

MANEJO DE ANTIPARASITARIOS EN BOVINOS, RESIDUOS Y TIEMPOS DE ESPERA

Gonzalo Suárez, DMTV, PhD.

Área Farmacología, Facultad Veterinaria, Universidad de la República, Montevideo – Uruguay
E-mail: suarezveirano@gmail.com.

En los sistemas pecuarios, la enfermedad parasitaria constituye uno de los problemas sanitarios que mayores pérdidas económicas origina (Waller, 2006; Wolstenholme *et al.*, 2004). Se estima que las pérdidas económicas anuales en bovinos en la pampa húmeda Argentina son de 22 y 170 millones de dólares por mortandad y pérdidas subclínicas, respectivamente (Fiel y Steffan, 1994). Se ha estimado que las pérdidas en producción de carne por efecto del parasitismo, sumado a los gastos derivados de los tratamientos antihelmínticos alcanza en la región pampeana de la República Argentina los 250 a 270 millones de dólares por año (Entrocasso, 1987). Los parásitos afectan la productividad del animal al reducir su tasa de crecimiento, fecundidad e incrementar su mortalidad. Las pérdidas productivas en Uruguay no difieren, proporcionalmente, a las descriptas para Argentina.

Diferentes medidas de control dirigidas a contrarrestar el efecto nocivo de las parasitosis por helmintos se emplean y/o se encuentran en desarrollo en la actualidad. Entre ellas pueden citarse el manejo del pastoreo (Barger, 1999), la selección de animales resistentes (Eady *et al.*, 1996), la inmunización activa mediante vacunas (Newton y Munn, 1999), el control biológico a través de enemigos naturales (*Duddingtonia flagrans*) (Paraud *et al.*, 2006), el uso de determinadas pasturas (*Lotus sp.*, *Trifolium vesiculosum* y *Desmodium sp.*) el manejo nutricional (proteínas, taninos) (Kyriazakis y Houdijk, 2006). Más allá del éxito que estas medidas puedan reportar a los sistemas productivos, el control químico basado en el uso de antiparasitarios continúa siendo una herramienta clave en el control parasitario. La eficacia antiparasitaria de diferentes formulaciones (consideradas como similares), los cambios farmacotécnicos en dichas formulaciones y las modificaciones en la posología (dosis, frecuencia y vía de administración), así como el empleo de asociaciones de principios activos en situaciones de

parasitosis, requieren en su conjunto de una evaluación fármaco-parasitológica debido a la potencial presión de selección sobre cepas resistentes y la ponderación en los tiempos de espera ante la eventual problemática de la presencia de residuos en los alimentos.

Dado el alto costo y el bajo retorno económico que implica el desarrollo de nuevos principios activos antiparasitarios, la aparición de principios activos novedosos con diferentes mecanismos de acción y resistencia, ha sido muy limitada (Geary *et al.*, 1999; Molento *et al.*, 2011), y sólo recientemente se han desarrollado algunas moléculas nuevas tras 30 años desde la introducción de las lactonas macrocíclicas. El principal foco en la industria farmacéutica se encuentra focalizado en el campo del desarrollo de nuevas alternativas farmacotécnicas sobre los mismos principios activos. Modificaciones en el comportamiento farmacológico del principio activo (cambios farmacocinéticos) pueden afectar la concentración y/o periodo de tiempo en el que los parásitos están expuestos al fármaco activo y, en consecuencia, la eficacia clínica y el tiempo de espera de los tratamientos. Por tal motivo, es necesario optimizar el uso de los antiparasitarios disponibles, utilizándolos de forma racional y preservando su finalidad terapéutica en el marco de un programa de control sustentable de parásitos en Salud y Producción Animal.

El tiempo de exposición a las concentraciones efectivas del fármaco activo determina la eficacia y/o la persistencia de actividad para la mayoría de los antiparasitarios utilizados en rumiantes, lo cual ha sido extensamente discutido en la literatura (Lanusse, 2009). Existe una estrecha relación entre las concentraciones de fármaco biodisponibles en el animal hospedador y las que alcanzan al parásito blanco. El efecto de la exposición prolongada y la dosificación reiterada de un antiparasitario, es un aspecto a considerar en el estudio de la relación concentración

