

UNIVERSIDAD DE LA REPUBLICA

FACULTAD DE VETERINARIA

**DETERMINACION DE RESISTENCIA ANTIHELMINTICA EN RODEOS VACUNOS
EN URUGUAY**

por

**GARCÍA LAMANCHA, Antonio Miguel
GIL CARBONE, María Macarena**

TESIS DE GRADO presentada como
uno de los requisitos para obtener el
título de Doctor en Ciencias
Veterinarias Orientación: Medicina Veterinaria

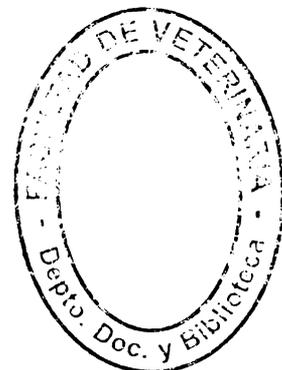
MODALIDAD: ENSAYO EXPERIMENTAL

**MONTEVIDEO
URUGUAY
2009**

133 TG
Determinación d
García Lamancha, Antonio Miguel



FV/28256



TESIS DE GRADO APROBADA POR

Presidente de mesa



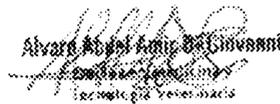
Dra. Perla A. Cabrera

Segundo miembro (Tutor)



Oscar Correa

Tercer miembro



Alvaro Almir Amir De Guzman
CARRERA DE VETERINARIA
Escuela de Veterinaria

Dr. Alvaro Amir

Fecha: 25 de Mayo de 2009

Autores:



Br. Maria Macarena Gil Carbone



Br. Antonio Miguel Garcia Lamancha

AGRADECIMIENTOS

A nuestras familias por su apoyo incondicional desde el inicio de la carrera.

A nuestro tutor Oscar Correa por su guía y dedicación permanente para la realización de la tesis, por la seguridad, confianza y calidez que nos supo transmitir a lo largo de este camino, reafirmando nuestra decisión de haberlo elegido como tutor.

A los productores, Sres.: Leonardo Ferreira, Juan José Costa, Alonso, De La Peña, Ceferino Alfonso, Luis Blanco y Cesar Marmo por permitirnos realizar el ensayo en sus respectivos establecimientos.

Al Dr. Carlos Fajardo le agradecemos en forma especial por brindarnos incondicionalmente su amistad y haber sido el puntal para lograr este ultimo objetivo de la carrera.

A los Dres.: Martín Juan, Ignacio Invernizzi, José Manuel Rodríguez, Guillermo Ruete, Rafael Castiglioni y Horacio Mederos, por permitirnos realizar el ensayo en sus respectivos establecimientos y por brindarnos las drogas utilizadas en el mismo.

A Stephanie Lara y Laura Argibay por su ayuda desinteresada en la realización de los trabajos de laboratorio.

A los laboratorios Merial, La Buena Estrella, Rosenbusch, Köning, Pfizer por proveernos los antiparasitarios utilizados.

TABLA DE CONTENIDO

	Página
PAGINA DE APROBACIÓN.....	II
AGRADECIMIENTOS.....	III
LISTA DE TABLAS Y GRAFICOS.....	IV
RESUMEN.....	1
SUMARY.....	2
INTRODUCCION.....	3
REVISION BIBLIOGRAFICA.....	5
PARASITOS GASTROINTESINALES DE IMPORTANCIA EN PRODUCCION EN VACUNOS.....	5
METODOS DE CONTROL.....	7
a) METODOS QUIMICOS DE CONTROL	8
DROGAS ANTIHELMINTICAS.....	8
BENCIMIDAZOLES.....	9
IMIDAZOTIAZOLES-LEVAMISOL.....	11
AVERMECTINAS Y MILBEMICINAS.....	12
b) MÉTODOS NO QUÍMICOS DE CONTROL.....	14
MANEJO DE PASTURA.....	14
SILVOPASTOREO.....	15
AUMENTO DE LA RESPUESTA ANIMAL POR MEJORA NUTRICIONAL COMPLEJO INMUNE METABOLICO.....	16
HONGOS NEMATOFAGOS.....	16
VACUNAS.....	17
RESISTENCIA GENETICA.....	18
RESISTENCIA ANTIHELMÍNTICA.....	18

PRUEBAS DIAGNOSTICAS.....	20
MATERIALES Y METODOS.....	22
RESULTADOS.....	24
DISCUSIÓN.....	32
CONCLUSIONES.....	41
BIBLIOGRAFIA.....	42

Lista de tablas y gráficos

	Página
Tabla 1. Porcentaje de establecimientos con resistencia.....	24
Tabla 2. Datos de establecimientos.....	26
Tabla 3. Predios con algún grado de resistencia a ivermectina destacando tratamiento contra garrapata e ingreso de animales.....	26
Tabla 4. Porcentaje de larvas por género parasitario de los cultivos de día + 15 de grupo tratado con ivermectina.....	27
Tabla 5. Porcentaje de reducción por genero parasitario en los establecimientos con algún grado de resistencia a ivermectina.....	28
Tabla 6. Cultivos de día + 15 de grupo tratado con levamisol.....	29
Tabla 7. Cultivos de día + 15 de grupo tratado con bencimidazol.....	29
Tabla 8. Cultivos de día + 15 de grupo tratado con abamectina.....	30
Tabla 9. Establecimiento número 3, hpg día 0 y día 15 con sus respectivas medias aritméticas y geométricas.....	33
Tabla 10. Establecimiento número 1, hpg día 0 y día 15 con sus respectivas medias aritméticas y geométricas.....	35
Tabla 11. Establecimiento número 11, hpg día 0 y día 15 con sus respectivas medias aritméticas y geométricas.....	37
Tabla 12. Análisis estadístico de la relación “resistencia vs. tratamiento contra garrapata” “resistencia vs. ingreso de animales” “resistencia vs. asesoramiento veterinario.....	38
Tabla 13. Relación estadística entre “resistencia a ivermectina e ingreso de animales”.....	38
Tabla 14. Relación estadística entre “resistencia a ivermectina y asesoramiento veterinario”.....	39
Tabla 15. Relación estadística entre “resistencia a ivermectina y tratamiento con lactonas contra garrapata.....	39
Gráfico 1. Porcentaje de eficacia por género parasitario a ivermectina.....	34
Gráfico 2. Porcentaje de eficacia por género parasitario a levamisol.....	36

RESUMEN

En 12 establecimientos ubicados en la zona este de nuestro país, se realizaron sendos tests de reducción de contajes de huevos fecales (TRCH) con el fin de ampliar los datos sobre resistencia antihelmíntica. El estudio fue realizado en ganado bovino de carne, menores de un año y medio de edad que fueron divididos en 5 grupos de 15 animales cada uno, a cada grupo se le asignó una droga y se mantuvo un grupo control no tratado. Las drogas evaluadas fueron ivermectina, levamisol, bencimidazol y abamectina. A cada grupo se le extrajo materia fecal de forma individual el día 0 y día 15 para realizar contaje de huevos por la técnica de Mc Master y cultivo de larvas por técnica de Roberts – O'Sullivan. En el 75 % de los establecimientos se determinó resistencia a ivermectina y el género involucrado fue *Cooperia* spp en todos los casos. Además también se pudo comprobar grados de resistencia en otros géneros como *Ostertagia* spp y *Haemonchus* spp. En un establecimiento en particular obtuvimos resistencia frente a levamisol involucrando al género *Ostertagia* spp. Simultáneamente se realizó una encuesta a los productores y/o encargados consultando sobre las medidas de manejo que emplea cada establecimiento, en cuanto al uso de lactonas macrocíclicas como método de control sobre garrapatas, frecuencia de dosificaciones y producto empleado, ingreso o no de animales al establecimiento y si contaban con asesoramiento veterinario permanente. En cinco de los seis predios que presentan garrapata utilizaban lactonas macrocíclicas como tratamiento, lo cual en nuestros resultados marcó cierta tendencia a favorecer la aparición de resistencia. A su vez en predios que no usan lactonas como garrapaticida o que no tienen garrapata el ingreso de animales es lo que determinó en parte la aparición de resistencia. Comprobamos que no es frecuente la utilización del laboratorio (hpg, TRCH) como herramienta para el control de los parásitos gastrointestinales. Consideramos este punto muy importante como forma de prevenir la evolución de resistencia.

SUMMARY

In 12 farms located in the east of our country, was made a test for reduction of fecal eggs count (TRCH) to expand the information on anthelmintic resistance. The study was conducted in cattle meat, less than one and a half years of age were divided into 5 groups of 15 animals each, each group is assigned a drug and a control group remained untreated. The drugs evaluated were ivermectin, levamisole, benzimidazole and abamectin. Each group was removed on a stool on the day 0 and day 15 for counting of eggs by the Mc Master technique and cultivation technique of larvae Roberts - O'Sullivan. In 75% of the determined resistance to ivermectin and *Cooperia* spp genus was involved in all cases. They also showed levels of resistance in other genera such as *Haemonchus* spp and *Ostertagia* spp. In particular we obtained a resistance to levamisole involving the genus *Ostertagia* spp. Simultaneously a survey of producers and / or engaged in consultation on the management measures used by each farms, in the use of macrocyclic lactones as a method to control ticks, dosages and frequency of product used, or no income to the animal and veterinary advice if they had permanent. In five of the six properties that present tick macrocyclic lactones used as a treatment, which in our results marked tendency to favor the emergence of resistance. Turn on land not used as lactones tick-killer or have no income of animals which is determined in part the emergence of resistance. Check that it is not often the use of the laboratory (epg, TRCH) as a tool for the control of gastrointestinal parasites. We consider this very important way to prevent the evolution of resistance.

INTRODUCCIÓN

La infección por nematodos gastrointestinales constituye una limitante de importancia en la producción de rumiantes a pastoreo. Los efectos van desde pérdidas subclínicas hasta la muerte de los animales severamente parasitados. Toda práctica de producción con rumiantes debe contemplar el control parasitario. Este control se basa, casi exclusivamente, en el uso de antihelmínticos. Pero la resistencia antihelmíntica se ha constituido en el riesgo más importante para la producción de rumiantes desde el momento que los tratamientos no disminuyen los costos inherentes al parasitismo.

Se define resistencia antihelmíntica como la disminución o ausencia de eficacia de un fármaco ante poblaciones parasitarias que son generalmente susceptibles a esa droga (Sangster y Gill, 1999). Es un fenómeno pre-adaptativo por el cual los genes que confieren resistencia ya estarían presentes en pocos individuos heterocigotos de las poblaciones antes de la exposición al fármaco. A medida que se presiona esta población con los tratamientos repetidos se incrementa la frecuencia de individuos heterocigotos primero y homocigotos después, hasta que estos últimos son una parte importante de la población. Se considera entonces que hay resistencia cuando la efectividad de un fármaco cesa o disminuye. Ello se produce porque después de cada tratamiento sobrevive un pequeño número de individuos que son resistentes al fármaco utilizado, y son los únicos que logran reproducirse y contaminar las pasturas con sus huevos. Con la continua selección de los individuos resistentes que se produce por el uso repetido de los antiparasitarios, aumenta la frecuencia de los genes de la resistencia en una población, hasta producir el reemplazo de la población sensible por una población resistente al fármaco con el consiguiente fracaso del tratamiento antihelmíntico (Romero y col 1998, Sangster 1999).

El problema es más crucial en pequeños rumiantes donde constituye el problema sanitario más importante (Waller 1997; Waller, 2003). En algunas zonas del hemisferio sur el problema es tan grave que algunos han abandonado la cría de ovinos y caprinos (Van Wyck, 1990; Waller, 1997).

Sin embargo, en bovinos la situación fue considerada como esporádica hasta 1990 cuando se empieza a detectar los primeros casos en Nueva Zelanda (Mc Kenna, 1991, 1996). En casi todos los casos se observan resistencia a las ivermectinas del género *Cooperia* spp. (Jackson, 1995; FAMILTON, 2001; STAFFORD Y COLES, 1999; COLES 2001).

En Sudamérica la resistencia en vacunos ha sido documentada en Brasil, Argentina y Uruguay.

En Brasil, se comunicó el primer caso de resistencia a benzimidazoles por nematodos del género *Haemonchus* spp en 1990 (Pinheiro y Echevarria, 1990) y luego resistencia a ivermectina por *Haemonchus* spp y *Cooperia* spp 2001 (Paiva y col, 2001).

En Argentina se comunican los primeros casos en 2000, también aquí está involucrado el género *Cooperia* spp contra ivermectina y doramectina (Anziani et. al., 2001; Fiel et. al., 2001). De ahí en más se continúa con los registros de resistencia e incluso ahora se amplía la resistencia de *Cooperia* spp a benzimidazoles (Anziani et. al., 2004).

En Uruguay si bien han sido publicados pocos casos de resistencia de *Cooperia* spp a ivermectina (Salles et. al., 2004; Lorenzelli, 2004) han habido varias comunicaciones personales y análisis realizados en el Departamento de Parasitología de Facultad de Veterinaria.

Desde el momento que los tratamientos antihelmínticos son el arma principal usada por los productores agropecuarios para el control de las parasitosis en ganado a campo, la eficacia de estos tratamientos es fundamental. La aparición o desarrollo de cepas de parásitos resistentes pone en riesgo el control efectivo de estas enfermedades. Por esta razón se ha vuelto de fundamental importancia el diagnóstico de la sensibilidad de las drogas utilizadas en los establecimientos para poder llevar a cabo buenas medidas de manejo en el control parasitario.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

PARÁSITOS GASTROINTESTINALES DE IMPORTANCIA PRODUCTIVA EN VACUNOS

En animales en pastoreo usualmente se observan infecciones producidas por varios géneros de nematodos, así como por otro tipo de parásitos internos tales como cestodos, trematodos, coccidios y ectoparásitos.

Los géneros de nematodos gastrointestinales más comunes en ganado a pastoreo son:

- *Haemonchus placei* (abomaso)
- *Ostertagia ostertagi* (abomaso)
- *Trichostrongylus axei* (abomaso)
- *Trichostrongylus colubriformis* (intestino delgado)
- *Cooperia spp* (intestino delgado)
- *Nematodirus helvetianus* (intestino delgado)
- *Oesophagostomum radiatum* (ciego y colon)

(Nari y Fiel , 1994)

Ciclo:

El ciclo biológico de los parásitos gastrointestinales (GI) es de tipo directo, no involucrando hospedero intermediario.

Consta de una fase que se desarrolla sobre el hospedero y otra de vida libre, fuera de él. Los animales se infectan ingiriendo forraje contaminado con larvas de tercer estadio; se desprenden de su envoltura en rumen o abomaso y comienzan una fase histótrapa, en el termino de 4 días alcanza el cuarto estadio (L4) y a los 10 días post infección se convierte en L5. Madura rápidamente y emerge a la luz del órgano alcanzando el estadio adulto (machos y hembras), se produce la copula, las primeras hembras grávidas pueden encontrarse alrededor del día 15 mientras que los huevos podrán ser hallados en las heces alrededor de los 20 días post infección. Cada hembra podrá poner varios miles de huevos a lo largo de su vida, que va desde unas 4 semanas hasta 12 meses.

