

ULTIMOS AVANCES EN LA TERAPEUTICA ANTIHELMINTICA CON REFERENCIA PARTICULAR A LOS PARASITOS OVINOS Y BOVINOS DE MAYOR INCIDENCIA ECONOMICA

Deewi Rowland¹

Cuando se describen progresos en el campo de la terapia antihelmíntica, el término "avances" puede tener diferentes significados tales como: mayor eficacia, más amplio espectro de actividad, mejor margen de seguridad, reduciendo la cantidad de drogas requeridas y los residuos que permanecen luego del tratamiento. En suma, y como un resultado de los avances en tecnología química y una mayor comprensión de la epidemiología parasitaria, los progresos se hacen en la formulación de las drogas, métodos de administración y dosificaciones estratégicas.

Ninguna discusión de tales avances puede ser completa sin hacer referencia a la historia y desarrollo de la medicación antihelmíntica. Tal como hay tres grupos principales de helmintos parásitos, hay tres grupos de antihelmínticos: los tenicidas, los nematocidas y los saguaypicidas, y es en este orden en que haré la revisión de los progresos que se han logrado en los últimos años.

I. TENICIDAS

Moniezia spp. es probablemente la forma más común de helmintos chatos que infestan ovinos y bovinos y es primariamente un problema de las categorías jóvenes. Existen algunas dudas con respecto a su patogenicidad y consecuentemente se ha realizado proporcionalmente menos esfuerzo en el desarrollo de drogas contra este parásito que los hechos con los que son activos contra nematodos o *fasciola*.

Varias mezclas de sulfato de cobre, sulfato de nicotina y una variedad de preparados arsenicales ha sido, y todavía son usados con algún éxito en dosis del orden de 500 mg. por corderos y a veces considerablemente más altos. Estas drogas sin embargo no son específicas contra lombrices chatas sino que ejercen también algún efecto contra un número de nematodos parásitos tales como Haemonchus y Ostertagia. Uno de los primeros específicos contra tenias

¹ Médico Veterinario. M.Sc. Ph.D. Investigador de la Wellcome Foundation. (Inglaterra).-

en ruminantes fue el diclorofeno, introducido en la década del 50. Algunos investigadores registraron actividad útil contra *Moniezia* spp. a dosis que van desde 88 mg/Kg. a 300 mg/Kg. Ha sido recomendado que la droga debía ser administrada luego de 24 horas de ayuno, los animales también habían sido privados de agua 2 horas antes de la dosificación. En la década del 60 dos drogas más fueron desarrolladas, la niclosamida y la bunamidina que demostraron ser altamente activas a dosis de 75 a 100 mg/Kg. y 25 mg/Kg. respectivamente, y que no necesitaban tales procedimientos pre-dosificación. La más reciente droga es el praziquantel introducida en 1976. Esta ha mostrado ser altamente activa en perros a dosis de solamente 5 mg/kg., pero no es probable que sea usada para los ruminantes. Esto es primariamente debido a que un número de nuevos antihelmínticos tales como la oxiclozanida y algunos de los más recientes benzimidazoles han mostrado poseer una alta actividad contra *Moniezia* spp.

El progreso realizado a través de los años no solamente ha reducido la cantidad de droga requerida sino que ha demostrado la eficacia de la droga al remover tanto scolex como strobila, como lo hacen las drogas más recientes.

De alguna manera sin embargo, se puede decir que se ha cerrado un círculo que empezó con drogas activas contra gusanos chatos y gusanos redondos que progresó a través de medicaciones más específicas para llegar a los medicamentos de amplio espectro de nuestros días.

En el presente muy pocas, acaso alguna de las drogas activas contra las etapas inmaduras encontradas en ovinos y bovinos a dosis prácticas tiene acción contra las mismas aunque el praziquantel ya mencionado y dos benzimidazoles -mebendazole y más recientemente flubendazole-, han mostrado poseer alguna actividad en esta dirección.

Además de la terapia antihelmíntica, se han realizado considerables esfuerzos (y aún se siguen realizando) en la búsqueda de vacunas.

Desgraciadamente ninguna ha probado ser prácticamente usada en condiciones de campo.

II. NEMATODICIDAS

Generalmente cuando la gente habla sobre antihelmínticos, la mayoría piensa en los nematodocidas; el grupo más grande de drogas antihelmínticas. Los nematodocidas han sufrido la mayor parte de los cambios a través de los años, fundamentalmente cuando se considera la importancia de los nematodos -parásitos y la enfermedad y debilidad asociadas con ellos.

Sería imposible en un trabajo de este largo evaluar todas las drogas que --han sido desarrolladas aunque ellas hayan representado a su tiempo un avance en la terapia antihelmíntica.