de fármaco, eficacia antiparasitaria y tiempo espera (residuos). Un claro ejemplo es el empleo de formulaciones de liberación sostenida de fármacos, las cuales se fundamentan en prolongar el tiempo de contacto entre el parásito y el fármaco. La cantidad de fármaco que ingresa desde el sitio de administración (Biodisponibilidad del Medicamento aplicado), la repercusión sobre cepas sensibles/resistentes (Presión de selección del principio activo) y el perfil tisular del principio activo administrado (Tiempo de espera para ese Medicamento), no deberían considerarse de forma aislada. Por otro lado, las combinaciones de fármacos se han propuesto como una alternativa válida para retardar y/o manejar el desarrollo de resistencia (Leathwick *et al.*, 2009; Leathwick, 2012). Sin embargo, luego de la administración de combinaciones o asociaciones de fármacos podrían ocurrir interacciones cinéticas y/o dinámicas, afectando la eficacia del tratamiento y/o modificando los tiempos de espera (Lanusse *et al.*, 2013).

En consecuencia, diferentes factores que modifiquen y/o alteren la disponibilidad sistémica del fármaco, podrán en principio, impactar sobre su eficacia clínica y/o toxicidad y/o nivel de residuos tisulares. La biodisponibilidad (porcentaje del principio activo que alcanza la circulación sistémica para determinado Medicamento) es un aspecto relevante para la mayoría de las formulaciones, dado que desde la circulación sistémica los principios activos alcanzan su sitio de acción específico y ejercen su efecto. La biodisponibilidad de un fármaco en particular, se vincula con la velocidad y cantidad con que un principio activo es liberado de su forma farmacéutica (Medicamento), quedando disponible para su absorción. El Área Bajo la Curva (ABC) representa uno de los parámetros farmacocinético que reflejan la exposición sistémica del fármaco, siendo directamente proporcional a la biodisponibilidad (F) y la dosis administrada, e inversamente proporcional al Clearance (Cl) (parámetro que refleja el proceso de eliminación del fármaco). Es posible incrementar el ABC de un fármaco en un medicamento dado, a través del incremento de la dosis, siempre y cuando no se modifiquen las condiciones de F y Cl ($ABC = FD/Cl$) (Toutain y BousquetMélou, 2004). Diferencias en el tipo de formulación y la posología empleadas, son dos aspectos relevantes en la biodisponibilidad y persistencia de un fármaco en el organismo. Variaciones en la biodisponibilidad, metabolismo y velocidad de

eliminación son algunas de las características que nos permiten atribuir diferencias en la eficacia y en el perfil tisular de diferentes antiparasitarios (Baggot y McKellar, 1994; Lanusse y Prichard, 1993). Para el caso de moléculas antihelmínticas de diferente naturaleza química, no se encuentra claramente estudiado si el incremento de dosis sigue una relación lineal con la exposición sistémica, y si los cambios en dicha exposición determinan un incremento en la eficacia sobre cepas de parásitos resistentes en rumiantes. La resistencia parasitaria debe diferenciarse de la falta de eficacia de un producto, ya que esta última puede deberse a la calidad de la formulación farmacéutica utilizada y/o una posible sub-dosificación durante su uso (Fiel *et al.*, 2001).

La integración del conocimiento fármaco-parasitológico en el control de las parasitosis, debería priorizar el uso racional de los fármacos, asegurando un nivel de control parasitario sustentable y una viabilidad desde el punto de vista de la Producción Animal y la Salud Pública. Las formulaciones que faciliten la disolución del principio activo del preparado farmacéutico, permitirán incrementar la disponibilidad tisular del principio activo y por ende, la llegada y acumulación del fármaco a diferentes tejidos. Dicho pasaje, está determinado esencialmente por la diferencia de concentración del fármaco entre los diferentes tejidos de un animal. Además, la acumulación final de un antiparasitario en los diferentes tejidos del animal, es condicionada por la vía de administración (oral o parenteral), la presentación farmacéutica (solución o suspensión, excipientes), las características fisicoquímicas del fármaco (mayor o menor liposolubilidad), la raza, el sexo, la condición corporal y la condición fisiológica/patológica. Por ende, el efecto farmacológico tanto a nivel de eficacia parasitaria, como la persistencia de los niveles de residuos tolerables para el principio activo, en tejidos con o sin localización parasitaria.