El periodo de prepatencia (desde la ingestión de L3 infectante hasta hembras oviponiendo) es entonces de aproximadamente 3 semanas para la mayoría de los géneros parasitarios (6 semanas para *Oesophagostomum*), excepto cuando se produce la inhibición del desarrollo o hipobiosis (especialmente en el genero *Ostertagia spp*) en el que la prepatencia se extiende hasta 4-5 meses.

La fase externa comienza cuando los huevos de los parásitos caen junto con la materia fecal. Bajo condiciones apropiadas de aireación, humedad y temperatura comienzan a evolucionar pasando por varios estadios (mórula, gástrula, larva preclosionada) antes de dar origen a la L1, que abandona el huevo y después de un período de actividad en el que se alimenta de bacterias y hongos presentes en las heces muda a L2. Esta última larva tiene los mismos hábitos alimenticios que L1, tienen muy escasa movilidad y son los estadios más vulnerables a las condiciones medio ambientales desfavorables.

Luego de un período de reposo adquiere el estadio de L3 infectante, manteniendo la cutícula de la L2 y desarrollando por fuera una nueva envoltura, la cual le impide alimentarse pero la hace resistente a las condiciones ambientales, dependiendo su sobrevivencia de la energía acumulada en sus células intestinales. Otra característica importante de estas larvas es su gran movilidad.

El tiempo requerido para alcanzar el estado infectivo depende de la temperatura y la humedad (provista por las heces), pudiendo ser desde 2.5 días hasta varias semanas (Nari y Fiel, 1994).

La fase de eclosión de huevos y desarrollo de larvas se incrementa en forma lineal dentro de un rango de 5 y 35 grados centígrados (Williams y Bikovich, 1973). Fuera de estos límites tiene lugar una alta tasa de mortalidad (Levine, 1963).

Las L3 migran fuera de la materia fecal solo si existe suficiente humedad, y son capaces de trepar por el tallo de la planta hasta una altura que oscila entre 20-25cm como máximo, favorecido esto por el microclima propicio que se forma entre el suelo y el extremo de la planta (Williams y Bikovich, 1973), aunque aproximadamente el 50% se encuentra entre el suelo y los 10cm permaneciendo en la pastura hasta que son ingeridas por su huésped o mueren (Levine, 1963).

Dinámica de estadios de vida libre:

En cada ciclo de productivo ganadero se suceden varias generaciones parasitarias, dado que cada hembra produce varios miles de huevos con que solo unos pocos parásitos sobrevivan a las condiciones climáticas, las pasturas podrían estar altamente infectados en corto tiempo. Se deduce, entonces, que la relación ambiente-parasito depende de dos factores fundamentales, como son el clima y las pasturas (Nari y Fiel, 1994).

- Clima: las condiciones climáticas establecen el predominio de determinadas especies en las distintas zonas de una región. La humedad es el factor mas limitante, de forma tal que por debajo del régimen de 50mm mensuales de lluvia y con temperaturas de verano, es difícil que ocurra la infestación de las pasturas.

Las bajas temperaturas producen un retraso en la evolución de huevo a L3, y en algunos lugares geográficos actúan activando el fenómeno de inhibición del desarrollo o hipobiosis, que se desencadenará luego de que las larvas sean ingeridas por los animales (Armour, 1974; Lehane, 1981). En especies como *Haemonchus* spp, *Oesophagostomum* spp y otras adaptadas a climas calidos, las heladas ocasionan gran mortandad de larvas (Donald, 1973; Levine, 1963).

En términos generales, se puede establecer que *Ostertagia* y *Nematodirus* se adaptan bien a climas fríos, *Cooperia* y *Trichostrongylus* son intermedios, en tanto que *Haemonchus* y *Oesophagostomum* desarrollan favorablemente en climas calidos (Levine, 1963).

La desecación resulta ser la mayor limitante de la supervivencia para todos los géneros parasitarios (Nari y Fiel, 1994).

- Pasturas: las larvas infectantes no se distribuyen homogéneamente en el pasto. Si bien es cierto que la mayor concentración se encuentra entre el nivel del suelo y los 10 cm. de altura, esto no es constante pues las L3 migran activamente en función de la humedad que tiene la planta. Además, responden de manera inversa a la intensidad lumínica, de manera que se encontrará larvas a mayor altura a la salida o a la entrada del sol y días nublados y lluviosos, al progresar el día cuando la radiación seca el rocío es probable que permanezcan en los restos vegetales depositada sobre el suelo. Las pasturas son la llave de la transmisión parasitaria (Nari y Fiel, 1994).

Particularmente bajo condiciones climáticas de nuestra región, el desarrollo de huevo a larva infectante oscila entre 1-2 semanas en verano, 2-3 semanas en otoño, 3-6 semanas en invierno y 2-4 semanas en primavera (Nari y Fiel, 1994).

La salida de las larvas infectantes desde la deposición fecal parecería depender casi exclusivamente de las lluvias; si bien tienen una intensa movilidad (Nari y Fiel, 1994), ésta no puede manifestarse en ausencia de una película acuosa que los envuelva (rocío, lluvia).

Si las temperaturas son elevadas, la deposición fecal presenta la superficie seca (costra), para reblandecerla y que se pueda liberar L3 son necesarias lluvias de más de 50mm o con un régimen de menor intensidad, pero constante, durante varios días (Rose, 1962; Young y Anderson, 1981).

Las deposiciones fecales de primavera-verano actúan como reservorio de larvas infectantes por más tiempo que las de otoño-invierno (Nari y Fiel, 1994).

La supervivencia de las L3 en las pasturas oscila entre 5 y 14 meses, y las elevadas temperaturas del verano provocan una alta mortalidad de larvas, por lo tanto, el verano sería la estación más propicia para descansar las pasturas y esperar una disminución de la contaminación, sobre todo si el pasto es corto.

Todas las pasturas que alguna vez han sido pastoreadas están contaminadas en mayor o menor grado (Nari y Fiel, 1994).

El ciclo epidemiológico en nematodos gastrointestinales está regido por dos factores fundamentales, la tasa de contaminación de la pastura y la tasa de infección como consecuencia de la ingestión de forraje por el rodeo.

La contaminación significa un aumento de huevos de nematodos en un potrero determinado y representa un peligro potencial al cual es necesario considerar cuando se manejan categorías de bovinos susceptibles. Esta contaminación está regulada por el potencial biótico de los nematodos más prevalentes de la época del año, por la densidad de una categoría determinada, por el estado inmunitario del hospedero y eventualmente por otros estados de adaptación biológico como la hipobiosis (Nari y Fiel, 1994).

En condiciones naturales, para que se produzca la infección de los bovinos, es necesario que se cumpla la instancia de traslación, ésta, está referida principalmente a factores que afectan el desarrollo, diseminación y disponibilidad de larvas en la pastura. Los factores que afectan la traslación son fundamentalmente climáticos (temperatura y humedad) y relacionados con el microhábitat donde se encuentran los estadios libres de nematodos (pastura, suelo, materia fecal, predadores) (Nari y Fiel, 1994).

Todos los estadios que se encuentran en la pastura, se dice que están en "refugio" porque no son alcanzados por las dosificaciones impuestas.

Del desarrollo de esta cadena de eventos dependerá la infección del rodeo, que a su vez estará sujeta, a su capacidad de resistir el desafío larvario (Nari y Fiel, 1994).

METODOS DE CONTROL

La producción en condiciones de pastoreo directo se basa en la planificación e implementación de decisiones tendientes a lograr objetivos económicos de la empresa agropecuaria. Dichas decisiones contemplan acciones estratégicas a largo plazo y tácticas en circunstancias especiales. Dentro de las estratégicas están la implantación de pasturas, sistema de pastoreo, tipo de internada –corta/larga-rotación y descanso de pasturas, etc.

Las decisiones tácticas contemplan acciones puntuales o circunstanciales para enfrentar o modificar factores que afectan negativamente el sistema de producción, por ejemplo: ajuste de la carga animal, contingencias climáticas, problemas sanitarios, etc.

Los parásitos gastrointestinales están inevitablemente asociados a los animales en pastoreo variando sus efectos desde pérdidas subclínicas de peso hasta la aparición aguda de síntomas clínicos típicos de gastroenteritis verminosa. Los efectos de distintos niveles de parasitosis sobre la productividad del rodeo dependen y pueden ser modificados por el manejo, tipos de pasturas, niveles de contaminación/infectividad de las pasturas, nivel nutricional, etc.

La adopción y manejo de los diferentes recursos descriptos incluyendo la terapéutica antiparasitaria influirá sobre la rentabilidad final del sistema de producción.

La racionalidad de la metodología de control se basa en el entendimiento de los ciclos interno –en el animal- y externo –en la pastura- de los nematodos gastrointestinales involucrados en el sistema de producción con el convencimiento de que la erradicación de la enfermedad en los campos es –todavía- imposible (Nari y Fiel, 1994).

Las pérdidas por parasitismo clínico y subclínico representan solo una parte del impacto económico total de la enfermedad parasitaria en producción animal. Una significativa porción de estas cuantiosas pérdidas económicas, ésta dada por la inversión en medidas de control. El fracaso en el control antiparasitario tiene una importancia económica de enorme trascendencia en países con economías netamente ganaderas y donde las condiciones climáticas y características de explotación favorecen una elevada incidencia del parasitismo. El entendimiento del comportamiento farmacológico de las drogas antihelmínticas y su integración con la información epidemiológica disponible, son fundamentales para optimizar la eficiencia del control antiparasitario.

La falta de integración entre manejo animal y tratamiento y el incorrecto uso de las drogas antihelmínticas disponibles, son elementos relevantes en la falla del control antihelmíntico (Nari y Fiel, 1994).

a) Métodos químicos de control- Drogas Antihelmínticas

Los parasiticidas químicos son un recurso no renovable (Kunz y Kemp, 1994; Vial et al, 1999; Geary et. al, 1999), es decir, una vez se ha desarrollado la resistencia al producto, se torna inservible y es abandonado; por lo tanto se trata de un bien que debe ser utilizado prudentemente para alcanzar el mayor beneficio (Nari ,2005).

La disponibilidad futura de nuevos antiparasitarios, no solo se encuentra comprometida por el progresivo aumento de los casos de resistencia y los crecientes costos de investigación y desarrollo, si no también por una cierta falta de conocimiento y competencia para el descubrimiento de nuevas drogas (Vial et. al., 1999; Sangster y Gill, 1999).

El descubrimiento y posterior desarrollo industrial de agentes químicos que puedan ser utilizados para combatir parásitos helmintos, sin causar efectos indeseables en el animal hospedador, es muy lento y complejo y requiere una inversión económica muy significativa. Baja eficacia antihelmíntica y gran número de efectos secundarios fueron las limitantes más importantes para los fármacos desarrollados inicialmente. Desde el descubrimiento de la fenotiazina en 1938, el primer gran avance en terapia antihelmíntica, mucho esfuerzo ha sido volcado en la búsqueda del antihelmíntico "ideal" (Nari y Fiel, 1994). Esto ha resultado en el descubrimiento de muchos

compuestos antihelmínticos de amplio espectro, proceso que fue particularmente intenso a partir de la introducción del tiabendazole en 1961 (Brown, 1961), especialmente con la incorporación de numerosos fármacos del grupo benzimidazol.

Un fármaco antihelmíntico "ideal" debería reunir las siguientes propiedades:

- Amplio espectro de actividad antiparasitaria, a un costo razonablemente bajo y a una dosis que no produzca efectos indeseables en los animales tratados (amplio margen terapéutico)
- Flexibilidad para su formulación y facilidad para su administración
- Bajos residuos tisulares que permitan cortos periodos de restricción, antes que la carne o leche puedan ser derivada a consumo humano (Nari y Fiel, 1994).

Los fármacos antihelmínticos ejercen sus efectos sobre el parásito, a través de interferencia con los procesos de:

- a) metabolismo energético
- b) coordinación neuromuscular
- c) dinámica microtubular

Los principales fármacos antihelmínticos disponibles para la utilización en bovinos son los siguientes grupos:

- *BENZIMIDAZOLES* (tiabendazole, albendazole, fenbendazole, oxbendazole) y *PRO-BENZIMIDAZOLES* (tiofanato, febantel, netobimin)
- *IMIDAZOTIAZOLES* (levamisol, tetramisol)
- *TETRAHIDROPIRIMIDINAS* (morantel, pirantel, oxantel)
- *AVERMECTINAS* (ivermectina, abamectina, doramectina) y *MILBEMICINAS* (moxidectin)

Los bencimidazoles (BZM) y pro-bencimidazoles (pro-BZM) son drogas mundialmente utilizadas, alcanzaron gran difusión al ofrecer ventajas importantes sobre otras drogas disponibles anteriormente, en términos de espectro, eficacia contra estadios larvarios inmaduros, margen de seguridad para el animal tratado y bajo costo (Campbell, 1990).

Mecanismo de acción:

Actúan provocando alteración en la estructura microtubular, se unen a la proteína tubulina del nematodo, favoreciendo la despolimerización y alterando la estructura de los microtubulos; éstos están involucrados en diversos procesos vitales para la función celular, tales como el transporte de nutrientes, división celular mitótica, estructura celular. Esa selectiva unión a la proteína tubulina del parásito desencadena una disrupción del equilibrio dinámico tubulina-microtubulos, lo cual altera el funcionamiento celular (Lacey, 1990). También de manera secundaria podrían modificar la actividad de enzimas como fumarato reductasa y provocar interferencia con el metabolismo energético en el transporte de glucosa hacia el citosol del parásito (Nari y Fiel, 1994).

Estructura:

Diferentes modificaciones químicas en las posiciones 2- y 5- del sistema de anillos de las moléculas BZM han resultado en las drogas mas potentes del grupo, especialmente con el descubrimiento de derivados conteniendo un átomo de azufre en la posición 5-, tales como el albendazol (ABZ), fenbendazol (FBZ), oxfendazol (OFZ), poseen alta eficacia contra nematodos GI y bronco pulmonares adultos y larvas inhibidas de la mayoría de los nematodos GI (Nari y Fiel, 1994).

Estudios in vitro han demostrado que Ricobendazol (ABZSO) y OFZ (derivados sulfóxidos) poseen menor afinidad de unión con la tubulina de nematodos que sus predecesores tioéteres, ABZ y FBZ respectivamente, mientras que las sulfonas son directamente inactivas.

Los hallazgos de la relación estructura química-actividad farmacológica para estas drogas, indican que tanto el grupo químico de reemplazo ubicado en la posición 5- del anillo BZD, como la disposición conformacional de la molécula, son relevantes en el acceso de la droga al sitio activo y en la eficacia antiparasitaria resultante (Nari y Fiel, 1994).

Los antihelmínticos BZD son muy poco hidrosolubles y variaciones menores en solubilidad, pueden tener un significativo impacto en la absorción GI y la eficacia clínica resultante. La falta de solubilidad en agua es una de las limitantes mas importantes en la formulación farmacéutica de los BZD, lo cual solo permite su preparación en forma de suspensiones, pastas o gránulos para la administración oral o intraruminal. La superficie mucosa del tracto GI se comporta como una barrera lipídica para la absorción de sustancias activas, donde liposolubilidad y grado de ionización del fármaco al pH de los fluidos GI, son elementos fundamentales. Sin embargo, cuando compuestos BZD son administrados por una vía parenteral en forma de suspensión, las partículas de droga deben disolverse en los fluidos GI, para facilitar la absorción de la molécula BZD activa a través de la mucosa GI.