En común con otros medicamentos parasiticidas, los nematodocidas tuvieron su origen en varias mezclas de sulfato de cobre y sulfato de nicotina, preparaciones arsenicales y tetracloruro de carbono, pero la fenotiazina ha sido probablemente el primero de los modernos nematodocidas. Desde su introducción en los primeros años de la década del 40, significativos avances en tecnología química y formulación de drogas han resultado en el desarrollo de una plétora de nuevos antihelmínticos entre los cuales estuvo la piperazina, varios compuestos órgano-fosforados tales como haloxon, befenio, dietilcarbamacina, metiridina, pyrantel/morantel, tetramisol/levamisol, y la serie de los benzimidazoles. En general, el desarrollo de estas drogas se ha reflejado en una mayor eficacia, mayor margen de seguridad y un ensanchamiento del espectro de actividad al incluir no solamente más especies sino también formas inmaduras. Adicionalmente al progreso realizado en la formulación de las drogas han progresado los métodos de administración. Debido a su alto grado de solubilidad, el levamisol es probablemente el mejor ejemplo para ilustrar la flexibilidad de administración que existe ahora. Puede ser administrado tanto oralmente diluido en el agua de bebida, en bolos o como aditivo alimenticio, inyectado subcutáneamente, o aplicado dérmicamente, todo en una dosis media de 8 mg/Kg. de peso. Esto representa un signifi-

cativo avance sobre la gran dosis de 500 mg/Kg. de fenotiazina en polvo.

Aunque las drogas que se han desarrollado han ampliado su eficiencia y se ha ensanchado su espectro de actividad, y por lo tanto, han pulido sus deficiencias a través de los años. Uno de tales problemas, originalmente peculiar para Gran Bretaña, se hizo presente en los primeros años de la década de 1950, siguiente a una repentina y a menudo dramática alta incidencia de mortalidad en corderos infectados con el parásito intestinal Nematodirus battus. La primera droga que se mostró capaz para controlar esta enfermedad fue el befenio introducido en 1958. En este momento esta droga probó ser un avance significativo sobre otras drogas vigentes en este momento. Aunque respecto de aquellos que experimentaron las severas pérdidas de la década del 50, el befenio no es más único respecto de esta parasitación. Muchas de las drogas subsecuentemente desarrolladas son totalmente efectivas contra estas especies aunque en algunos casos como el thiabendazol y parabendazol, la dosis ha tenido que ser incrementada.

Como resultado de los métodos más intensivos de procreo adoptados, la parasitosis pulmonar en terneros, causada por Dictyocaulus viviparus se torna en un serio problema, particularmente en rodeos lecheros. Los métodos tradicionales para tratar la bronquitis parasitaria estaban basados en la inyección intratraqueal de varios antihelmínticos o la terapia de inhalación basada en yodo o sulfuro volatilizados por el calor. El real avance en esta esfera llegó con la introducción de la dietilcarbamacina en el medio, en la década del 50. Subsecuentemente investigadores de la Universidad de Glasgow desarrollaron una vacuna basada en larvas irradiadas la cual permitía a los terneros desarrollar inmunidad a este parásito antes de ser expuestos a la infestación natural; esto fue posible en 1959. Con los avances realizados en la terapia antihelmíntica no tardó mucho hasta que fueron desarrolladas drogas que tenían actividad contra parásitos pulmonares y gastrointestinalles. La primera de ellas fue la metiridina que tenía un buen grado de actividad contra las formas adultas pero no era tan efectiva como las drogas específicas contra gusanos pulmonares tales como la dietilcarbamacina. Como fue ya indicado, un marcado avance se hizo en la década del 60 con el descubrimiento del tetramisol y subsecuentemente de su isómero levógiro, el levamisol. Aquí por primera vez había una droga con alta actividad contra formas inmaduras y adultas de la mayoría de los nematodos parásitos incluyendo el Dictyocaulus, que tenía un aceptable margen de seguridad, a una dosis media baja y podía ser administrado de varias maneras, en este momento parecía ser el acmé de la terapia antihelmíntica y la respuesta a todas nuestras oraciones.

Fue por este tiempo, que el fenómeno de la hipobiosis comenzó a cobrar preminencia. La inhibición del desarrollo larvario puede darse en una de estas tres maneras. Primeramente, puede ser una respuesta inmunitaria del huésped cuando por la presencia de una población establecida de gusanos pueden resultar en una detención en el desarrollo de las larvas infectantes adquiridas recientemente como generalmente ocurre en el ganado adulto. Secundariamente puede aparecer como un resultado de cambios hormonales, como ocurre en el caso de las infestaciones por Toxacara en perras adultas y, en tercer lugar, puede ocurrir como resultado de la exposición de larvas libres vivientes a estímulos adversos del medio. Cualquiera sea la ecología, el resultado es el mismo, la acumulación de la población larvaria a menudo en los tejidos del huésped. Como un fenómeno puede tener a menudo sorprendentes resultados. Si la inhibición fue traída como el resultado de una respuesta inmunitaria, entonces cualquier factor que disminuya la respuesta, tal como la removoción por los antihelmínticos de la población establecida la cual inició la respuesta o el stress sobre el huésped tal como ocurre durante una infección concurrente, preñez, lactación o subnutrición permitirán a las larvas inhibidas continuar con su normal desarrollo. Esto generalmente resulta en brotes de enfermedad cuando no se la espera. Esta clase de fenómeno también contribuye hacia la elevación de los alrededores del parto o también llamada "Spring Rise", que se da en ovejas antes de la parición o durante la lactación.

