosta, F., Hoste, H., Sandoval-Castro, C., Torres Fajardo, R. A., Ventura-Cordero, J., González Pech, P., Mancilla-Montelongo, G., Ojeda-Robertos, N., & Martínez-Ortiz-de-Montellano, C. (2019). El arte de la guerra contra los nematodos gastrointestinales en rebaños de ovinos y caprinos del trópico. *Revista AcadêmicaCiência Animal*, 17(1), 39-46. <https://periodicos.pucpr.br/index.php/cienciaanimal>.

Valdivieso Galán, A., & Luque Martínez, M. (2024). *Evaluación de la eficacia nematocida del fenbendazol y levamisol en ovinos de los municipios de Betulia*, [Tesis de pregrado, Universidad Cooperativa de Colombia]. <https://hdl.handle.net/20.500.12494/56230>

Verschave, S. H., Rose, H., Morgan, E. R., Claerebout, E., Vercruysse, J., & Charlier, J. (2016). Modelling *Cooperia oncophora*: Quantification of key parameters in the parasitic phase. *Veterinary parasitology*, 223, 111–114. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2016.04.035>

Vlaar, L. E., Bertran, A., Rahimi, M., Dong, L., Kammenga, J. E., Helder, J., Goverse, A., & Bouwmeester, H. J. (2021). On the role of dauer in the adaptation of nematodes to a parasitic lifestyle. *Parasites & vectors*, 14(1), 554. <https://doi.org/10.1186/s13071-021-04953-6>

Vlaminck, J., Levecke, B., Vercruysse, J., & Geldhof, P. (2014). Advances in the diagnosis of *Ascaris suum* infections in pigs and their possible applications in humans. *Parasitology*, 141(14), 1904–1911. <https://doi.org/10.1017/S0031182014000328>

Wangchuk, P., & Yeshi, K. (2024). Techniques, Databases and Software Used for Studying Polar Metabolites and Lipids of Gastrointestinal Parasites. *Animals : an open access journal from MDPI*, 14(18), 2671. <https://doi.org/10.3390/ani14182671>

Watkins, C. A., Bartley, D. J., Ergün, B. G., Yıldızhan, B., Ross-Watt, T., Morrison, A. A., Rosales Sanmartín, M. J., Strathdee, F., Andrews, L., & Free, A. (2021). Interactions between *Teladorsagia circumcincta* Infections and Microbial Composition of Sheep with or without Successful Monepantel Treatment—A Preliminary Study. *Ruminants*, 1(1), 31-45. <https://doi.org/10.3390/ruminants1010003>

Wen, Z., Amu, J., Aimulajiang, K., Feng, J., Chen, C., Xu, Y., Lu, M., Xu, L., Song, X., Li, X., & Yan, R. (2025). Recombinant hctps and hcgob proteins induce

protective immune responses against *Haemonchus contortus* infection in goats. *Parasites & Vectors*, 18(1), 61. <https://doi.org/10.1186/s13071-023-05955-9>

Williams, P. D. E., Brewer, M. T., Aroian, R. V., Robertson, A. P., & Martin, R. J. (2024). The nematode (*Ascaris suum*) intestine is a location of synergistic anthelmintic effects of Cry5B and levamisole. *PLOS Pathogens*, 20(5), e1011835. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1011835>