El ABZ y FBZ poseen una limitada absorción GI debido a sus bajas solubilidades en los fluidos GI. La tasa de disolución, el pasaje a lo largo del tracto GI y la absorción hacia la circulación sistémica es lenta. Esto resulta en una mayor permanencia en el organismo de estos compuestos que no son hidrosolubles (Nari y Fiel, 1994).

Mientras el pico plasmático de TBZ (hidrosoluble) es logrado a las 4 h post-tratamiento, FBZ alcanza el mismo a las 24 h post-tratamiento y persiste en plasma y tracto GI por un periodo de tiempo notoriamente mas prolongado que TBZ.

La tasa de disolución de las partículas de un BZD en los fluidos ruminal o abomasal, influencia notablemente la absorción, el pico de concentración plasmático y el tiempo de permanencia del mismo y/o sus metabolitos en el organismo (Nari y Fiel, 1994).

Con respecto a la distribución GI, la tasa de absorción, metabolismo y excreción de compuestos BZD varia entre las diferentes drogas del grupo; lenta y sostenida absorción GI y prolongado reciclaje entre plasma y tracto digestivo, son factores relevantes para optimizar la eficacia antihelmíntica de los BZD. Parásitos localizados en la mucosa abomasal o intestinal están mas expuestos a la droga, que por distribución es reciclada entre plasma y tracto GI, que a la droga no-absorbida que pasa por el lumen de dichos órganos mezclada con el contenido digestivo, en dirección hacia el tracto GI posterior. Además la molécula BZD que llega al tubo digestivo desde el plasma, es más importante que la droga pasando por el lumen sin absorción, aun en efectividad sobre nematodos GI. Estos autores demostraron que una dosis de OFZ administrada vía intravenosa es tan o mas efectiva que la administración oral de la droga, contra *Haemonchus contortus* y *Trichostrongylus colubriformis* resistentes a BZD.

Albendazole, fenbendazole y oxfendazole son lipofílicos y permanecen por más tiempo en la circulación sistémica. Por consecuencia estas drogas tienen un mayor tiempo para intercambio (reciclaje) entre plasma y tracto GI, lo cual es muy importante para alcanzar concentraciones adecuadas en el tracto digestivo y prolongar la exposición de parásitos localizados en el mismo, a niveles de droga que les son tóxicos.

Los compuestos BZD y sus metabolitos son intercambiados reversiblemente entre plasma y tracto digestivo, lo cual favorece la llegada de droga activa a parásitos localizados en la mucosa o lumen GI (Nari y Fiel, 1994). Este mecanismo tiende a concentrar los metabolitos por ejemplo ABZSO en el tracto GI, lo cual es particularmente importante en el caso del abomaso, donde un pH más ácido que el de los fluidos ruminal o intestinal, favorece un fenómeno de secuestro de droga muy importante (Nari y Fiel, 1994).

Imidazotiazoles – Levamisol .

El primer compuesto disponible como antihelmíntico dentro del grupo de los imidazotiazoles fue el Tetramisol, una mezcla racémica de dos isómeros ópticos.

La evaluación por separado de los isómeros permitió evidenciar que la actividad antihelmíntica reside en el isómero levógiro. Levamisol, el levo-isómero de tetramisol, tiene mayor potencia antihelmíntica, un ampliado margen de seguridad y es el compuesto imidazotiazol comercialmente disponible en la actualidad.

Levamisol es un polvo cristalino, soluble en agua (210 mg/ml), que puede ser formulado para su administración oral, intraruminal, parenteral, pour-on, en forma de bolo de liberación prolongada o como aditivo en la ración. La mayoría de las formulaciones contienen levamisol como una sal de clorhidrato, excepto para los preparados inyectables que son formulados como sales de fosfato.

Levamisol es un compuesto antihelmíntico con un buen espectro de actividad sobre estadios maduros de la mayoría de los nematodos GI de los rumiantes, siendo altamente efectivo sobre adultos y estadios larvarios de parásitos bronco-pulmonares. Su actividad sobre larva inhibida de *Ostertagia* spp en bovinos es muy pobre (Nari y Fiel, 1994)

Mecanismo de acción:

Agonista colinérgico, provoca parálisis espástica en los nematodos debido a una contracción muscular sostenida, que facilita la eliminación del parásito del animal. La absorción de levamisol por parte del helminto es principalmente transcuticular.

Para fármacos como levamisol que afecta la coordinación neuromuscular del parásito en forma rápida, el pico de concentración plasmática alcanzado puede ser más importante para el efecto antihelmíntico, que el tiempo de duración del fármaco activo en el organismo del animal hospedador (Nari y Fiel, 1994).

Tras la administración subcutánea alcanzan el pico plasmático 1 hora post-administración, siendo eliminado completamente de la circulación sistémica aproximadamente a las 6 horas post-tratamiento.

La biodisponibilidad plasmática es significativamente menor tras su administración oral (42%) o intraruminal (45%) comparado con la administración por vía subcutánea. Estas diferencias podrían estar dadas por una degradación de levamisol en el tracto GI o por una adsorción del compuesto al material fibroso en el rumen, lo cual afectaría la absorción del antihelmíntico en el intestino. Aunque puede existir

absorción a través del epitelio ruminal, el principal sitio de absorción de levamisol es el tracto GI posterior (Nari y Fiel, 1994).

Las concentraciones de levamisol en plasma y fluidos GI obtenidas tras la administración pour-on del antihelmíntico, son notablemente más bajas que aquellas alcanzadas cuando el fármaco es administrado por otras vías.

Levamisol ha sido también formulado como un bolo de liberación prolongada, que ha demostrado aportar concentraciones plasmáticas suficientes para impedir la re-infección con *Ostertagia* spp en bovinos por solo 2 semanas, siendo las mismas eficaces para prevenir re-infección con *Cooperia oncophora* por al menos 6 semanas, posteriores a la administración del bolo (Nari y Fiel, 1994).

Avermectinas y milbemicinas

Los fármacos endectocidas incluyen una serie de sustancias naturales y/o semisintéticas que pertenecen a las familias de las

- avermectinas (AVM) : abamectina, ivermectina, doramectina
- milbemicinas : nemadectin, moxidectin

Estas sustancias comparten algunas propiedades estructurales y fisicoquímicas, sus elevadas potencias endectocidas a dosis extremadamente bajas y un mismo mecanismo de acción. Aunque existen pequeñas diferencias en la estructura química y comportamiento farmacológico de estas moléculas, el perfil farmacocinético general y el patrón de eficacia es similar para todos ellos.

Los compuestos endectocidas son fármacos antiparasitarios de amplio espectro, efectivos contra nematodos y artrópodos.

La familia de las AVM se origina de la fermentación del actinomiceto *Streptomyces avermitilis*, de esta fermentación se originan cuatro pares homólogos de compuestos muy similares AVM A1, A2, B1 y B2 (Nari y Fiel, 1994). Las AVM son lactonas macrocíclicas de 16 miembros con un sustituyente disacárido en el C13, que comparten características estructurales con la molécula de los antibióticos macrólidos y los actinomicóticos poliénicos, pero sin tener espectro antibacteriano ni antifúngico. Las dos moléculas de glucosa presentes en el C13 y la presencia de un grupo hidroxilo en el C5, son determinantes para la actividad antihelmíntica e insecticida de la IVM (Jackson, 1989). Las AVM son sustancias altamente lipofílicas, que poseen un elevado peso molecular. Son solubles en solventes orgánicos como cloroformo, acetona, ciclohexano, dimetilformamida y dimetilsulfóxido (DMSO) Poseen muy baja solubilidad en agua con valores de 0.006 a 0.009 mg/l (Nari y Fiel, 1994).

Las milbemicinas como el moxidectin se obtienen a partir de modificaciones químicas de nemadectin, que es un producto natural de la fermentación del *Streptomyces cyaneogriseus*.

Moxidectin no posee el disacárido de reemplazo en el C13, posee menor peso molecular y mayor solubilidad en agua que Abamectina e IVM. Estas diferencias fisicoquímicas menores entre las diferentes moléculas de los fármacos endectocidas, pueden jugar un rol muy importante en la flexibilidad para la formulación de los mismos, en el comportamiento farmacocinético, en los mecanismos de absorción de las drogas por parte de los distintos parásitos y, en el potencial desarrollo de resistencia (Nari y Fiel, 1994).

Mecanismo de acción:

Actúan sobre sitios específicos de la modificación de la actividad neuromuscular en el parásito; en receptores neuronales (mediados por GABA o no) cuyo agonismo induce a una apertura de los canales de cloro, hiperpolarización de membrana y parálisis flácida del helminto (Nari y Fiel, 1994).

Indudablemente, IVM es la droga que mejor se ha caracterizado (Nari y Fiel, 1994). Sintetizada e inicialmente descrita por Chabala y col. en 1980.

IVM posee una elevada eficacia sobre estadios adultos y larvarios de nematodos GI y pulmonares como así también, sobre parásitos externos de diferentes especies animales.

El comportamiento farmacocinético de esta droga difiere de acuerdo a la formulación, la vía de administración utilizada y la especie animal (Nari y Fiel, 1994).

IVM es una molécula grande que a pesar de poseer dos azúcares y dos grupos hidroxilos, es muy poco soluble en agua. Administrada intravenosa en bovinos su vida media de eliminación es de 2.7 a 3 días, sin embargo una vida media más prolongada a sido descrita en ovinos tratados por vía intravenosa, estos autores han descrito un elevado volumen de distribución del fármaco en diferentes tejidos, siendo de especial relevancia la distribución del fármaco en el tejido adiposo que puede actuar como depósito de droga (Nari y Fiel, 1994).

La pobre solubilidad en agua favorece la deposición de la droga en el sitio de administración subcutánea, lo cual actúa como depósito de droga que retarda la absorción y favorece una mayor permanencia del fármaco en el organismo. La composición de la formulación, afecta notoriamente la cinética de absorción, el perfil farmacocinético y la eficacia de IVM administrada parenteralmente (Nari y Fiel, 1994). La inyección subcutánea formulada con un vehículo no acuoso (60% propilenglicol, 40% glicerol formal), resulta en una absorción más lenta con un pico plasmático más bajo y obtenido más tardíamente, pero con una vida media de eliminación más prolongada que la administración de la droga en un vehículo acuoso (Lo, et. al., 1991). Vehículos más acuosos (menor proporción de glicerol formal) favorecen una absorción más rápida con una concentración plasmática pico más elevado, pero la permanencia de la droga en plasma es más corta. La vida media de eliminación en bovinos tratados con IVM subcutánea, puede resultar hasta 3 veces más prolongada cuando la droga es preparada en un vehículo no acuoso (Nari y Fiel, 1994).

La administración pour-on de IVM a razón de 0.5 mg/kg. en bovinos resulta en un 99-100% de eficacia sobre nematodos GI y pulmonares, resultados similares a los obtenidos cuando se administra IVM subcutánea a razón de 0.2 mg/kg. La necesidad de utilizar una mayor dosis para obtener eficacias equivalentes por vía tópica es debido a una absorción menos eficiente del fármaco a través de la piel, que se traduce en menor biodisponibilidad plasmática.

IVM posee un amplio espectro de actividad sobre nematodos GI, su eficacia puede variar según la especie parasitaria en cuestión. Presenta eficacia superior sobre nematodos localizados en abomaso que sobre los que se localizan en intestino delgado de ovinos y bovinos. Se requieren dosis más elevadas para *Cooperia* spp. y *Nematodirus* spp. que las que se necesitan para obtener óptimas eficacias sobre nematodos abomasales. Esto puede ser debido a una susceptibilidad diferencial de especies a la droga, pero también podría estar relacionado a la concentración de droga disponible en el sitio de acción (Nari y Fiel, 1994).

b) Métodos no químicos de control

La base pastoril de la producción ganadera en Sudamérica se da fundamentalmente en la zona templada y subtropical húmeda, donde los parásitos gastrointestinales encuentran condiciones muy favorables para desarrollarse. La intensificación por mejoramientos forrajeros permitieron aumentar la carga animal y su productividad y con esto se agravaron los problemas parasitarios (Entrocasso, 2005).

Está claro que la sola dependencia del control con drogas antiparasitarias ya no es sostenible y la incorporación de diferentes aspectos que restrinjan el uso de reiterados tratamientos se ha convertido en un objetivo al que se denomina “control integrado de parásitos”. Por definición se denomina así a la combinación de uso de métodos de control disponibles con la finalidad de mantener niveles aceptables de producción sin la completa eliminación de los agentes causales (Entrocasso, 2005).

El control de parásitos internos de los bovinos a través de la combinación entre tratamientos antihelmínticos y pasturas con bajos niveles de infectividad se denomina “programa integrado de control” (Nari y Fiel, 1994).

Las praderas permanentes y pastizales naturales pueden acumular grandes cantidades de huevos y larvas infectivas, como consecuencia de un control deficiente de la enfermedad a través de los distintos ciclos de la producción. Los sistemas de pastoreos implementados sobre praderas y pastizales van a ser determinantes, en la mayoría de los casos, de la gravedad de la enfermedad. Así, a medida que aumenta la carga por superficie de pastoreo también incrementan los riesgos de contaminación e infectividad del forraje (Nari y Fiel, 1994).

Los conocimientos sobre la epidemiología de la enfermedad parasitaria ayudan a ordenar los principios de los programas de control.

Se podría definir a grandes rasgos tres tipos de pasturas con diferentes niveles de infectividad (Steffan, 1991).

- Pasturas sucias, se pueden incluir las praderas viejas y pastizales mal manejados donde han pastoreado animales con síntomas clínicos o las desparasitaciones han sido muy espaciadas. Son pasturas de alto riesgo.
- Pasturas seguras, por manejo presentan baja infectividad. Generalmente son pasturas nuevas o bien manejadas donde la contaminación por huevos ha sido limitada. Son de bajo riesgo para animales en pastoreo aunque pueden pasar a la categoría anterior si no se emplea la metodología de control apropiada.
- Pasturas limpias, son aquellas que presentan un nivel de infectividad despreciable. Generalmente proceden de un laboreo cercano al suelo y los verdeos de invierno o verano son las representantes típicas de esta categoría. Los pastoreos sobre rastrojos post-cosecha también se incluyen aquí y son de muy bajo riesgo para los animales.

1- Manejo de pasturas

La disminución de la infectividad de praderas sucias puede materializarse a través de varios mecanismos (Nari y Fiel, 1994):

- a) Descanso de pasturas sin animales, es una práctica que puede ayudar a bajar la infectividad de los pastos. El descanso se debe efectuar durante el verano pero con la condición que el forraje esté lo mas corto posible cuando se clausure el potrero. Esto se puede lograr a través de corte mecánico –para heno- o por

pastoreo directo con vacas adultas –sin cría- sacando los animales cuando la situación es de sobrepastoreo (Nari y Fiel, 1994).

Según estudios realizados en Uruguay un descanso de 90 días es el mínimo necesario para obtener una disminución significativa de larvas en la pastura y en los animales. También se encontraron resultados satisfactorios con dos rotaciones diarias y consumo a ras de tierra de las pasturas, con retorno a los 90 días (Entrocasso, 2005).