Las condiciones climáticas más apropiadas para las etapas de vida libre de los helmintos parásitos son calor y humedad. Si tanto la temperatura o la humedad se alteran dramáticamente, la tendencia para la inhibición larvaria aumenta. Esto lo vemos cuando un frío extremo como se experimenta en Canadá

o una sequía excesiva como ocurre en el Norte de Nigeria, pueden resultar en una disminución grande de larvas infestantes. En Gran Bretaña con un invierno relativamente templado las proporciones son moderadas, mientras que en Kenia, donde se presentan dos temporadas húmedas con un período intermedio árido relativamente corto, la proporción es baja. Cualquiera sea el estímulo, el resultado es que cuando estas larvas son ingeridas por animales en pastoreo, inhiben su desarrollo generalmente en la cuarta etapa larvaria. Poco se sabe del mecanismo de liberación, pero sin embargo la maduración de estas larvas hipobióticas tiene una consecuencia epidemiológica importante y produce una contaminación aumentada del medio cuando las condiciones son favorables para un desarrollo en libertad. Es como si los parásitos reconocieran que las condiciones ambientales son desfavorables y se mantienen dentro del huésped hasta que llegue el momento en el cual ellos pueden retomar su desarrollo en libertad.

El ejemplo más documentado de inhibición larval es el que se presenta en la ostertagiasis tipo II en el bovino, que presenta diarreas, deshidratación, rápida pérdida de estado y muerte.

Hasta la mitad de la década del 70 ningún antihelmíntico tenía un efecto útil contra estas larvas inhibidas y consecuentemente no había forma de controlar los problemas potenciales que ellas podían crear.

El más reciente adelanto en la terapia de los nematodos fue el descubrimiento de la "nueva generación" de benzimidazoles, febendazoles, albendazoles y oxfendazoles, drogas que además de ser efectivas contra todos los nematodos, tanto larvas como adultos, también presentan una actividad significativa - contra las larvas inhibidas o hipobióticas.

Otra forma en que la terapia antihelmíntica ha progresado es la posibilidad de ciertas drogas de ejercer un efecto ovicida. Esto significa que las dosificaciones estratégicas, cuando se aplican junto a un sistema adecuado de pastoreo, pueden reducir en forma marcada la contaminación de la pastura. Al estudiar los progresos que se han hecho en la terapia antihelmíntica, se puede observar que no solo se ha producido un avance significativo en la eficacia, espectro y seguridad sino que además, se ha reducido la cantidad de droga requerida.

En los últimos cuarenta años, hemos obtenido una reducción en dos sentidos, de los 500 mg/Kg. de fenotiazina a la dosis de 50 mg/Kg. de thiabendazole y la dosis de 5 mg/Kg. o aún menos en las drogas de la nueva generación.

Las siguientes diapositivas, Nros. 1 al 6, dan una idea en la forma en que la eficacia antihelmíntica ha progresado en los últimos años y para ser más breve me voy a retrotraer hasta el año 1960 y al thiabendazole, generalmente considerado como el primero de los antihelmínticos de amplio espectro. Si estudiáramos las primeras diapositivas, vemos que el círculo se divide en seis sectores principales representando: Ostertagia, Nematodirus, Dictyocaulus, Moniezia, Cooperia y Trichostrongylus, siendo éstas algunas de las especies asociadas con nuevos avances de la terapia antihelmíntica. Vemos aquí una representación de la eficacia del Thiabendazole (1) a 44 mg/Kg. en ovinos. El área roja en esta y en las diapositivas siguientes, representa la proporción de parásitos que quedó en el animal siguiendo una dosificación a los niveles normales recomendados. Si se concentra en los sectores dedicados al nematodirus dictyocaulus y Moniezia, se pueden apreciar los adelantos obtenidos. Después tenemos el Parabendazole (2) a 20 mg/Kg. que muestra un mejoramiento frente a estos tres parásitos, después el Levamisole (3) a 7.5 mg/Kg. con aumentos significativos contra el nematodirus y el Dictyocaulus y finalmente los Benzimidazoles de la nueva generación, primera Febendazole (4) a 5 mg/Kg., después Albendazole (5) a 5 mg/Kg. y finalmente Oxfendazole (6) a 5 mg/Kg. que extiende su espectro de acción hasta los platelmintos. La Ostertagia sigue siendo uno de los géneros más refractarios a la medicación antihelmíntica, aunque la mayoría de las nuevas drogas ejercen el grado de control más que adecuado.