La principal consideración para reducir el riesgo de la presencia de residuos, estaría centrada en asumir que la responsabilidad del control de residuos es compartida y que todos los agentes involucrados forman parte de la cadena de prevención. Tanto las agencias regulatorias, como los veterinarios, productores, comerciantes, así como otros involucrados en la cadena productiva, son responsables de actuar a conciencia y de acuerdo a un marco regulatorio. La principal

herramienta de fácil disponibilidad al momento del usar un medicamento, es la información que dispone la etiqueta del medicamento. Claramente, la alternativa es guiarse por las indicaciones posológicas y la capacitación consiente del personal que realiza la aplicación, así como identificar el tratamiento y respetar los tiempos de espera indicados. La identificación y el acondicionamiento de productos, así como el registro del momento de la aplicación son de vital importancia para evitar desvíos o confusiones.

Como pautas generales para un plan sustentable de control parasitario, deberíamos contemplar los aspectos epidemiológicos, sanitarios y productivos del establecimiento. Recordando ponderar el diagnóstico sobre el tratamiento, la identificación y el registro del tratamiento sobre la costumbre, el empleo correcto y la capacitación sobre el uso empírico y el objetivo terapéutico sobre la aplicación sin planificación. Todos aspectos que pretenden reducir el uso innecesario de antiparasitarios y por ende el riesgo de la presencia de residuos en los alimentos.

Por último, siempre debemos recordar que la fiscalización como única herramienta, sin concientizar e incluir a la problemática a todos los involucrados, hará que el riesgo se mantenga latente.

BIBLIOGRAFÍA

- Baggot, J.; McKellar, Q. (1994). The absorption, distribution and elimination of anthelmintic drugs: the role of pharmacokinetics. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. **17**, 409-419.
- Barger, I. (1999). The role of epidemiological knowledge and grazing management for helminth control in small ruminants. *International Journal for Parasitology*. **29**, 41-47.
- Eady, S.; Woolaston, R.; Mortimer, S.; Lewer, R.; Raadsma, H.; Swan, A.; Ponzoni, R. (1996). Resistance to nematode parasites in Merino sheep: sources of genetic variation. *Crop and Pasture Science*. **47**, 895-915.
- Entrocasso, C. (1987). Economic impact of gastrointestinal verminosis in the temperate climate areas of South America, with special reference to Argentina. In: 23^o World Veterinary Congress, Montreal (Canadá), 19 Ago 1987.
- Geary, T.G.; Sangster, N.C.; Thompson, D.P. (1999). Frontiers in anthelmintic pharmacology. *Veterinary Parasitology*. **84**, 275-295.
- Kyriazakis, I.; Houdijk, J. (2006). Immunonutrition: nutritional control of parasites. *Small Ruminant Research*. **62**, 79-82.
- Fiel, C.; Anziani, O.; Suárez, V.; Vázquez, R.; Eddi, C.; Romero, J.; Caracostantógo, J.; Saumell, C.; Mejía, M.; Costa, J.; Steffan, P. (2001). Resistencia antihelmíntica en bovinos: causas, diagnóstico y profilaxis. *Veterinaria Argentina*. **18**, 21-33.
- Fiel, C.; Steffan, P. (1994). Epidemiología de los nematodos gastrointestinales en la pampa húmeda. In: Nari, A., Fiel, C. (Eds.). Enfermedades Parasitarias de importancia económica en bovinos. Base epidemiológicas para su control. Hemisfero Sur (ROU), pp. 67-94.
- Lanusse, C.; ifschitz, A.; Alvarez, L. (2015). Basic and clinical pharmacology contribution to extend anthelmintic molecules lifespan. *Veterinary Parasitology*, **212**, 35-46.
- Lanusse, C. (2009). Pharmacological challenges to achieve sustainable anthelmintic control in ruminants. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. **32**, 11-13.
- Lanusse, C.; Gascon, L.; Prichard, R. (1993). Gastrointestinal distribution of albendazole metabolites following netobimin administration to cattle: relationship with plasma disposition kinetics. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. **16**, 38-47.
- Leathwick, D.; Hosking, B.; Bisset, S.; McKay, C. (2009). Managing anthelmintic resistance: Is it feasible in New Zealand to delay the emergence of resistance to a new anthelmintic class? *New Zealand Veterinary Journal*. **57**, 181-192.
- Leathwick, D.M. (2012). Modelling the benefits of a new class of anthelmintic in combination. *Veterinary Parasitology*. **186**, 93-100.
- Molento, M.B.; Fortes, F.S.; Pondelek, D.A.S.; Borges, F.d.A.; Chagas, A.C.d.S.; Torres-Acosta, J.F.d.J.; Geldhof, P. (2011). Challenges of nematode control in ruminants: Focus on Latin America. *Veterinary Parasitology*. **180**, 126-132.
- Paraud, C.; Pors, I.; Chicard, C.; Chartier, C. (2006). Comparative efficacy of the nematode-trapping fungus *Duddingtonia flagrans* against *Haemonchus contortus*, *Teladorsagia circumcincta* and *Trichostrongylus colubriformis* in goat faeces: influence of the duration and of the temperature of coproculture. *Parasitology Research*. **98**, 207-213.
- Toutain, P.-L.; BousquetMélou, A. (2004). Bioavailability and its assessment. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. **27**, 455-466.
- Waller, P.J. (2006). Sustainable nematode parasite control strategies for ruminant livestock by grazing management and biological