Si bien la pastura puede presentar cantidades despreciables de larvas hacia fines del verano, las bostas pueden permanecer como fuente de larvas durante ese periodo y constituir un alto riesgo cuando comienzan las lluvias en el otoño.

- b) Pastoreo alternado con diferentes especies animales, la utilización de una pastura en forma alternada por bovinos y ovinos ha sido una práctica de efectividad probada en la disminución de la infectividad del forraje para cada una de las especies mencionadas. El sistema se basa en que la transmisión cruzada entre bovinos y ovinos parece ser lo suficientemente restringida ofreciendo substanciales beneficios para los respectivos hospedadores.

Este principio alcanza mayores ventajas cuando los parásitos dominantes en el ovino son *Haemonchus contortus* y *Trichostrongylus colubriformis* y en el bovino *Ostertagia ostertagi*, *Trichostrongylus axei* y *Cooperia* spp el único riesgo puede estar con *T. axei* principalmente en ovejas (Nari y Fiel, 1994).

En regiones donde predomina *Haemonchus* el pastoreo alternado bovino/ovino puede no ser del todo efectivo o confiable, ya que el ovino nunca logra desarrollar una inmunidad sólida contra nematodos y por lo tanto puede llegar a transmitirlo a vacunos susceptibles (Entrocasso, 2005).

- c) Pastoreo alternado o mixto por animales de la misma especie y distinta edad, los animales adultos son generalmente más resistentes a las parasitosis que los jóvenes, lo cual usualmente se expresa como:

- Rechazo de una alta proporción de las larvas ingeridas
- Bajo nivel de excreción de huevos
- Bajas cargas parasitarias
- Menores pérdidas en la producción

Se podrían realizar pastoreos entre novillos en terminación y terneros de destete, en donde los novillos tendrán un efecto “aspiradora”, sobre las larvas que eliminen los terneros (Entrocasso, 2005).

2- Silvopastoreo

Debido a problemas de degradación ambiental, tala de bosques, erosión, capa de ozono, etc. se ha sugerido la necesidad de incrementar la cobertura arbórea de las tierras de pastoreo en el trópico. En muchas regiones del trópico en América Latina, se ha venido introduciendo con mayor frecuencia, alternativas de pastoreo de los animales que cambian el concepto de la pradera basada exclusivamente en gramíneas, hacia un uso de diversas especies vegetales, que incluyen leguminosas terrestres, arbustivas y arbóreas, brindando un esquema multi-estrata de aprovechamiento de la energía solar, que permite la presencia de la ganadería con un menor impacto ambiental. En Uruguay ha venido disminuyendo el área de pastoreo en beneficio de la agricultura y de la implantación de montes para producción de madera. El pastoreo de rumiantes en este nuevo tipo de perfil de

paisaje, tendrá importantes repercusiones en la epidemiología de las formas libres de los parásitos. Como primera medida, existirá un cambio en la composición de la dieta de los animales y en segundo lugar, la mayor cantidad de sombra proveída por árboles y arbustos implicará cambios en la capacidad de supervivencia de las fases de vida libre. Existe evidencia de una disminución mayor del conteo de huevos de parásitos gastrointestinales con la más rápida descomposición de las bostas de bovinos bajo un sistema silvopastoril comparado con praderas de solo gramíneas. En lo referente al cambio de la composición de la dieta, existen importantes alternativas que podrían conjugarse para coadyuvar el control parasitario; Se ha demostrado que el suministro al ganado de taninos concentrados posee efectos antihelmínticos; algunas leguminosas rastreras y arbóreas poseen altos contenidos de taninos solubles y ya están siendo incorporadas en arreglos silvopastoriles, más que por su efecto antihelmíntico, por su propiedad de mejorar la conversión proteica de los animales. Se requerirá mayor investigación en vistas de posibles cambios epidemiológicos en estos sistemas (FAO, 2003).

3- Aumento de la respuesta animal por mejora nutricional Complejo inmune metabólico

- a) Calidad proteica, reconociendo que la principal causa de la respuesta adversa en animales a parásitos es el efecto negativo en el metabolismo proteico, la suplementación rica en proteínas ha demostrado efectos muy beneficiosos en corderos afectados por parásitos (Entrocasso, 2005).
- b) El uso de algunas leguminosas como el *Lotus corniculatus*, *L. pedunculatus*, sulla (*Hedysarum coronarium*) con alta concentración de taninos condensados, limitan la carga parasitaria de varios géneros y reducen la cuenta de huevos. Los taninos condensados tienen una acción protectora de la proteína de la dieta en concentraciones de 2-4% DM a nivel de rumen con pH normal y de liberarla en el abomaso a pH de 2.5 para una mejor absorción intestinal, lo importante es que ya sea por mejoramiento de la digestión y asimilación de proteína como por la mejora en la respuesta inmune asociada, el animal se comporta mejor productivamente (Entrocasso, 2005)

4- Hongos Nematófagos

Los hongos nematófagos consisten en una gran variedad y diversidad de hongos capaces de infectar y alimentarse de nematodos. Son habitantes naturales del suelo, pueden ser aislados de heces de animales y su patrón de colonización es influido por las condiciones climáticas.

Los hongos denominados “nematófagos” pueden ser clasificados como “predadores” o “endoparásitos”. Los predadores son especies que producen un sistema hifal extenso en el ambiente. Las estructuras predatoras desarrolladas por estos hongos pueden ser muy simples, tales como las especies que forman hifas adhesivas aseptadas, hasta altamente especializadas, como son los anillos constrictores. Los llamados endoparásitos existen en el ambiente como esporos y deben alcanzar los nematodos por adhesión o ingestión.

A pesar de ser susceptibles a las condiciones climáticas desfavorables en el ambiente, como la baja humedad y temperatura, la mayoría de ellos precisan tener contacto con los nematodos para establecer infecciones y otros necesitan ser ingeridos para cumplir su ciclo de vida.

De todos los hongos aislados, hasta el presente sólo uno de ellos, *Duddingtonia flagrans*, se ha establecido como el candidato ideal. La razón para esto es que, aparte de ser un predador altamente eficiente basándose en la formación de redes tridimensionales, *D. flagrans* produce abundante cantidad de esporos de resistencia (clamidosporos) que soportan el pasaje a través del tracto gastrointestinal de los animales. Esto permite que el hongo pueda ser dosificado en forma sencilla y ser administrado a los animales, para luego aparecer en las heces y allí ejercer su acción predatora sobre las larvas de los parásitos.

Los hongos llevan a cabo su acción sobre los parásitos cuando las larvas de éstos y el hongo predador se encuentran en las heces de los animales. El hongo crece y comienza a desarrollar su sistema hifal en forma de red. Como las larvas presentan gran motilidad, terminan quedando atrapadas en la red fúngica y son una fuente de nutrición del hongo. Como consecuencia, el número de larvas en la materia fecal se reduce, y por lo tanto, también disminuye la cantidad de larvas infectantes en el pasto (Saumell y Fernandez, 2000).

Los hongos nematófagos exhiben una serie de ventajas: tienen ciclo de vida corto con alta actividad reproductiva; algunos son específicos -como los hongos endoparásitos-, producen esporos de resistencia o quedan en una fase saprofítica en ausencia de sus hospedadores. Además, no son patógenos para los animales. La desventaja del uso de este sistema de control radica en que los clamidiosporos deben ser administrados diariamente con alimento; su acción no está dirigida a la población parasitaria en el animal, si no a las larvas en la pastura, por lo que no eliminan las poblaciones parasitarias sino que las reducen a mediano plazo por favorecer la disminución de larvas en refugio. Esto en realidad puede considerarse una ventaja ya que la población parasitaria remanente actuaría como estímulo permanente de la respuesta inmunológica contra los parásitos, si se mantiene en bajo número.

5- Vacunas

Consiste en la elaboración de vacunas contra nematodos GI como alternativa de control, enfocado a obtener un mejor estímulo y desarrollo de la respuesta inmune por parte del animal.

La primera vacuna desarrollada comercialmente fue contra *Dyctiocaulus viviparus*, en base a larvas irradiadas, a pesar de su comprobada eficacia falló en la comercialización y en la necesidad de repetirla para mantener una protección adecuada.

Se reconoce que una buena vacuna contra parásitos debería contar con las siguientes características

- Ser altamente eficaz
- De amplio espectro
- Segura
- De fácil producción y administración (Saumell et al, 2005)

Para parásitos GI y otros parásitos existen en etapa de desarrollo vacunas recombinantes y vivas en las que aun se presentan varias dificultades a superar como lo es la obtención y producción de fracciones de antígenos de los nematodos para su comercialización o la complejidad de la respuesta inmune del hospedero a los parásitos, de la que se desconoce, en parte, la interrelación funcional entre hipersensibilidad local, respuesta inflamatoria e inmunidad celular y humoral (Smith, 1999).

Han sido observados avances significativos en el desarrollo de vacunas contra *Haemonchus contortus* donde nuevas proteínas fueron descubiertas tanto en estadios intermedios como en adultos machos y hembras (Geldhof y cols, 2005). Los trabajos sobre *Ostertagia ostertagi* son mas incipientes y los resultados obtenidos muestran alguna acción para eliminar los parásitos adultos pero todavía con una alta variabilidad de resultados (Claerebout y cols, 2005).

6- Resistencia genética

Es de aparición lenta y con una fuerte base inmunológica. De aparición lenta debido a que los bovinos luego de los 18-24 meses de edad y dependiendo mucho de las condiciones de estrés (mala alimentación, preñez, lactancia) pueden regular con éxito sus poblaciones parasitarias.

El hospedero a los 6-8 meses comienza a desarrollar sus defensas inmunológicas y a controlar sus poblaciones parasitarias siendo esto altamente dependiente de las condiciones ambientales y la oferta estacional de larvas; esta etapa de regulación donde el animal comienza a interferir con los parásitos se manifiesta fundamentalmente por una disminución de los porcentajes de larvas que llegan a adultos, aumento de la eliminación de parásitos adultos sustituidos por nematodos de ingestión reciente y disminución de postura de huevos por hembras ya establecidas.

Durante la etapa de resistencia inmunológica cabe esperar que el rodeo consuma gran cantidad de larvas, muchas de las cuales no se desarrollaran a adultas (efecto aspiradora) disminuyendo de esta manera la tasa de contaminación. Esta resistencia no se presenta uniformemente para todas las especies de nematodos ni en todos los individuos del rodeo, si no que existe un desarrollo diferencial de resistencia según la especie de nematodo, lo que indica que un bovino pueda estar en fase de resistencia para algunas especies y de regulación para otras especies de nematodos (Nari y Fiel, 1994).

RESISTENCIA ANTIHELMÍNTICA...

Se define como resistencia "cuando una cantidad significativa de individuos dentro de una población de parásitos, usualmente afectados por una determinada dosis de antiparasitario, no es completamente afectada o es necesario el incremento de la concentración inicial del principio activo para llegar al nivel de eficacia original del mismo; la resistencia es heredable" (Prichard, 1980).

Este fenómeno es una habilidad fundamental de los seres vivos, para evolucionar en condiciones ambientales cambiantes con el fin de sobrevivir bajo nuevas circunstancias.

La resistencia a un fármaco puede ser natural o adquirida y desde el punto de vista económico, la resistencia adquirida es la mas importante debido a las complicaciones que provoca al sistema de producción y porque todavía es evitable (Steffan y col, 2005).

Con la continua selección de los individuos resistentes que se produce por el uso repetido de los antiparasitarios, aumenta la frecuencia de los genes de la resistencia en la población, hasta producir el reemplazo de la población sensible por una población resistente al fármaco con el consiguiente fracaso del tratamiento antihelmíntico (Romero y col, 1998; Sangster y Gill 1999).

El efecto de selección sobre la frecuencia de alelos resistentes dentro de una población de parásitos es influenciado por distintos factores que han sido agrupados en “operacionales” (naturaleza del compuesto antiparasitario, frecuencia de aplicación, rotación de compuestos y sistema de pastoreo), “genéticos” (frecuencia, dominancia y número de alelos resistentes en la población parasitaria) y “biológicos o ecológicos” (potencial biótico de los parásitos, número de generaciones en el ciclo de producción, migración y supervivencia de los estadios infectivos en las pasturas) (Steffan y col, 2005).

En regiones donde la producción de carne y leche se desarrolla sobre sistemas pastoriles como en Uruguay, la intensificación ha incrementado notablemente siendo el aumento de la carga animal por superficie de pastoreo, la herramienta de manejo más empleada para optimizar la utilización del forraje disponible en los potreros a lo largo del año. Este aumento de la carga animal, es uno de los factores más importantes -entre otros- que genera un aumento peligroso de los niveles de contaminación e infectividad de las pasturas, limitando seriamente los parámetros productivos del sistema (Steffan y col, 2005).

Para minimizar las consecuencias de los efectos devastadores de los parásitos y sumado al costo relativamente bajo, los compuestos antiparasitarios comenzaron a utilizarse rutinariamente en forma sistemática y a cortos intervalos (Anziani y Fiel, 2004).

Con esta metodología empírica y simplificada de control, se produce una “alta presión de selección” donde la progenie de los parásitos sobrevivientes a los tratamientos -genéticamente resistentes- comienza a ser paulatina y proporcionalmente más importante y así, conformar la mayor proporción de parásitos resistentes en las poblaciones en “refugio” presentes en el medio ambiente, (Martin, et. al., 1981).

El término de “refugio”, puede ser definido como la proporción de la población parasitaria que no es expuesta a una medida de control en particular, escapando así a la selección por resistencia (Van Wyk, 2001). En el caso de los parásitos internos, esto incluye generalmente a la proporción de la población de nemátodos que vive fuera del hospedero, en la pastura. Luego de una aplicación de un fármaco específico, la población de parásitos que sobrevive al tratamiento debe desarrollarse y competir con los individuos que no fueron alcanzados por el tratamiento; de modo que el tamaño de esa población en refugio tiene una implicación directa en el grado de selección para la resistencia.

Esta situación también ocurre con otros parásitos como las garrapatas y la mosca de los cuernos *Hematobia irritans*, donde la presión del tratamiento sólo se realiza sobre una pequeña parte de la población de parásitos; por esta razón, el efecto de dilución del refugio es importante cuando el antiparasitario es aún efectivo. En la sarna, que es un parásito obligatorio (no posee fases de vida libre), el efecto dilución es prácticamente inexistente y la presión del acaricida se realiza directamente sobre todos los estadios del ciclo.

Muchos individuos del refugio suelen perderse como consecuencia de condiciones ambientales desfavorables (rayos solares, desecación), depredadores o simplemente porque no coincidieron con el hospedero apropiado y llegaron al límite de sus reservas (Papadopoulos et. al., 2001). Una vez en/sobre el huésped los parásitos susceptibles y resistentes estarán sujetos a pérdidas provocadas por las defensas inmunitarias y por la barrera impuesta por hospederos inespecíficos aunque las tasas de mortalidad no difieren entre susceptibles y resistentes. Finalmente todos aquellos individuos que hayan superado estas barreras y el

tratamiento con antiparasitarios tendrán importancia en el desarrollo de resistencia; la velocidad a la que ésta se disemine entre la población depende de complejos factores relacionados (Smith et. al., 1999). La relevancia epidemiológica de este proceso, está basada en el enorme potencial biótico de los parásitos, que les permite cambiar sucesivamente, la composición genética del refugio. Se ha sugerido en el caso del manejo de la resistencia parasitaria de las helmintiasis de los ovinos (Van Wyk, 2001) que se deben evitar estrategias de aplicación de antihelmínticos, en las cuales todos los animales son tratados y luego colocados en praderas limpias; porque de esta manera se incrementa la selección para resistencia al ser el refugio muy reducido. Del mismo modo se ha sugerido que la sequía y el aislamiento del rebaño, pueden favorecer el desarrollo de resistencia (Papadopoulos et. al., 2001).