Similarmente, si estudiamos los parásitos bovinos, diapositivas 7 a 12 nuevamente vemos que la mayor importancia ha sido dedicada a aquellos parásitos asociados con el mayor desarrollo en terapia antihelmíntica, especialmente Dictyocaulus y Ostertagia, influyendo en las larvas en el cuarto estado, que inhibieron su desarrollo. Nuevamente empezamos con Thiabendazole (7) a 66 mg/Kg. y en este caso les pido que se fijan en los sectores dedicados

a las larvas en el cuarto estadio de *Ostertagia* y *Dictyocaulus*. Después tenemos el parbendazole (8) a 20 mg/Kg., que ofrece pequeño adelanto frente a estos dos parásitos, después levamisole (9) a 7.5 mg/Kg. que muestra un mejoramiento marcado contra el *Dictyocaulus* y alguna actividad contra las larvas en el cuarto estadio de *Ostertagia*, luego el Febendazole (10) a 7.5 mg/Kg., albendazole (11) a 7.5 mg/Kg. y finalmente Oxfendazole (12) a 4.5 mg/Kg., todos los cuales presentan un espectro de actividad similar incluyendo la cuarta larva de la *Ostertagia*, nuevamente así como en las ovejas se nota que la *Ostertagia* es el parásito más difícil de combatir.

Esto entonces muestra la situación actual en la terapia antihelmíntica con los últimos desarrollos de la serie de los benzimidazoles. Quien sabe lo que nos puede presentar el futuro. Es seguro que se trabajará más en la búsqueda de una vacuna eficiente como la que se introdujo hace 20 años para el *Dictyocaulus*.

Los adelantos tecnológicos van a producir nuevas formulaciones de drogas de las cuales la que más promete parece ser la de aplicación dérmica y los varios sistemas para controlar la liberación de la droga, y estos dos sistemas juntos tienen un tremendo potencial en la terapia antihelmíntica a medida que las dosis efectivas de las drogas van disminuyendo.

III. SAGUAYPICIDAS

El último grupo de las drogas de las cuales quisiera comentar ahora es el de los Saguaypicidas, porque es en este campo en el que más se trabaja. Aunque los *Echisostomas*, *Paraphistomas*, y una variedad de *Fasciolas* se presentan en todo el mundo, la terapia es generalmente sinónimo con el tratamiento de infestaciones por *Fasciola* spp. El criterio principal para evaluar el progreso en este campo ha sido siempre el grado de actividad exhibido frente a las etapas inmaduras y al grado de seguridad de la dosis efectiva. En su momento el tetracloruro de carbono, probablemente el primero de los modernos Saguaypicidas, mostró un avance considerable en la terapia y a partir de su introducción en la década del 20 las grandes pandemias tan comunes a finales de siglo se convirtieron en algo del pasado. Aún todavía se sigue usando en muchas partes del mundo, no solo como saquaypicida sino también por su actividad contra parásitos tales como el *Haemonchus* y *Bunostomum*. Sin embargo, su efectividad es baja comparado con la mayoría de las drogas más modernas y la siguiente cita extraída de un libro antiguo sobre remedio para animales era bastante apropiada para este y los primeros saquaypicidas desarrollados a partir de ese momento (diapositiva N° 13): "Aquellos productores que solicitan una cura deben considerar seriamente el ciclo del parásito y la imposibilidad de ponerlo a éste en contacto con un remedio sin que éste primero mate al huésped".

Sin embargo, el tetracloruro de carbono llenó un vacío durante 15 años hasta que apareció el hexacloroetano. Este se introdujo en la década del 40, principalmente como un Saguaypicida para vacunos, pero también efectivo en ovinos. Aunque estos dos eran adecuadamente efectivos contra los parásitos adultos en los canalículos biliares, ninguno era efectivo a las dosis seguras contra las formas inmaduras en el tejido hepático.

Durante los próximos 20 años fueron desarrolladas una serie de drogas que incluían el hexacloropheno, oxiclozanide, niclofolan y nitroxynil. Esto introdujo varios progresos en diferentes sentidos, por ejemplo el hexacloropheno, niclofolan y el nitroxynil exhibían niveles variados de actividad frente a los parásitos inmaduros en las etapas terminales de su migración por el parénquima hepático, el Oxiclozanide representaba un mejoramiento en el margen de seguridad y el Nitroxynil era un adelanto en la formulación pues podía ser administrado por inyección subcutánea. Debe destacarse sin embargo, que todo esto era posible con el tetracloruro de carbono 40 años antes, aunque sin el mismo grado de eficacia y de seguridad. Un nuevo avance se produjo en el año 1970 con la introducción del rafoxanida que aunque de aplicación oral, ampliaba el espectro de actividad e incluía parásitos hasta de cuatro semanas de edad. En 1971 se produjo un importante adelanto cuando se demostró que el diamphenethide tenía una alta efectividad contra

los parásitos de toda edad desde un día post infección hasta las formas adultas en etapa de postura.

En esta tabla (diapositiva 14) vemos algunos de los saquaypicidas desarrollados en los últimos 50 años y así también una indicación de su efectividad contra la fasciola hepática en sus varias etapas de desarrollo desde una semana post-infección hasta los adultos maduros. Se puede observar que su actividad contra las etapas inmaduras ha mejorado gradual y definitivamente, culminando en la efectividad mostrada por el dianphenethide. Se puede decir que los índices terapéuticos de estas drogas se han desarrollado en cursos paralelos.