RESIDUOS DE ANTIMICROBIANOS EN LECHE, IMPLICANCIAS EN SALUD E INDUSTRIA

Nora Mestorino.

Laboratorio de Estudios Farmacológicos y Toxicológicos (LEFyT) - Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de La Plata (ARG) noram@fcv.unlp.edu.ar

La presencia de residuos químicos en alimentos es una de las mayores preocupaciones de los científicos que trabajamos en el área, pero cada día más, los productores, técnicos, autoridades y especialmente, los consumidores aumentan su inquietud respecto de este tema, su importancia, su incidencia, y la mejor forma de evitarlos. Sin embargo, sigue existiendo un gran desconocimiento sobre el verdadero alcance de su impacto. Es muy importante educar responsablemente y no generar alarma donde realmente no la debe haber.

Es muy difícil definir que es un residuo. Hace años, cuando las técnicas analíticas detectaban solamente elevados niveles, el solo hallazgo de concentraciones de sustancias extrañas en alimentos hablaba claramente de un riesgo para el consumidor. Actualmente, con el gran incremento de la sensibilidad de los métodos de detección, es muy fácil encontrar residuos de sustancias extrañas en alimentos de origen animal. El problema que se presenta en este caso, es saber cuál es el nivel que representa riesgo para salud pública. Es decir, que no siempre la presencia de un residuo tiene efectos sobre los consumidores, existe un nivel, para cada sustancia, por debajo del cual esa sustancia no tiene efecto sobre el consumidor.

Si bien cualquier compuesto administrado voluntaria o inadvertidamente a un animal o ingresado en el mismo vía contaminación ambiental, mantiene sus concentraciones en el animal durante un tiempo más o menos prolongado, existen algunos tipos de sustancias que, en general, persisten más tiempo o tienen

una incidencia en salud pública que obliga a prestarles atención. Entre ellas podemos citar agentes medicamentosos, pesticidas, contaminantes ambientales y tóxicos naturales. Entre los medicamentos veterinarios, podemos mencionar a los antimicrobianos, endo y ectoparasiticidas, antiinflamatorios, hormonas (somatotrofina y anabólicos), detergentes y desinfectantes. Entre los pesticidas: organoclorados y organofosforados. Entre metales pesados y otros elementos en trazas: plomo, cadmio, zinc, arsénico y mercurio fundamentalmente. Entre los contaminantes naturales podemos mencionar a los nitritos, nitratos y nitrosaminas, junto con las micotoxinas. Finalmente los contaminantes ambientales más importantes incluyen a los bifenilos policlorados y dioxinas.

Los pesticidas se aplican para eliminar los insectos, parásitos y plagas, tanto de las plantas como de los animales. Los medicamentos se suministran a los animales como tratamiento o prevención de enfermedades, en tanto que las hormonas (anabólicos) o somatotrofina, para favorecer su crecimiento.

Los contaminantes ambientales alcanzan las fuentes de alimentos, fundamentalmente por vía involuntaria de la deriva ambiental, siendo la leche particularmente susceptible de contaminarse por varias razones: las vacas al pastar ingieren contaminantes, los cuales pueden estar naturalmente presentes en el suelo como el plomo, ser depositados sobre el pasto a partir de escapes industriales (bifenilos policlorados -PCBs, dioxinas), o estar presentes en el terreno como resultado del uso persis-