PRUEBAS DIAGNOSTICAS

La Asociación Mundial para el Avance de la Parasitología Veterinaria (WAAVP por su sigla en inglés) ha estandarizado las pruebas para detectar la resistencia antihelmíntica de nematodos (Coles y col 1992). Una de ellas es la prueba in vivo de reducción del contaje de huevos en la materia fecal (TRCH), que determina la eficacia antihelmíntica comparando la eliminación de los huevos antes y después de un tratamiento. Otras pruebas, muy laboriosas y de resultados inseguros, se realizan in vitro y consisten en determinar la inhibición del desarrollo (parálisis) de las larvas (LDA: larval development assay) al ser sometidas a diferentes concentraciones de un producto determinado o la inhibición de la eclosión de larvas de huevos. Esta última presenta la dificultad que solo permite evaluar la eficacia únicamente con benzimidazoles (Caracostangolo J. y col 2005).

Hasta el momento ninguna técnica se ha demostrado como lo suficientemente sensible antes que alrededor del 25% de los helmintos sean resistentes, esto dificulta aun la predicción de la aparición de resistencia y medidas tempranas para evitarla antes de este nivel (Caracostangolo J. y col 2005).

El método mas confiable para detectar la resistencia a los antihelmínticos es el test in vivo conocido como test de eficacia controlada (Presidente, 1985) el cual compara el numero de nematodos adultos obtenidos a la necropsia entre animales tratados y controles sin tratamiento. Por los altos costos requeridos, laboriosidad tiempo demandado, este método se encuentra prácticamente restringido a trabajos muy específico de investigación, limitando seriamente su aplicación en situaciones de campo (Anziani y Fiel, 2005). Así mismo, los test in vitro actualmente disponibles, basados en la motilidad de las larvas o en la eclosión de huevos, presentan aún inconsistencias en la interpretación de los resultados y requieren del mantenimiento de cepas de referencia susceptibles y resistentes, condicionando por el momento su uso (Anziani y Fiel, 2005). Por lo expuesto anteriormente hasta el presente el método mas utilizado en todo el mundo para detectar la resistencia de los nematodos ha sido el test de la reducción del conteo de huevo (TRCH) el cual compara los valores del contaje de huevos por gramo de heces (hpg) antes y luego del tratamiento. Se asocia la presencia de resistencia antihelmíntica cuando la reducción entre ambos valores del hpg resultan inferiores al 90% y en forma complementaria este test requiere del coprocultivo larvario en las muestras pre y post tratamiento para determinar la participación relativa de cada genero parasitario (Mc Kenna, 1996).

En rumiantes, los resultados del test deben ser considerados solo una estimación de la eficacia antihelmíntica debido a que la postura de huevos por los nematodos no

siempre guarda una estrecha correlación con la carga parasitaria (Nari y Fiel, 1994). En este contexto, el test podría mostrar mayor eficiencia con géneros que tienen un alto potencial biótico y/o con buena correlación entre el número de huevos y el de nematodos como por ejemplo *Haemonchus* spp, pero podría ser menor cuando se considera al género *Ostertagia* spp (Anziani y Fiel, 2005). Otra de las limitantes del test es su baja sensibilidad ya que solo permitiría detectar resistencia cuando la frecuencia de genes resistentes en una población excede el 25% y ya se observan fallas clínicas al tratamiento (Martin et al, 1989; Sangster, 2001). Sin embargo, es la técnica más barata y cuando es correctamente utilizada provee evidencias indirectas claras de la eficacia antihelmíntica (Mc Kenna, 2006).

MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio fue realizado entre agosto de 2007 y octubre de 2008. Los animales utilizados fueron menores de un año y medio de edad, dado que la respuesta inmune del huésped puede disminuir o anular la oviposición en gran parte de los géneros parasitarios luego del año de edad con un adecuado nivel nutricional.

Se seleccionaron 12 establecimientos debido a que cumplían con los siguientes requisitos: un mínimo de 50 animales menores de un año y medio de edad, que el recuento de huevos por gramo (hpg) fuera mínimo de 200 y no haber recibido antihelmínticos en las últimas seis semanas.

Los predios seleccionados están ubicados en la zona este del territorio uruguayo, corresponden a establecimientos de cría e invernada, en los departamentos de Cerro Largo, Lavalleja, Rocha y Maldonado. En ninguno de estos predios se sospechaba o presentaba antecedentes de resistencia a antiparasitarios.

Para la prueba de determinación de prevalencia fueron muestreados 25 establecimientos de los cuales 13 fueron desechados por no reunir los requisitos antes mencionados.

El método empleado para la detección de resistencia antihelmíntica utilizado es el Test de Reducción del Conteo de Huevos (T.R.C.H.) en materia fecal.

Es un método simple y efectivo que puede ser utilizado en rumiantes, equinos y porcinos, con todo tipo de antihelmínticos y con todas las especies de nematodos cuyos huevos sean eliminados por la materia fecal y pueda ser cuantificados.

El T.R.C.H. provee una estimación de la eficacia antihelmíntica ante infecciones naturales a través de la comparación de los conteos de huevo por gramo (HPG) de materia fecal entre animales antes y después del tratamiento antihelmíntico. En tanto que los conteos de hpg de un grupo control no desparasitado provee una medida de los cambios que puedan ocurrir durante ese periodo.

Cualquiera sea el método utilizado para la detección de resistencia antihelmíntica, la correcta anamnesis se impone como un elemento imprescindible para establecer la sospecha de resistencia. Es primordial la información acerca de categoría animal, manejo del pastoreo, plan sanitario, pero por sobre todo resulta fundamental el historial de desparasitaciones abarcando los últimos años, y donde se detalle minuciosamente la frecuencia de uso, los principios activos, nombre comercial y dosis utilizada. Debido a esto en cada establecimiento incluido en este trabajo se le realizó una encuesta al productor o veterinario responsable.

Metodología de trabajo de campo:

Primera jornada de campo: pre test evaluando la carga parasitaria la cual para comenzar el estudio requería fuera mínimo de 200 hpg, este consiste en un primer muestreo del lote total de animales (al menos 20 muestras individuales) para determinar la cantidad de huevos por gramo de materia fecal (hpg) y así comenzar el trabajo sobre estos animales. Se evalúa en el laboratorio y si la carga parasitaria es la suficiente se contacta al productor o a veterinario asesor para coordinar la segunda jornada de trabajo.

Segunda jornada de campo (formación de grupos): Se formaron 4-5 grupos de 15 animales cada uno, de manera aleatoria correspondiendo una droga por grupo y otro grupo sin tratamiento.

Las drogas que se utilizaron en los ensayos son Ivermectina 1% (Ivomec, Merial S.A.), Albendazole (Valbazen, Pfizer S.A. o Ricobendazole Ricoverm, König),

Levamisol (Levamisol, Rosenbusch S.A. o Levamisol La Buena Estrella) y Abamectina (Duotin, Merial S.A)

Se identificaron los animales en cada grupo por caravanas trazabilidad y pintura para ayuda de segundo muestreo. Se procedió a dosificar los animales pertenecientes a cada grupo con jeringas automática previamente calibrada por inyección subcutánea menos el grupo Valbazen que fue dosificado vía oral. Se les extrajo muestra de materia fecal para la determinación del hpg individual que conformara el hpg del día 0 (hpg 0). Las muestras fueron extraídas del recto en bolsas de polietileno perfectamente identificadas con el número del animal, se extrajo el aire y se anudo la misma en el punto más cercano a su contenido. Fueron transportadas al laboratorio refrigeradas (4 grados centígrados, nunca congeladas) lo mas rápido posible (menos 24 Hs). Terminado el trabajo los animales volvieron al predio de origen. Se dejo notificado el regreso en 13-15 días para la nueva extracción de muestra.

Tercera jornada campo: A los 14-18 días post-dosificación se volvió a retirar muestra de materia fecal para obtener el dato de hpg post-dosificación, con planilla de identificación de animales por grupo del mismo modo que se realizo en la segunda jornada de campo se tildo cada numero de caravana en la planilla para confirmar y se anoto cualquier modificación en observaciones. Se trasladan al laboratorio refrigeradas.

Primera jornada de laboratorio: al llegar las muestras se les realiza hpg para notificación de cargas.

La tecnica de HPG se basó en la utilización de la técnica de Mc Master modificada. Se vierten 57 ml de solución sobresaturada de cloruro de sodio en un vaso de precipitación. Se agregan 3g de materia fecal se agita hasta disolver totalmente, se pasa por colador se agita para permitir una buena homogenización de los huevos, se extrae el liquido del nivel medio con una pipeta y se carga la cámara de conteo que tiene 4 reticulos de 0,5cm cúbicos cada uno, con la precaución de que no se formen excesivas burbujas de aire. Se transfiere al microscopio para su lectura.

Se cuentan todos los huevos de helmintos Trichostrongylidos de los reticulos y se multiplican por el factor de dilución, este caso 40, lo que permite expresar el resultado en huevos por gramo de materia fecal (HPG). Cultivo día 0.

Segunda jornada de laboratorio: se determino el hpg de todas las muestras tomadas en la segunda jornada de campo y se realizaron cultivos en pool para cada uno de los 4 grupos experimentales. De modo de poder indicar en forma porcentual la participación de cada genero en la composición de la muestra.

Se anoto cada valor de hpg en planilla y se hizo el diagnostico de los géneros actuantes en base al coprocultivo por la técnica de Roberts O` Sullivan, para que los huevos desarrollen hasta L3 y se emplearon las claves de Niec para la identificación de las larvas. Se contaron al menos 100 larvas para obtener el porcentaje de cada género para cada grupo de tratamiento, incluido el grupo control no tratado.

Los datos obtenidos en cada HPG tanto de día 0 como de día 15 fueron volcados en una planilla de datos (Excel) ya creada que determino el porcentaje de reducción de cada droga en general y para cada grupo y en particular para cada género. Se tomo para tales efectos la media aritmética del hpg y la media geométrica, en caso de que los hpg dentro y entre grupos no tengan distribución normal.

RESULTADOS

Los siguientes resultados se obtienen a partir de los datos de los test de reducción de contaje de huevos fecales y de las encuestas realizadas a cada productor en su momento.

Del total de predios estudiados se estableció que un 8.3 % tiene resistencia a Levamisol correspondiendo a un predio del total (1/12), un 75% de los establecimientos presentó resistencia a ivermectina (9/12), un 8.3% resistencia a los bencimidazoles (1/12) y de 5 predios en los que fue probada la droga abamectina en 1 solo de ellos se detectó resistencia (tabla 1).

(Tabla 1). Porcentaje de establecimientos con resistencia

Establ	Dpto.	fecha	lev	ivm	bdz	aba
1	San José	oct-07	83	40	99	x
2	Rocha	jul-07	96	0	93	x
3	Lavalleja	oct-08	94	84	96	94
4	Rocha	jul-07	100	97	99	x
5	Cerro Largo	may-08	99	92	99	x
6	Lavalleja	ago-08	96	32	99	x
7	Cerro Largo	abr-08	99	93	100	100
8	Rocha	ago-07	100	65	100	100
9	Cerro Largo	may-08	98	58	87	97
10	Cerro Largo	abr-08	97	31	95	x
11	Cerro Largo	oct-08	100	26	99	88
12	Maldonado	oct-08	99	63	99	x
total	12	% establecimientos c/ R	8,3	75,0	8,3	20,0

lev: levamisol

ivm: ivermectina

bdz: bencimidazol

aba: abamectina

La eficacia a todas las drogas se comprobó en un 25% de los establecimientos (3/12), de los cuales ninguno utiliza como tratamiento contra garrapatas las lactonas macrocíclicas y dos de ellos tienen asesoramiento veterinario permanente.

En el 25% (3/12) de los establecimientos se detectó resistencia a 2 productos simultáneamente pero siempre involucrando a la ivermectina. De esta manera se verificó en un establecimiento resistencia a Ivermectina y Levamisol, en otro resistencia a Ivermectina y Bencimidazol y en otro a Ivermectina y abamectina.

Los datos de cada establecimiento se ven en la tabla 2.

Establecimiento N° 1: ubicado en el Dpto. de San José, ingresa animales, no realiza tratamiento contra garrapata y tiene asesoramiento veterinario. Presentó un 40 % de eficacia a ivermectina, un 83 % de eficacia a levamisol y 99 % a bencimidazoles.

Establecimiento N° 2: ubicado en el Dpto. de Rocha, no ingresa animales, no realiza tratamiento contra garrapata, tiene asesoramiento veterinario permanente. Presentó

un 96 % de eficacia al levamisol, 0 % de eficacia a ivermectina y un 93 % a bencimidazoles.

Establecimiento N° 3: ubicado en el Dpto. de Lavalleja, ingresa animales, no realiza tratamiento contra garrapata y tiene asesoramiento veterinario permanente. Presentó un 94 % de eficacia a levamisol, 84 % de eficacia a ivermectina, un 96 % de eficacia a bencimidazol y un 94 % a abamectina.

Establecimiento N° 4: ubicado en el Dpto. de Rocha, no ingresa animales, no realiza tratamiento contra garrapata y tiene asesoramiento veterinario permanente. Presento un 100 % eficacia a levamisol, 97 % de eficacia a ivermectina y un 99 % a bencimidazoles.

Establecimiento N° 5: ubicado en el Dpto. de Cerro Largo, no ingresa animales, no realiza tratamiento contra garrapata y no tiene asesoramiento permanente. Presentó un 99 % de eficacia a levamisol, un 92 % de eficacia a ivermectina y 99 % a bencimidazoles.

Establecimiento N°: 6: ubicado en el Dpto. de Lavalleja, ingresa animales, no realiza tratamiento contra garrapata y tiene asesoramiento veterinario permanente. Presentó un 96 % de eficacia a levamisol, un 32 % de eficacia a ivermectina y un 99 % a bencimidazoles.

Establecimiento N° 7: ubicado en el Dpto. de Cerro Largo, no ingresa animales, no realiza tratamiento contra garrapata y tiene asesoramiento veterinario permanente. Presentó un 99 % de eficacia a levamisol, 93 % de eficacia a ivermectina, 100 % de eficacia a bencimidazol y 100 % a abamectinas.

Establecimiento N° 8: ubicado en el Dpto. de Rocha, ingresa animales, no realiza tratamiento contra garrapata y no tiene asesoramiento veterinario. Presentó un 100 % de eficacia a levamisol, un 65 % de eficacia a ivermectina, 100 % de eficacia a bencimidazol y un 100 % a abamectinas.