En las próximas diapositivas (15 a 20) vamos a estudiar más de cerca algunas de estas drogas y su espectro de efectividad. Nuevamente tenemos un círculo dividido en sectores que esta vez representan los parásitos inmaduros de uno a nueve semanas de edad y un cuadrante para las formas adultas. Como antes, el área roja representa la proporción de parásitos remanentes en el hígado luego de un tratamiento a las dosis normales recomendadas. Acá tenemos (diapositiva 15) una muestra de la actividad del Oxyclozanide a 15 mg/Kg. - que se limita a aquellos parásitos que han penetrado en los canículos biliares. Por lo tanto la zona roja se extiende a casi todo el círculo dedicado a las formas inmaduras. Las próximas fotos muestran un progresivo aumento en la actividad contra las formas inmaduras empezando con hexacloropheno (16) a 13 mg/Kg., luego el Niclofolán (17) a 3.5 mg/Kg., el nitroxynil (18) a 10 mg/Kg., rafoxanide (19) a 7.5 mg/Kg. terminando con el dianphenetide (20) que es casi 100% efectivo contra todas las etapas inmaduras a partir de un día de edad.

Habiendo establecido que ahora existe una droga capaz de matar todas las formas inmaduras así como los parásitos adultos, queda por preguntarnos cual es el significado de un tan alto espectro de actividad. La respuesta a esta pregunta la da la importancia de la población residual de parásitos inmaduros que aún persiste en el hígado luego del tratamiento con las diferentes drogas. Este tema va a ser tratado más adelante, cuando examinemos los estudios recientes en el diagnóstico de la enfermedad. Se podría resumir la importancia de esta población residual con la ayuda del próximo diapositivo (21). Lo que vemos acá son tres placas de Petri que contienen parásitos adultos (arriba izquierda), parásitos inmaduros tardíos de 5 a 8 semanas de edad (arriba a la derecha), y parásitos inmaduros tempranos de menos de 5 semanas (abajo). Estos parásitos pueden usarse para expresar la eficacia de los tres grandes grupos de drogas saquaypicidas existentes, primero aquellas drogas que son efectivas solamente contra los parásitos adultos dentro de los canículos biliares. Estas drogas matan todos los parásitos que se encuentran en la placa superior izquierda, pero no los que están en las otras dos placas. Estas, con las formas inmaduras tempranas y tardías continuarán su desarrollo y migración dentro del parénquima, produciendo una mayor destrucción y eventualmente llegando a etapas adultas.

Las drogas que son activas contra los parásitos adultos e inmaduros tardíos van a matar los que se encuentran en ambas placas de la fila superior, pero no aquellos en la placa inferior. Estas, las formas inmaduras tempranas de menos de 5 semanas de edad, continuarán su desarrollo y migración dentro del parénquima produciendo aún más daño y eventualmente desarrollándose a formas adultas. El Dianphenetide, hasta ahora en un grupo por sí mismo, es capaz de matar los parásitos en las tres placas que recién vimos. Consecuentemente, no habrá ninguna población residual inmadura en el hígado luego del tratamiento y por lo tanto no se producirá más desarrollo ni migración dentro del parénquima. Esto a su vez implica que no se producirá más destrucción en el hígado y que en ausencia de reinfección no se desarrollará ninguna población adulta nueva. Los animales tratados con todos los saquaypicidas aparte del dianphenethide probablemente sufran un nuevo stress a partir del continuo desarrollo de la población residual inmadura y eventualmente podrán alojar una población adulta en etapa de postura, mismo en ausencia de reinfección.

El dianphenethide probablemente representa un avance en la terapia saquaypicida, tan grande o más que el presentado en su momento por el tetracloruro de carbono.

Habiendo discutido largamente los avances que se han realizado en la eficacia de la droga antihelmíntica, dedicaré quizás algo al progreso realizado como resultado de nuestra mayor comprensión de la epidemiología de los helmínticos. En este aspecto debo disculparme por no estar familiarizado con los patrones epidemiológicos aquí en el Uruguay; mucho de lo que diré está basado sobre los patrones comunes a los climas y poblaciones helmínticas -- del hemisferio norte.

En términos generales de terapia preventiva quizás el avance mayor realizado recientemente ha sido el desarrollo de los sistemas de prevención de la enfermedad. La mayor parte del mérito debe ir para el Dr. C.B. Ollerenshaw del Laboratorio Veterinario Central, Weybridge, Inglaterra, que ha pasado -- algún tiempo aquí en el Uruguay en 1975. Siguiente a varios brotes de fasciolosis aguda que tuvieron lugar en 1954 y 1958, particularmente en el Norte de Gales, el pequeño principado de la costa oeste de Gran Bretaña, el Dr. Ollerenshaw y mi padre, entonces Ministro Veterinario para Gales del Norte, dejaron las bases para la fundación de lo que ha sido un sofisticado sistema de prevención para la probable incidencia de la fasciolosis. La prevención está basada sobre la correlación entre datos meteorológicos, la dinámica de la población de caracoles, y la previa incidencia de la enfermedad, y desde su introducción en 1959, su uso ha sido altamente efectivo. Un sistema igual ha sido propuesto para la gastroenteritis parasitaria, con particular énfasis en la incidencia de la enfermedad en los corderos causada por el Nematodirus.

También se han hecho avances con respecto a las dosificaciones estratégicas. Veremos primero la terapia contra la fasciola (slide 22). Observamos aquí un diagrama del desarrollo de la fasciolosis en Gran Bretaña, donde existe una definida "estación de fasciolas".

Se ve que el año puede ser dividido en dos períodos cuando la temperatura está por debajo de 10°C (la franja azul) o por encima de 10°C (área roja). Es solamente durante el período más cálido, normalmente mayo a noviembre que las poblaciones de caracoles son activas y solamente cuando se pueden registrar recuentos fecales de huevos de fasciolas. Consecuentemente el período de aparición de las cercarias en las pasturas ocurre aproximadamente de agosto a noviembre. Los programas convencionales de dosificación estaban en el pasado centrados en la terapia durante los meses de otoño tardío o invierno, tiempo en el cual la enfermedad aparece. Sin embargo, como resultado del trabajo hecho por el Prof. Armour y colegas de la Universidad de -- Glasgow, un énfasis mayor se pone ahora sobre los tratamientos adicionales durante los meses de terminación de la primavera y comienzos del verano. El propósito de tal dosificación es minimizar la contaminación de las pasturas con huevos viables de fasciola durante el período de máxima actividad de los caracoles, reduciendo así el nivel de la infección por cercarias que se presenta posteriormente. El Prof. Armour y otros han mostrado este acercamiento a la marcada reducción del nivel de infección de los hatos con fasciola durante los meses invernales.

Considerando las dosificaciones estratégicas en las ovejas que tienen como propósito controlar las infecciones por nematodos, podemos tomar como ejemplo el programa designado para los establecimientos productores de corderos gordos, tan típicos en Gran Bretaña. Las ovejas, como los animales adultos en general, normalmente sufren poco los efectos de los parásitos salvo condiciones de stress. Por otro lado, desde poco antes del parto hasta el momento del destete la oveja es responsable de la contaminación de los pastos con gran número de huevos viables como resultado del aumento cercano al parto o alza de la lactación. Como ha sido mencionado anteriormente, gran parte de este incremento en la puesta de huevos se debe a la maduración súbita de un gran número de larvas hipobióticas previamente inhibidas. Luego que el destete se ha realizado, factores hormonales e inmunológicos ejercen su acción y gran parte de la población adulta recientemente adquirida es eliminada. Sin embargo, el daño ha sido hecho y las pasturas han sido contaminadas con un gran número de huevos que ecllosionarán en el momento preciso para infestar los corderos cuando comiencen a pastar. Las ovejas son sometidas a un stress cuando los carneros son puestos, y desde allí en adelante, las larvas infestantes en el campo que son ingeridas van a mostrar una tendencia aumentada a la inhibición en su desarrollo, debido a la exposición a las condiciones ambientales adversas.

Nosotros podemos entonces ver un típico programa de dosificaciones para este tipo de explotación con tratamientos unas 4 a 6 semanas antes y/o después del parto para controlar el alza de la lactación en las puestas de huevos y mantener la salud y el potencial lechero de la oveja en este momento crítico. Sucesivos pero menos críticos tratamientos son recomendados antes de la encamerala para asegurarse que las ovejas están en óptimas condiciones reproductivas, y finalmente con el advenimiento de drogas activas contra las larvas hipobióticas, una dosis final es aplicada temprano en los meses de invierno para reducir el stress del clima severo, y la mala alimentación de la oveja preñada con el avance del invierno. Cuando la nueva generación de los bencimidazoles son usados, esta dosis va a ayudar también a reducir el alza de la lactación de la primavera siguiente al matar todas las larvas inhibidas presentes.

La situación en los corderos es completamente diferente, debido principalmente al hecho de que los corderos, como todos los animales jóvenes en general, son altamente susceptibles a los parasitismos por nematodos. En el próximo slide podemos ver que como resultado de una contaminación de las pasturas con las larvas que sobrevivieron el invierno de Ostertagia, pero principalmente a consecuencia de la contaminación post-parto de la majada de cría, peligrosos niveles de infección pueden producirse rápidamente durante los meses de primavera y verano. Consecuentemente en unidades de cría intensiva de corderos donde se utilizan altas dotaciones, dosificaciones regulares de los corderos a partir de las 6 a 8 semanas de edad son necesarias. Otra vez alguna idea del efecto de esa dosificación regular en presencia de un continuo desafío larval es dado en este slide.

Los parásitos más importantes en el ganado en Gran Bretaña son Dictyocaulus y Ostertagia, y en este último slide podemos ver el cuadro de incidencia de estos dos parásitos. Con la excepción de la ostertagiasis Tipo II que resulta de la infección con gran número de larvas inhibidas nos encontramos con que la enfermedad causada por estos dos parásitos aparece en forma simultánea, en los últimos meses de la primavera y en el verano. Otra vez aquí son los animales jóvenes los más susceptibles y tratamientos regulares deben ser administrados a lo largo de este período si los animales están en las mismas pasturas.