Establecimiento N° 9: ubicado en el Dpto. de Cerro Largo, no ingresa animales, realiza tratamiento contra garrapata y no tiene asesoramiento veterinario permanente. Presentó un 98 % de eficacia a levamisol, un 58 % de eficacia a ivermectina, 87 % de eficacia a bencimidazol y 97 % a abamectinas.

Establecimiento N° 10: ubicado en el Dpto. de Cerro Largo, no ingresa animales, realiza tratamiento contra garrapatas y no tiene asesoramiento veterinario permanente. Presentó un 97 % de eficacia a levamisol, un 37 % de eficacia a ivermectina y un 95 % a bencimidazoles.

Establecimiento N° 11: ubicado en el Dpto. de Cerro Largo, ingresa animales, realiza tratamiento contra garrapatas y no tiene asesoramiento veterinario permanente. Presentó 100 % de eficacia a levamisol, 26 % de eficacia a ivermectina, 99 % de eficacia a bencimidazol y 88 % a abamectinas.

Establecimiento N° 12: ubicado en el Dpto. de Maldonado, no ingresa animales, realiza tratamiento contra garrapatas y tiene asesoramiento veterinario permanente.

Presentó un 99 % de eficacia a levamisol, un 63 % de eficacia a ivermectina y un 99 % a bencimidazoles.

(Tabla 2). Datos de establecimientos

Establ.	Dpto.	rubro	ingreso	tratam garrap	asesoram	mixta
1	San José	recría	x		p	
2	Rocha	Ciclo compl.			p	x
3	Lavalleja	recría	x		p	x
4	Rocha	Ciclo compl.			p	x
5	Cerro Largo	Ciclo compl.		x no lactona	r	x
6	Lavalleja	cría / recría	x		p	x
7	Cerro Largo	Ciclo compl.			p	x
8	Rocha	cría / recría	x		r	x
9	Cerro Largo	Ciclo compl.		x	r	x
10	Cerro Largo	Ciclo compl.		x	r	x
11	Cerro Largo	Ciclo compl.	x	x	r	x
12	Maldonado	cría		x	p	x

Con respecto a la ivermectina (IVM) de los 9 establecimientos con resistencia a esta droga, 8 (88.8%) ingresaban animales o trataban con lactonas contra la garrapata común del ganado *Boophilus microplus*. Los 4 establecimientos que tratan con lactonas contra garrapata presentan algún grado de resistencia a Ivermectina. En los 5 predios en que se verifica ingreso de animales tienen algún grado de resistencia a esta droga (tabla 3).

(Tabla 3) Predios con algún grado de resistencia a ivermectina destacando tratamiento contra garrapata e ingreso de animales.

Ivermectina								
Establ	Dpto	ingreso	lev	ivm	bdz	aba	tratam garrap	asesoram
2	Rocha		96	0	93	x		p
11	Cerro Largo	x	100	26	99	88	x	r
10	Cerro Largo		97	31	95	x	x	r
6	Lavalleja	x	96	32	99	x		p
1	San José	x	83	40	99	x		p
9	Cerro Largo		98	58	87	97	x	r
12	Maldonado		99	63	99	x	x	p
8	Rocha	x	100	65	100	100		r
3	Lavalleja	x	94	84	96	94		p
5	Cerro Largo		99	92	99	x	x no lactona	r
7	Cerro Largo		99	93	100	100		p
4	Rocha		100	97	99	x		p

Es de destacar que solo en el establecimiento N° 5 ubicado en el departamento de Cerro Largo presenta garrapatas, no trata con lactonas macrocíclicas y no presentó resistencia a Ivermectina. El establecimiento N° 2, que no ingresa animales ni trata con lactonas contra garrapata tiene resistencia, aunque la frecuencia de tratamientos frente a nematodos gastrointestinales es mayor de 6 veces al año y usa compuestos genéricos.

La distribución de los géneros parasitarios que presentan algún grado de resistencia a ivermectina en estos establecimientos son *Cooperia* spp, *Trichostrongylus* spp, *Haemonchus* spp y *Ostertagia* spp. (Tabla 4).

(Tabla 4). Porcentajes de reducción por género parasitario de los cultivos de día + 15 de grupo tratado con ivermectina.

Establ.N°	IVM				
	Haem	Trich	Ost	Coop	Oesoph
1	100	63,5	100	0	
2	0	0	50,5	0	100
3	98,2	100	100	27,4	94,4
4	100	100	97,7	84,2	100
5	100	96,1	85,8	11,5	99,8
6	100	100	36,6	0	100
7	98,6	100	95,9	25	100
8		78,8	93	0	
9	0	65,3	100	30,6	100
10	71	95,8	0	0	100
11	0	100	65,2	0	100
12	90,3	100	48,7	0	100

Haem: *Haemonchus*

Trich: *Trichostrongylus*

Ost: *Ostertagia*

Coop: *Cooperia*

Oesoph: *Oesophagostomum*

En todos los predios con algún grado de resistencia a Ivermectina se detectó el género *Cooperia* spp. Pero además en 4 de ellos se sumó el género *Trichostrongylus* spp, en 5 el género *Haemonchus* spp y en 5 también *Ostertagia* spp

En 8 predios se detectó resistencia a la ivermectina de más de un género parasitario. En un solo predio (N° 3 en Lavalleja) aparece *Cooperia* spp como único género involucrado, mientras que en 3 predios aparecen 2 géneros (los números 1 de San José, 6 de Lavalleja y 8 de Rocha), en 4 predios 3 géneros (los números 9, 10 y 11 de Cerro largo, y 12 de Maldonado) y en 1 con 4 géneros resistentes (el número 2 de Rocha) (tabla 4).

(Tabla 5). Porcentaje de reducción por género parasitario en los establecimientos con algún grado de resistencia a Ivermectina

Ivermectina	
Establ 3	% red
Haem	98,2
Trichos	100,0
Ostert	100,0
Coop	27,4
Oesoph	94,4

Ivermectina					
Establ 1	% red	Establ 6	% red	Establ 8	% red
Haem	100,0	Haem	100,0	Haem	
Trich	63,5	Trich	100,0	Trich	78,8
Ost	100,0	Ost	36,6	Ost	93,0
Coop	0,0	Coop	0,0	Coop	0,0
Oesoph		Oesoph	100,0	Oesoph	

Ivermectina							
Establ 9	% red	Establ 10	% red	Establ 11	% red	Establ 12	% red
Haem	0,0	Haem	71,0	Haem	0,0	Haem	90,3
Trich	65,3	Trich	95,8	Trich	100,0	Trich	100,0
Ost	100,0	Ost	0,0	Ost	65,2	Ost	48,7
Coop	30,6	Coop	0,0	Coop	0,0	Coop	0,0
Oesoph	100,0	Oesoph	100,0	Oesoph	100,0	Oesoph	100,0

Ivermectina	
Establ 2	% red
Haem	0,0
Trich	0,0
Ost	50,5
Coop	0,0
Oesoph	100,0

Haem: *Haemonchus*

Trich: *Trichostrongylus*

Ost: *Ostertagia*

Coop: *Cooperia*

Oesoph: *Oesophagostomum*

En el establecimiento N° 1 de San José se verificó resistencia a levamisol (tabla 6), de este establecimiento ya contábamos con antecedentes de resistencia a ivermectinas, estudio realizado por Salles en el año 2004.

En nuestro test de reducción de contaje de huevo además de presentar resistencia a IVM se obtuvo datos de resistencia de *Ostertagia* a levamisol y de *Cooperia* a moxidectin.

(Tabla 6) .Porcentaje de reducción en Cultivos de día + 15 de grupo tratado con levamisol.

N°	LEV				
	Haem	Trich	Ost	Coop	Oesoph
1	100	100	0	100	
2	100	100	99,6	100	100
3	93,6	94,6	90,2	98,9	96,3
4	100	100	100	100	100
5	100	99,5	99,9	100	100
6	100	100	91,2	100	100
7	99,6	99,7	99,5	99,8	92,1
8		100	100	100	
9	100	99,6	99,3	100	100
10	100	100	86,1	100	100
11	100	100	100	100	100
12	100	99,4	99,5	100	100

Haem: *Haemonchus*

Trich: *Trichostrongylus*

Ost: *Ostertagia*

Coop: *Cooperia*

Oesoph: *Oesophagostomum*

En el caso de resistencia a bencimidazoles (tabla 7) el género parasitario resistente fue *Trichostrongylus* en un establecimiento en que pastorean conjuntamente vacunos y ovinos.

(Tabla 7) Cultivos de día + 15 de grupo tratado con bencimidazol.

N°	BDZ				
	Haem	Trich	Ost	Coop	Oesoph
1	100	86,8	97,7	98,6	
2	100	99,8	99,7	100	100
3	99,9	99,5	98	100	100
4	100	99,5	100	100	100
5	100	97,5	98,5	98,8	99,9
6	99,9	98,8	98,7	99,2	100
7	100	100	100	100	100
8		100	100	100	
9	100	94,1	100	95,6	98,5
10	96,3	96,7	51	97	100
11	99,9	100	100	100	100
12	100	100	100	100	100

Haem: *Haemonchus*

Trich: *Trichostrongylus*

Ost: *Ostertagia*

Coop: *Cooperia*

Oesoph: *Oesophagostomum*

En el caso que se encontró resistencia frente a abamectina (tabla 8) fue del género *Cooperia*, este establecimiento (Nº 11 de Cerro largo) se caracterizó por reunir los tres puntos que destacábamos en las encuestas, a saber, ingreso de animales de otros predios, tratamiento contra garrapatas con lactonas macrocíclicas y ausencia de asesoramiento veterinario, presentando también resistencia ivermectina.

(Tabla 8) Cultivos de día + 15 de grupo tratado con abamectina

Nº	ABA				
	Haem	Trich	Ost	Coop	Oesoph
1					
2					
3	99,1	100	100	72,7	100
4					
5					
6					
7	100	100	100	100	100
8		100	100	100	
9	75,2	99,1	100	93,5	100
10					
11	97,8	100	100	80,2	100
12					

Haem: *Haemonchus*

Trich: *Trichostrongylus*

Ost: *Ostertagia*

Coop: *Cooperia*

Oesoph: *Oesophagostomum*

En los 5 predios que según los encuestados realizan una explotación abierta con compra de animales, encontramos resistencia a ivermectina. De ellos, el establecimiento Nº 9 en Cerro Largo también presenta resistencia a albendazole y el establecimiento Nº 1 de San José también a levamisol.

Los restantes 4 establecimientos con resistencia a ivermectina si bien son explotaciones cerradas, 3 de ellos utilizan lactonas para combatir la garrapata y el otro utiliza ivermectina genérica como tratamiento contra nematodos gastrointestinales. Utilizando la fórmula de Chi cuadrado la relación ingreso de animales - resistencia a Ivermectina dio 0.091, que si bien no es significativamente diferente sí indica cierta tendencia.

Sobre los predios que efectúan tratamiento contra garrapata los resultados arrojan que 4 establecimientos que efectúan tratamiento con lactonas presentan algún grado de resistencia a ivermectina (tabla 3).

Un predio que tiene garrapatas pero efectúa el tratamiento bajo forma de baño de inmersión no presentó resistencia a ivermectina.

Cinco de los predios en que los resultados dieron resistencia a ivermectina no tienen garrapata. En este sentido se obtuvo estadísticamente un índice de 0.157 para la relación tratamiento con lactonas contra garrapatas – resistencia a ivermectina, lo que tampoco indica diferencia significativa.

Del total de predios 7 son los establecimientos que cuentan con asesoramiento veterinario permanente.

El 71 % de los establecimientos que son asesorados presentaron resistencia a alguna droga (5 de 7), entre los cuales el 14 % presenta resistencia a dos drogas (1 de 7). El 29 % (2 de 7) presenta una eficacia mayor del 95 % a todas las drogas. Para el caso de los establecimientos que no cuentan con veterinario asesor el porcentaje de los que presentan resistencia fue de un 80 % (4 de 5) en donde el 40 % resultó con resistencia a dos drogas (2 de 5). En el 20 % de los establecimientos sin asesoramiento (1 de 5) se registró eficacia a todas las drogas.

DISCUSIÓN

Existen varios factores que favorecen el desarrollo de resistencia antihelmíntica, en los que se involucran factores genéticos, biológicos y de manejo.

Dentro de los factores de manejo las medidas de control sobre parásitos gastrointestinales se han basado casi exclusivamente en el uso de tratamientos químicos. Dentro de estos tratamientos las avermectinas como la ivermectina ha sido usada en forma masiva durante mucho tiempo y con una frecuencia aún mayor, debido en parte a que son altamente eficaces contra distintos estadios evolutivos del parásito y a que existen en el mercado ivermectinas genéricas con un muy bajo precio que impulsa su demanda. Sumado a su efectividad y practicidad, las lactonas macrocíclicas son endectocidas y por lo tanto también muy utilizadas frente a parásitos externos.

Era de esperar que los resultados del test de reducción de contaje de huevos mostraran una baja eficacia para el principio activo de la ivermectina, si bien en casos o establecimientos en particular se puede observar también frente a otros grupos químicos, ivermectina aparece en un 75 % de los establecimientos.

Son nueve los establecimientos que constituyen este 75 %, de los cuales ocho muestran sin lugar a dudas una clara resistencia a ivermectina, con rangos de eficacia de 0 % a 65 %.

En el establecimiento N 3 correspondiente al Dpto. de Lavalleja (tabla 9) tenemos un 83 % de eficacia a ivermectina y podríamos decir también a grandes rasgos que existe resistencia, pero, si evaluamos los hpg de día 0 y día 15 vemos que hubo reducción en el contaje de huevos con un promedio de 363 hpg y 48 hpg respectivamente y que en el grupo control los promedios se mantuvieron. Además cuando evaluamos la media geométrica obtenemos un 95 % de eficacia frente a ivermectina, por lo tanto aquí no podemos afirmar la presencia de resistencia pero si da lugar a sospecha. Tendríamos que evaluar nuevamente este establecimiento con un nuevo TRCH valorando los datos anamnésicos y teniendo en cuenta historial de desparasitaciones, es un establecimiento que ingresa animales y no realiza tratamiento con lactonas macrocíclicas contra garrapata, es muy probable que si este establecimiento continúa con el uso de ivermectina la resistencia se extienda y el principio activo tienda a ser ineficaz.