Con el advenimiento de una nueva generación de bencimidazoles, una terapéutica preventiva puede ser utilizada en el otoño para minimizar los efectos de una gran inhibición larvaria y por lo tanto reducir la incidencia de la debilitante y generalmente fatal ostertagiasis Tipo II en la primavera siguiente.

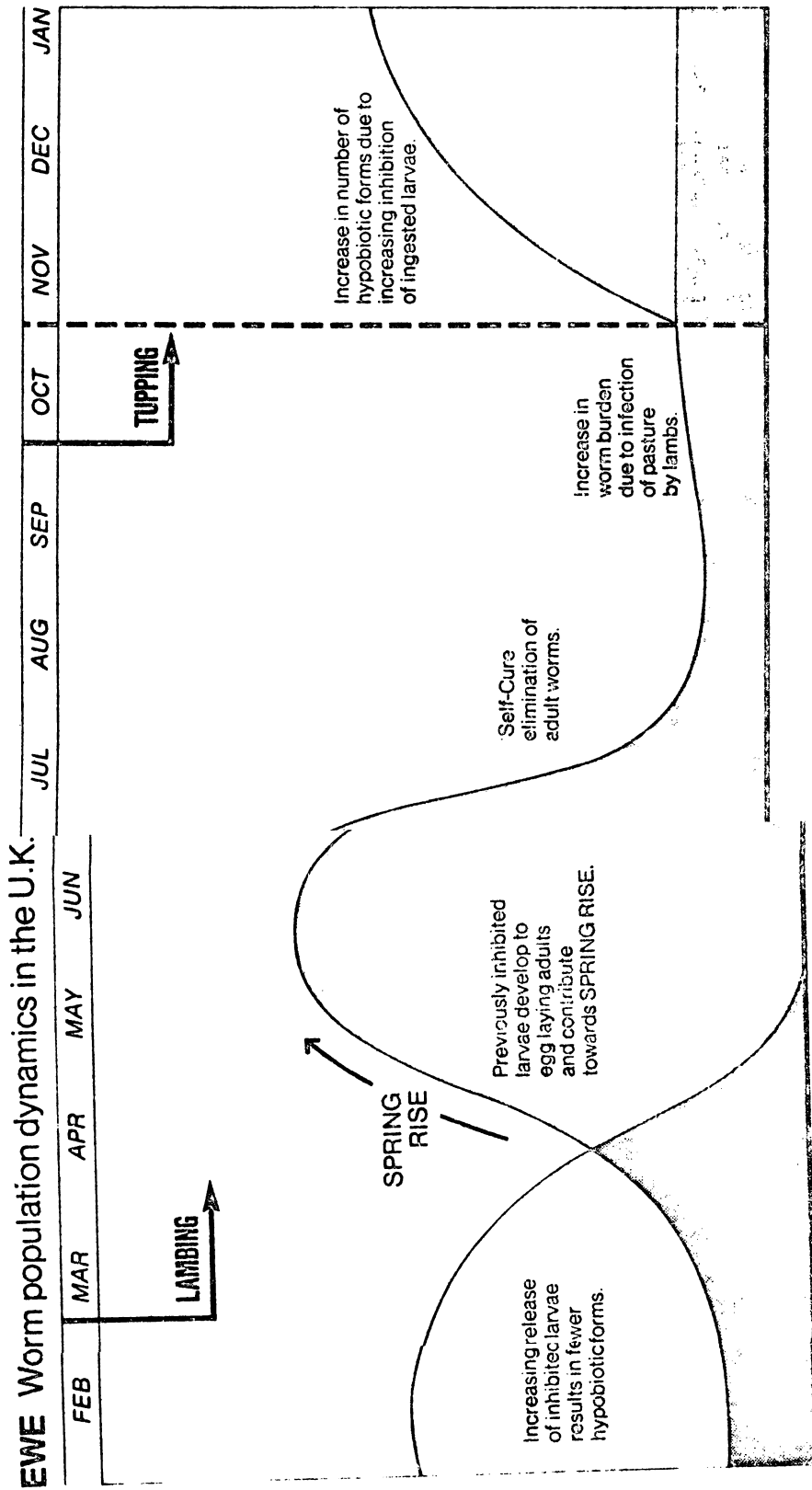
Soy consciente de que mucho de lo dicho en los últimos minutos no es directamente aplicable a las condiciones locales de Uruguay pero señala, de que ayudados con los antihelmínticos que poseemos actualmente, un conocimiento de la epidemiología local va a permitir desarrollar un control óptimo de las enfermedades parasitarias.

Así como comencé esta discusión diciendo que ninguna revisión de progreso es completa sin hacerse referencia a los aspectos históricos, similarmente debemos considerar el futuro.