(Tabla 9). Establecimiento numero 3, hpg día 0 y día 15 con sus respectivas medias aritméticas y geométricas

grupo 5		IVM		hpg +		
Nº	hpg (0)	hpg + 1	otro	hpg (15)	1	otro
1862	240	241	x	40	41	
1884	280	281	M	160	161	
1889	360	361		0	1	x
1898	240	241	x	0	1	
1906	400	401		80	81	
1909	1200	1201		120	121	
1945	560	561	x	200	201	x
1949	680	681	M	40	41	
1969	200	201		40	41	
1980	280	281		0	1	
6110	360	361		40	41	
6117	120	121	x	0	1	xx
6129	200	201		0	1	x
6147	40	41	x M	0	1	x
6150	280	281	x	0	1	
prom	363			48		
MG		284			10	
cultivo (0)		%		cultivo (18)		%
Haem	27			Haem	3	95
Trichos	11			Trichos	0	84
Ostert	22			Ostert	0	resistente
Coop	27			Coop	92	
Oesoph	13			Oesoph	5	

Haem: *Haemonchus*

Trich: *Trichostrongylus*

Ost: *Ostertagia*

Coop: *Cooperia*

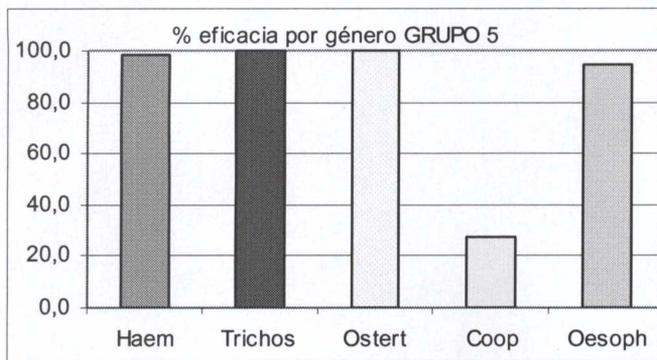
Oesoph: *Oesophagostomum*

Aunque se realice nuevamente el estudio, con este tipo de test, solo podremos obtener una estimación de la eficacia antihelmíntica debido a su baja sensibilidad que impide identificar el problema en etapas iniciales ya que depende de la postura de huevos que no siempre guarda relación con la carga parasitaria.

Aun con su baja sensibilidad es el método más adaptado a condiciones de campo y la realización de hpg en forma periódica o post dosificación es una buena medida para detectar el problema lo más temprano posible.

El género que se identifica como resistente en este establecimiento es *Cooperia* spp con un 27,4 % de reducción en un total de 92 larvas contadas (grafico 1).

(Grafico 1). Porcentaje de eficacia por género parasitario a ivermectina.



Haem: *Haemonchus*

Trichos: *Trichostrongylus*

Ostert: *Ostertagia*

Coop: *Cooperia*

Oesoph: *Oesophagostomum*

De los establecimientos con resistencia a ivermectina, el N° 1 correspondiente al departamento de San José y N° 8 de Rocha se identifican los géneros *Cooperia* spp y *Trichostrongylus* spp.

En el establecimiento N° 6 ubicado en Lavalleya es *Cooperia* spp y *Ostertagia* spp.

En cuatro establecimientos los géneros resistentes son tres. En el establecimiento N° 9 ubicado en el departamento de Cerro Largo aparecen *Cooperia* spp, *Haemonchus* spp y *Trichostrongylus* spp como resistentes. También en este departamento pero en los establecimientos N° 10 y 11, los géneros involucrados son *Cooperia* spp, *Haemonchus* spp y *Ostertagia* spp. En el N° 12 de Lavalleya se identifican los mismos géneros.

En un establecimiento ubicado en el departamento de Rocha fueron cuatro los géneros involucrados, *Cooperia* spp, *Haemonchus* spp, *Trichostrongylus* spp y *Ostertagia* spp (ver Tabla 5 en la hoja 28).

Como podemos ver el género *Cooperia* spp aparece con bajo porcentaje de reducción en todos los establecimientos con resistencia a ivermectina. Es sabido que es el parásito limitante para esta droga y por lo tanto era de esperar baja eficacia para dicho principio activo, aunque en nuestro estudio aparece también baja eficacia frente a otros géneros, incluso para más de un género en un mismo predio.

En el establecimiento N° 1 ubicado en el departamento de San José no solo detectamos resistencia frente a ivermectina sino que también levamisol y moxidectin manifestaron baja eficacia.

En este establecimiento en el año 2003 fue realizado un test de eficacia que fue presentado en Buiatría del año siguiente (Salles y col, 2003).

En este trabajo, se obtuvieron resultados de un 10 % de eficacia para ivermectina, un 94 % para levamisol, un 67 % para moxidectin y un 99 % para ricobendazol. El género parasitario comprometido fue *Cooperia* spp tanto para ivermectina como para moxidectin.

En nuestro estudio, realizado en octubre de 2007, obtuvimos porcentajes de eficacia de 40 % para ivermectina, para levamisol de un 88 % (Tabla 10) y 99 % para bencimidazol.

(Tabla 10). Establecimiento número 1, hpg día 0 y día 15 con sus respectivas medias aritméticas y geométricas y porcentajes de reducción.

grupo 4				LEV		
Nº	hpg (0)	hpg + 1	otro	hpg (15)	hpg + 1	otro
521	40	41		0	1	
2241	160	161		80	81	
2942	520	521		0	1	
4814	40	41		120	121	
4824	800	801		0	1	
6230	440	441		0	1	
7327	640	641		40	41	
7372	40	41		40	41	
8569	280	281		40	41	
8642	160	161		40	41	
8717	40	41		120	121	
prom	287			44		
MG		165			14	
cultivo (0)	%			cultivo (10)	%	% red
Haem	27			Haem	0	93
Trich	47			Trich	0	88
Ost	5			Ost	100	baja
Coop	21			Coop	0	eficacia
Oesoph	0			Oesoph	0	

% red: porcentaje de reducción.

MG: media geométrica.

Haem: *Haemonchus*

Trich: *Trichostrongylus*

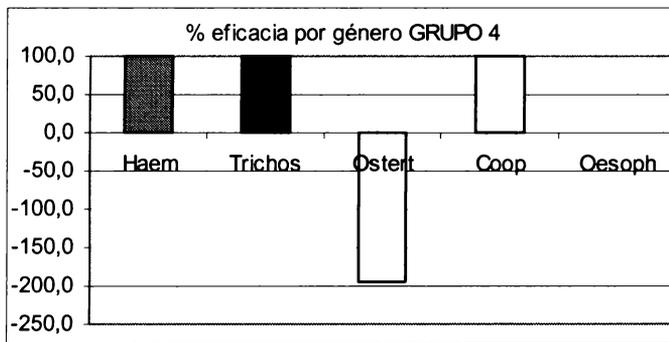
Ost: *Ostertagia*

Coop: *Cooperia*

Oesoph: *Oesophagostomum*

Con respecto a los géneros parasitarios tenemos que en el grupo tratado con ivermectina *Cooperia* spp y *Trichostrongylus* spp aparecen como géneros resistentes, para el grupo tratado con moxidectin lo fueron *Cooperia* spp, *Haemonchus* spp y *Ostertagia* spp, y para el grupo tratado con levamisol aparece un 0 % de reducción para *Ostertagia* (Grafico 2).

(Grafico 2). Porcentaje de eficacia por género parasitario a levamisol.



Haem: *Haemonchus*

Trich: *Trichostrongylus*

Ost: *Ostertagia*

Coop: *Cooperia*

Oesoph: *Oesophagostomun*

De los datos anamnésicos de este establecimiento se desprende que luego de realizado el estudio en el año 2003, se comenzó a utilizar levamisol y moxidectin alternados durante 3 años. Esto explicaría en parte nuestros resultados, a su vez tenemos que evaluando el trabajo anterior ya habría indicios de baja eficacia de moxidectin sobre *Cooperia* spp.

Un punto importante a considerar es el porcentaje de reducción que aparece en el grupo tratado con levamisol frente al género *Ostertagia* spp. Si bien el levamisol presenta sobre *Ostertagia ostertagi* una menor eficacia comparado con otros principios activos, algunos autores han descrito que la eficacia para L3 y 4 es de 29-37 %, sobre L5 y adultos es 65-95 % y para larva inhibida es de 5-28 %.

Según lo antes mencionado y considerando que tenemos poca efectividad de levamisol frente a *Ostertagia*, y que en el cultivo se identifica el 100 % de larvas con un hpg de 44 para el día 15 correspondientes a este genero, podemos decir que si bien el recuento total larvario es poco se debe sospechar resistencia. Lo que constituye un problema debido a que es uno de los géneros de mayor patogenicidad.

Con respecto a la Abamectina, se ha demostrado ya por otros autores que puede encontrarse eficacia de este principio activo cuando hay resistencia a Ivermectina. En este estudio la droga solo fue probada en cinco establecimientos puesto que en la mayoría el veterinario no quiso emplearla por que estábamos tratando animales menores de 1 año. En uno de los cinco establecimientos encontramos un porcentaje de reducción menor a 95% (88%). En este caso el porcentaje de reducción utilizando la media geométrica fue de 98%. Esto está debido a que un animal alcanzó los 320 hpg al día 15, lo que aumenta el promedio de los hpg (Tabla 11).

(Tabla 11). Establecimiento numero 11. Porcentaje de eficacia para Abamectina, hpg día 0 y día 15 con sus respectivas medias aritméticas y geométricas.

grupo 5				ABA		
Nº	hpg (0)	hpg + 1	otro	hpg (10)	hpg + 1	otro
1602	120	121		0	1	M
1652	390	391		40	41	M
1658	210	211				
1660	90	91		120	121	
1664	450	451				
1683	420	421		0	1	M
1687	150	151				
1704	420	421		0	1	
1713	60	61				
1727	390	391		320	321	
1744	60	61				
1786	270	271		0	1	
4508	360	361		80	81	x
4523	120	121		80	81	
4545	300	301		0	1	M
prom	254			64		
MG		207			10	
						% red
cultivo (0)	%			cultivo (10)	Nº	98
Haem	20			Haem	2	88
Trich	15			Trich	0	baja
Ost	47			Ost	0	eficacia
Coop	13			Coop	17	
Oesoph	5			Oesoph	0	

Haem: *Haemonchus*

Trich: *Trichostrongylus*

Ost: *Ostertagia*

Coop: *Cooperia*

Oesoph: *Oesophagostomum*

De la encuesta realizada resaltamos tres características de manejo, que a nuestro entender podrían incidir en los resultados. Dentro de ellas están el ingreso de animales, tratamiento con lactonas macrocíclicas contra garrapata y asesoramiento veterinario permanente (Tabla 12).

(Tabla 12). Ingreso de datos para el análisis estadístico de la relación “resistencia vs. tratamiento contra garrapata”, “resistencia vs. ingreso de animales”, “resistencia vs. asesoramiento veterinario”

Establecimiento	Ingreso	Trat garrapata	Asesoramiento	R Iver	R Lev	R BDZ	R Aba
6	1	0	0	1	0	0	
8	1	0	0	1	0	0	0
9	0	1	0	1	0	1	0
10	0	1	0	1	0	0	
11	1	1	0	1	0	0	1
2	0	0	1	1	0	0	
4	0	0	1	0	0	0	
5	0	0	1	0	0	0	
7	0	0	1	0	0	0	0
1	1	0	1	1	1	0	
3	1	0	1	1	0	0	0
12	0	1	1	1	0	0	
	5	4	7	9	1	1	1

1= si
0= no

El ingreso de animales desde otro predio podría establecer rápidamente la resistencia a ivermectina. En este sentido, la prueba estadística realizada no da diferencia significativa ($p < 0.091$), aunque sí una tendencia a confirmar estos datos (Tabla 13).

(Tabla 13) Relación estadística entre “resistencia a Ivermectina e ingreso de animales”

Ingreso			
	Si	No	T
RI	5	4	9
NoRI	0	3	3
T	5	7	12
	Si	No	T
RI	3,75	5,25	9
T	5	7	12
0,091			

Con respecto al asesoramiento veterinario los resultados indican que no guarda relación la presencia de asesoramiento técnico con la no aparición de resistencia en el establecimiento ($p < 0.735$) (Tabla 14).

(Tabla 14) Relación estadística entre “resistencia a Ivermectina y asesoramiento veterinario”

asesoramiento			
	Si	No	T
R	5	4	9
NoR	2	1	3
T	7	5	12
	Si	No	T
R	5,25	3,75	9
NoR	1,75	1,25	3
T	7	5	12
0,735			

Dentro de los predios asesorados ninguno realiza técnicas de laboratorio (hpg, TRCH) y lo mismo ocurre en los establecimientos no asesorados. Por lo tanto podemos deducir que al no basarse en técnicas de laboratorio se está tratando a los animales a ciegas sin conocer la eficacia del producto utilizado.

Es de destacar que cuando hablamos de asesoramiento permanente es porque el Veterinario toma las decisiones sobre la sanidad de los rodeos.

Sobre los tratamientos contra garrapata, de la encuesta se desprende que los que utilizan lactonas macrocíclicas presentan resistencia a ivermectina.

No podemos asegurar que la aparición se deba solo a este factor, pero sin duda que induce una mayor presión química a favor de la aparición resistencia. Esto se ve reflejado en el resultado estadístico que si bien no arrojó una asociación directa al menos marca una tendencia, siendo $p < 0.157$ (Tabla 15).

(Tabla 15) Relación estadística entre “resistencia a Ivermectina y tratamiento con lactonas contra garrapata”

garrapata			
	Si	No	T
RI	4	5	9
NoRI	0	3	3
T	4	8	12
	Si	No	T
RI	3	6	9
NoRI	1	2	3
T	4	8	12
0,157			

Considerando también la mayor residualidad del producto utilizado como garrapaticida lo que también estaría favoreciendo la resistencia.

En los predios con algún grado de resistencia a ivermectina pero que no utilizan lactonas macrocíclicas como tratamiento garrapaticida, o bien ingresan animales, o bien utilizan genéricos con alta frecuencia.

CONCLUSIONES

La resistencia a Ivermectina está bien establecida y parece ser extendida. De los 12 establecimientos muestreados solo en uno se había hecho anteriormente un test de resistencia y se había demostrado la resistencia a esta droga (Salles, 1994). En los otros predios la droga se usaba y no se sospechaba de baja eficacia, pero en nuestro estudio un 75 % de estos predios presentan o tienen algún grado de resistencia. La Ivermectina es un endectocida ampliamente empleado en vacunos, especialmente desde que la droga original ha perdido su patente y las drogas “copia” -o genéricas como comúnmente se las llama- han ganado mercado. Desde la aparición de los productos de larga acción, de mayor concentración y de formulaciones tixotrópicas (que aumentan la persistencia) la Ivermectina se ha ganado un lugar en la lucha contra la garrapata *B. microplus*. Sin embargo estas formulaciones han demostrado tener perfiles cinéticos diferentes a la droga original (Lifschitz, 2004) y la diferencia enorme entre los precios en el mostrador así lo demuestran. Otros antihelmínticos con menor profundidad de acción y menor poder residual (Levamisol) que presionan mucho menos para resistencia, se han usado con menor frecuencia. También los productores tienen una especial aversión al uso de productos formulados para su administración oral, como el Albendazole, que sin embargo se han demostrado con altas eficacias. Todo esto ha llevado a una muy alta presión de selección para las lactonas macrocíclicas, especialmente la Ivermectina y la Doramectina –esta última usada básicamente por nuestros productores como preventivo de miasis o bichera-. No tanto para la Moxidectina, que a pesar de ofrecer una eficacia general alta cuando hay resistencia a Ivermectina ha demostrado eficacias comprometidas frente a *Cooperia* spp, como lo hemos comprobado en un establecimiento en el presente trabajo. La presión de selección se acentúa sin dudas con la alta frecuencia de dosificaciones.

Podemos concluir entonces que existe una menor eficacia para ivermectina que para los otros fármacos estudiados; y que existe una tendencia positiva entre la aparición de resistencia frente ivermectina y la alta frecuencia en el uso de lactonas como tratamiento para la garrapata común del ganado bovino.

Existe también una relación entre el ingreso de animales al predio y la baja eficacia frente a ivermectina, tendiente a la aparición de resistencia.

No pudimos establecer una relación entre resistencia y el asesoramiento veterinario permanente ya que de 9 predios con resistencia 5 presentan asesoramiento permanente.

Dado que nuestro “n” es muy chico no podemos concluir estadísticamente que exista una asociación positiva entre los factores antes mencionados, pero sí podemos destacar la fuerte tendencia en que se relacionan.

Queremos destacar un predio en particular, afirmando lo dicho anteriormente, en el que no hay ingreso de animales y no utiliza lactonas macrocíclicas contra garrapata pero que utiliza ivermectina genérica con alta frecuencia, existe resistencia a ivermectina.

Como era de esperar el género predominante en la aparición de resistencia a ivermectina fue *Cooperia* spp, debido a que es el género limitante para este principio activo. Aunque también lo son los géneros, *Haemonchus* spp y *Trichostongylus* spp. Es de destacar la aparición de *Ostertagia* spp resistente a Ivermectina, porque es el género de mayor patogenicidad y porque esta droga es de elección en animales de sobreaño con ostertagiasis de tipo II sobre fines de verano – otoño.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Anziani, O S; Guglielmone, A A; Zimmermann, G; Vázquez, R; Suárez, V R (2001)**. Avermectin resistance to *Cooperia pectinata* in cattle in Argentina. *Veterinary Record* 149: 58-59.
2. **Anziani, O S; Suarez, V R; Guglielmone, A A; Wanker, O; Grande, H; Coles, G (2004)**. Resistance to benzimidazole and avermectin anthelmintics in cattle nematodes in Argentina. *Veterinary Parasitology* 122: 303-306.
3. **Anziani, O S; Fiel, C A (2004)**. Estado actual de resistencia antihelmíntica (nematodos gastrointestinales) en bovinos de la Argentina. *Veterinaria Argentina* 21:122-123.
4. **Anziani, O S; Fiel, C A (2005)**. Resistencia a los antiparasitarios internos en la Argentina. En: *FAO Producción y Sanidad Animal* pp.: 40 – 49.
5. **Armour, J (1974)** Parasitic gastroenteritis in cattle *Veterinary Record*, 95: 391-395.
6. **Brown, H; et al (1961)**. Antiparasitic drugs (2-4- Thizolyl)- benzimidazole, a new anthelmintic. *Journal of the American Chemical Society* 83: 1764-1765.
7. **Campbell, W (1990)**. Benzimidazoles veterinary use. *Parasitology Today* 6:130-133.
8. **Caracostangolo, J; Castaño, R; Cutulle, Ch; Cetrá, B; Lamberti, R; Olaechea, F; Ruiz, M; Schapiro, J; Martinez, M; Balbiani, G; Castro, M (2005)**. Evaluación de la resistencia a los antihelmínticos en rumiantes en Argentina. En *FAO Resistencia a los antiparasitarios internos en la Argentina* pp.: 7-34.
9. **Claerebout, E; Smith, W D; Pettit, D; Gedhof, P; Raes, S; Geurden, T; Vercruyse, J (2005)**. Protection studies with a globin-enriched protein fraction of *Ostertagia ostertagi*. *Veterinary Parasitology* 128: 299-307.
10. **Coles, G C; Borgsteede, F H; Geerst, S; Klei, T R y Taylor, M A (1992)**. World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (WAAVP) methods for the detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance. *Veterinary Parasitology* 44:35-44.
11. **Coles, G C; Watson, C L; Anziani, O S (2001)**. Ivermectin resistance *Cooperia* in cattle. *Veterinary Record* 148: 283-284.
12. **Chabala, J (1980)**. Ivermectin a new broad- spectrum antiparasitic agent. *Journal of Medical Chemistry* 23:1134-1136.

13. **Donald, AD (1973).** Bionomic of the free living stage of gastrointestinal nematodes of sheep in relation to epidemiology. Proceeding of Parasitological Congress 19: 105-119.
14. **Entrocasso, C (2005).** Aspectos de manejo que limitan el desarrollo de resistencia a las drogas. En FAO Resistencia a los antiparasitarios internos en la Argentina pp.: 50-52.
15. **Familton, A S; Mason, P; Coles, G C (2001).** Anthelmintic resistant *Cooperia* species in cattle. Veterinary Record 149: 719-720.
16. **FAO (2003).** Resistencia a los antiparasitarios. estado actual con énfasis en america Latina. Roma, FAO, 59 p. (Estudio FAO. Produccion y Sanidad Animal; 157).
17. **Fiel, C A; Saumell, C A; Steffan, P E; Rodríguez, E M (2001).** Resistance *Cooperia* to ivermectin tratments in grazing cattle of the sumid Pampa, Argentina. Veterinary Parasitology 97:211-217.
18. **Geary, T G; Thompson, D P y Klein, R D (1999).** Mechanism based screening: discovery of the generation of the anthelmintic depends upon more basic research. International Journal for Parasitology 29: 105-112.
19. **Geldhof, P; Whitton, C; Gregory, W F; Blaxter, M; Knox, D P (2005).** Characterisation of the two most abundant genes in the *Haemonchus contortus* expressed sequence tag dataset. International Journal for Parasitology 35: 513-522.
20. **Jackson, P B; Townsed, K G; Pyke, C; Lance, D M (1995).** Isolation of oxfendazole resistant *Cooperia oncophora* in cattle. New Zeland Veterinary Journal 35:187- 189.
21. **Kunz, S E; Kemp, D H (1994).** Insecticides and acaricides: resistance and enviromental impact. Revue Scientifique et Technique13: 1249-1286.
22. **Lacey, E (1990).** Mode of action of bencimidazoles. Parasitology Today 6:112-115.
23. **Lehane, L (1981).** Dung pats an cattle Worms. Rural Research CSIRO Quarterly 112: 30-31.
24. **Levine, N D (1963).** Weather, climate and bionomics of ruminants nematode larvae. Advances in Veterinary Science and Comparative Medicine 8:215-261.
25. **Lifschitz, A; Sallovitz, J; Imperiale, F; PIS, A; Jauragui Lorda, J; Lanusse, C (2004).** Parmacokinetic evaluation of four ivermectin generic formulations in calves. Veterinary Parasitology 119: 247-257.

26. **Lorenzelli, E; Macchi, I (2004).** Diagnóstico de resistencia antihelmíntica en bovinos en el Uruguay. Jornadas de resistencia antihelmíntica en bovinos, Comunicación personal, Centro Medico Veterinario de Durazno, Uruguay.
27. **Martin, P J; Le Sambre, L F y Claxton, J H (1981).** The impact of refugio on the development of thiabendazole resistance in *Haemonchus contortus*. International Journal for Parasitology 11: 35-41.
28. **Martin, P J; Anderson, N y Jarrett, R G (1989).** Detecting benzimidazole resistance with faecal egg count reduction test and in vitro assays. Australian Veterinary Journal 66:236-240.
29. **Mc Kenna, P B (1996).** Potential limitation of the undifferentiated faecal egg count reduction test for the detection of anthelmintic resistance in sheep. New Zealand Veterinary Journal 44:73-75.
30. **Mc Kenna, P B (2006).** A comparison of faecal egg count reduction test procedures. New Zeland Veterinary Joururnal 54 (4): 202-203.
31. **Paiva, F; Sato, M O; Acuña, A H; Jensen, J R; Bressan, M C (2001).** Resistencia a ivermectina constatadas en *Haemonchus placei* y *Cooperia punctata* en bovinos. A Hora Veterinaria, Brasil 20: 29-32.
32. **Papadopoulus, E; Himonas, C y Coles, G C (2001).** Drought and flock isolation may enhance the development of anthelmintic resistance in nematodes. Veterinary Parasitology 97: 253-259.
33. **Pinheiro, A C y Echevarria, F A (1990).** Susceptibilidade de *Haemonchus* spp. en bovinos ao tratamento anti-helmíntico con albendazole y oxfendazole. Pesquisa Veterinaria Brasil 10: 58-59.
34. **Prichard, R K (1980).** The problem of anthelmintic resistance in nematodes. Australian Veterinary Journal 56: 239-251.
35. **Romero, J; Boero, C; Vázquez, R; Aristizabal, M T; Baldo, A (1998).** Estudio de la resistencia a antihelmínticos en majadas de la mesopotámica Argentina. Revista Medicina Veterinaria 70: 342-346.
36. **Rose, J H (1962).** Further observation on the free living stages *Ostertagia ostertagi* in cattle. Jour of Comparative Pathology 72: 11-18.
37. **Salles, J; Rodriguez, M; Cardozo, N; Rizzo, E; Cardozo, H (2004).** Resistencia antihelmíntica en vacunos en Uruguay: primera comunicación. Jornadas Uruguayas de Buiatría XXXIII. Paysandú, Uruguay pp:190-192.
38. **Sangster, N C (1999).** Pharmacology of anthelmintic resistance in cyathotones: will it occur with the avermectin / milbemicycins?. Veterinary Parasitology 85: 189-204.

39. **Sangter, N C y Gill, J (1999).** Pharmacology of anthelmintic resistance. *Parasitology Today* 15: 141-146.
40. **Sangster, N C (2001).** Managing parasiticide resistance. *Veterinary Parasitology* 98: 89-109.
41. **Saumell, C A y Fernandez, A S (2000).** Hongos nematófagos para el control biológico de nematodos parásitos de rumiantes. *Revista Medicina Veterinaria*, 81: 270-273.
42. **Saumell, C; Fusé, L; Iglesias L; Steffan, P y Fiel, C (2005).** Alternativas adicionales al control de nematodos gastrointestinales en animales domésticos. En: *FAO Resistencia a los antiparasitarios internos en Argentina*, pp.: 80-84.
43. **Stafford, K; Coles, G C (1999).** Nematode control practices and anthelmintic resistance in dairy calves in the south of England. *Veterinary Record*. 144: 659-661.
44. **Steffan, P E (1991).** El control estratégico de la parasitosis gastrointestinal y su influencia sobre la aptitud reproductiva en vaquillonas. X congreso Latinoamericano de Parasitología, Montevideo Uruguay pp.: 37.
45. **Steffan, P E (1991).** Epidemiología y control de la parasitosis gastrointestinales durante la invernada de bovinos en praderas permanentes. 3ª trabajo de actualización parasitaria, Comunicación personal. Buenos Aires, Argentina.
46. **Steffan, P E; Fiel, C A; Saumuell, C A; Fusé, C A; Iglesias L E (2005).** El uso de antihelmínticos en los programas de control y el riesgo potencial de resistencia. En: *FAO Resistencia a los antiparasitarios internos en la Argentina* pp.: 85-94.
47. **Smith, G; Grenfell, B T; Isham, V y Cornell, S (1999).** Anthelmintic resistance revisited underdosing, chemoprophylactic strategies and mating probabilities. *International Journal for Parasitology* 29: 77-91.
48. **Smith, W D (1999).** Prospects for vaccines of helminth parasites of grazing ruminants. *International Journal for Parasitology* 29: 17-24.
49. **Van Wyk, J A (1990).** Occurrence and dissemination of anthelmintic resistance in South Africa and management of resistance worm strain. In : *Resistance of parasites to antiparasitic drugs. Round table conference held at the 7 th International Congress of Parasitology. Paris, France* pp.: 103-113.
50. **Van Wyk, J A (2001).** Refugia – overlooked as perhaps the most potent factor concerning the development of anthelmintic resistance. *Onderstepoort Journal of Veterinary Research* 68: 55-67.

51. **Vial, H J; Traore, M; Failamb; Riley, R G (1999).** Renewed strategies for drug development against parasitic disease. *Parasitology Today* 15: 393-394.
52. **Waller, P J (1997).** Anthelmintic resistance. *Veterinary Parasitology* 72: 391-412.
53. **Waller, P J (2003).** Global perspectives on nematode parasite control in ruminant livestock: the need to adopt alternatives to chemotherapy, with emphasis on biological control. *Animal Health Research* 4: 35-43.
54. **Williams, J C; Bilkovich, F R (1973).** Distribution of *Ostertagia ostertagi* infective larvae on pasture herbage. *American Journal of Veterinary Research*, 34 (10): 1337-1334.
55. **Young, R; Anderson, N (1981).** The ecology on the free-living stages of *O. ostertagi* in a winter rainfall region. *Australian Journal of Agricultural Research* 32: 371-388.

ENCUESTA PRODUCTORES

Fecha:

Establecimiento:

Razon social:

Departamento:

Por favor marque con una cruz el casillero que corresponda a su respuesta.

1- Tipo de producción que realiza en vacunos

Cría Recría Ciclo completo Invernada

2- Producción

Mixta Vacuna Ovina

3- En caso de ser invernadores y/o recriadores

Compra terneros de diferentes origenes Si No

De donde provienen generalmente los terneros _____

En el establecimiento y/o zona hay presencia de garrapata

Si No

Con que tipo de droga/s las controla _____

Asesoramiento Veterinario

Cuenta con Asesoramiento Veterinario Si No

Permanente _____ Rutinario _____ Visita de urgencia _____

ENCUESTA PRODUCTORES

Fecha:

Establecimiento:

Razon social:

Departamento:

Por favor marque con una cruz el casillero que corresponda a su respuesta.

1- Tipo de producción que realiza en vacunos

Cría Recría Ciclo completo Invernada

2- Producción

Mixta Vacuna Ovina

3- En caso de ser invernadores y/o recriadores

Compra terneros de diferentes orígenes Si No

De donde provienen generalmente los terneros _____

En el establecimiento y/o zona hay presencia de garrapata

Si No

Con que tipo de droga/s las controla _____

Asesoramiento Veterinario

Cuenta con Asesoramiento Veterinario Si No

Permanente _____ Rutinario _____ Visita de urgencia _____

nombre _____
 análisis (0) _____ establecimiento _____

Test de resistencia dpto. _____

nota: el primer % red se calcula por la MG, el segundo con la MA

grupo 1				control		
N°	hpg (0)	hpg + 1	otro	hpg ()	hpg + 1	otro
1		1			1	
2		1			1	
3		1			1	
4		1			1	
5		1			1	
6		1			1	
7		1			1	
8		1			1	
9		1			1	
10		1			1	
11		1			1	
12		1			1	
13		1			1	
14		1			1	
15		1			1	
prom	#iDIV/0!	#iDIV/0!		#iDIV/0!		
MG		1		1		

cultivo (0)	%
Haem	
Trichos	
Ostert	
Coop	
Oesoph	

cultivo ()	%
Haem	
Trichos	
Ostert	
Coop	
Oesoph	

especie _____

referencias

x = coccidias
 M = Moniezia
 T = Trichuris
 Str = Strongyloides

grupo 2				control		
N°	hpg (0)	hpg + 1	otro	hpg ()	hpg + 1	otro
1		1			1	
2		1			1	
3		1			1	
4		1			1	
5		1			1	
6		1			1	
7		1			1	
8		1			1	
9		1			1	
10		1			1	
11		1			1	
12		1			1	
13		1			1	
14		1			1	
15		1			1	
prom	#iDIV/0!	#iDIV/0!		#iDIV/0!		
MG		1		1		

cultivo (0)	%
Haem	
Trichos	
Ostert	
Coop	
Oesoph	

cultivo ()	%
Haem	
Trichos	
Ostert	
Coop	
Oesoph	

% red
0
#iDIV/0!
#iDIV/0!