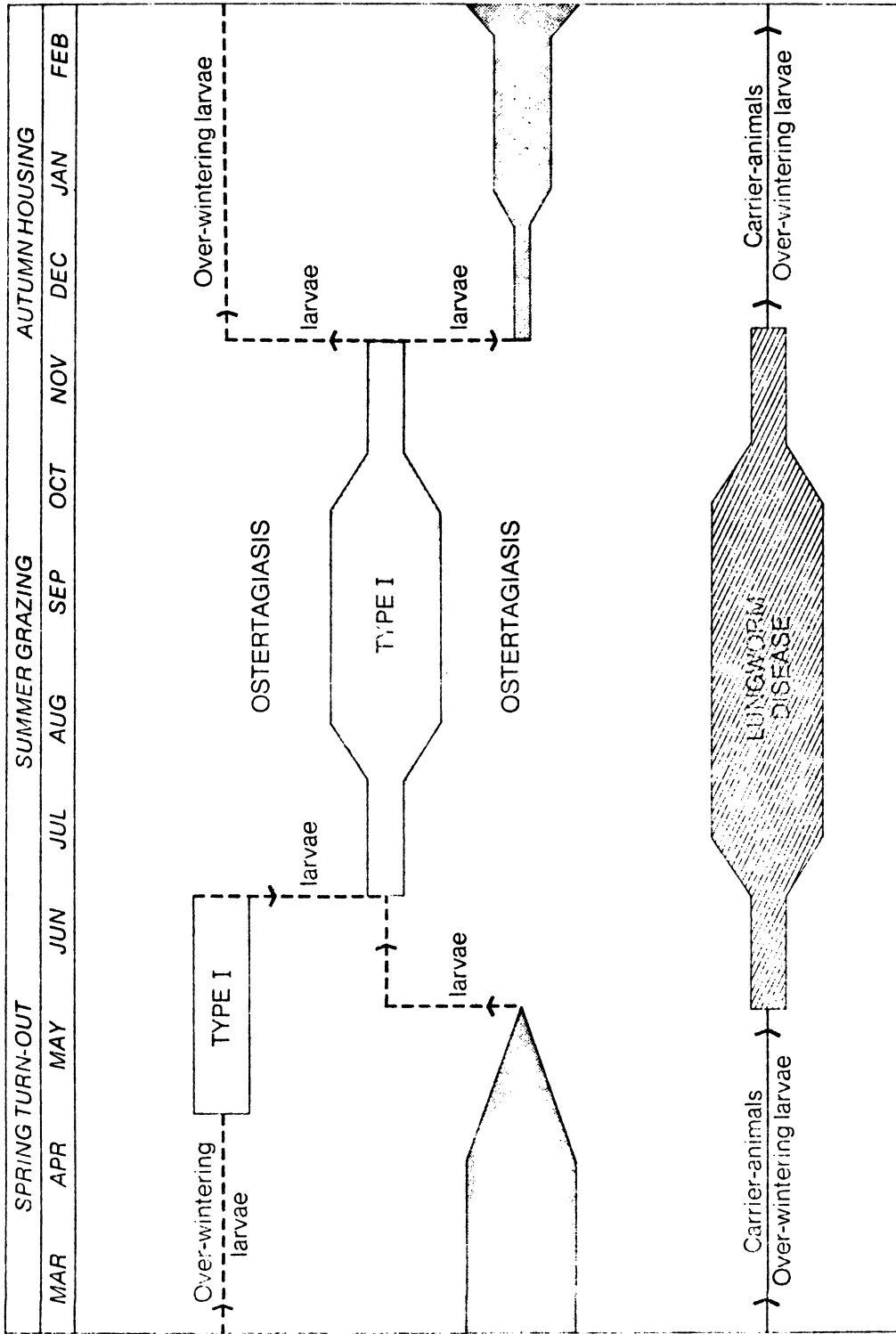
En términos de una medicación antihelmíntica podemos decir que el óptimo estaría a la vuelta de la esquina. Hemos desarrollado actualmente drogas activas contra tenias y contra los estados maduros e inmaduros de los nematodos parásitos de los ruminantes, incluyendo aquellos estadios larvarios inhibidos refractarios. Es más, en el caso de las dos drogas recientes, albendazole y oxfendazole, el espectro de actividad abarca las fasciolas adultas. Lo que se necesita para completar el ciclo es extender la actividad de las fasciolas inmaduras.

Habiendo dicho esto, permítanme acotar que llevó 50 años producir el primer fasciolicida activo contra formas inmaduras. Entre tanto el trabajo para desarrollar vacunas contra helmintos debe continuar y un gran avance se logrará en esta dirección una vez que los antígenos específicos sean reconocidos y la tecnología permita su producción comercial. Por otro lado, futuros avances en la formulación de drogas como el oxfendazole con una dosis tan baja como 2.5 mg/Kg. de acción, la posible formulación de dosis de eliminación controlada es cada vez más real. Como un helmintologista que se gana la vi

da a costa de los parásitos y de los problemas que crean, quizá yo no pueda ver el futuro tan entusiástamente. En realidad es cierto decir que la parasitología va a continuar siendo un campo de acción para los años venideros.



ROUNDWORM DISEASE IN CATTLE due to *Ostertagia ostertagi* and *Dictyocaulus viviparus*



This applies to the U.K., Ireland and Western Europe (temperate regions).

LAMBS Worm population dynamics (on pasture and in lambs) in the U.K.

