

grazing in lucerne. *J. Dairy Sci.* Vol. 100, Suppl. 2: 146.

• Santos J.E., Bisinotto R.S., Ribeiro E.S., Lima F.S., Greco L.F., Staples C.R., Thatcher W.W. 2010. Applying nutrition and physiology to improve reproduction in dairy cattle. *Soc. Reprod. Fertil. Suppl.* 67:387-403

• Salado E., Bretschneider G., Cuatrin A., Eyherabide G. 2012. Respuesta productiva de vacas lecheras alimentadas con distintos niveles de ración totalmente mezclada y pastura. *Rev Arg Prod Anim* 32 (Suppl 1): 177.

• Salado E., Bretschneider G., Cuatrin A. 2014. Efecto de distintos sistemas de alimentación sobre la respuesta productiva de vacas lecheras: 1. Producción y composición de leche. *Rev Arg Prod Anim* 34 (Suppl 1): 422.

• Soriano F.D., Polan C.E., Miller C.N. 2001. Supplementing Pasture to Lactating Holsteins Fed a Total Mixed Ration Diet. *J Dairy Sci* 84: 2460-2468

• Totty V.K., Greenwood S.L., Bryant R.H., Edwards G.R. 2013. Nitrogen partitioning and milk

production of dairy cows grazing simple and diverse pastures. *J. Dairy Sci.* 96 :141-149

• Ungerfeld R., C Cajarville C., Rosas M.I., Repetto J.L. 2014. Time budget differences of high- and low-social rank grazing dairy cows. *New Zealand Journal of Agricultural Research.* <http://dx.doi.org/10.1080/00288233.2014.893892>

• Vibart R.E., Fellner V., Burns J.C., Huntington J.B., Green J.T. 2008. Performance of lactating dairy cows fed varying levels of total mixed ration and pasture. *J. Dairy Res.* 75: 471-480.

• Vibart R.E., Burns J.C., Fellner V. 2010. Effect of replacing total mixed ration with pasture on ruminal fermentation. *Prof. Anim. Sci.* 26: 435-442.

• Vieira-Neto A., Galvão K.N., Thatcher W.W., Santos J.E.P. 2017. Association among gestation length and health, production, and reproduction in Holstein cows and implications for their offspring. *J. Dairy Sci.* 100: 3166-3181.

• Weiss W.P., Shockey W.L. 1991. Value of orchardgrass and alfalfa silages fed with varying amounts of concentrates to dairy cows. *J. Dairy Sci.* 74:1933-1943.

El control efectivo de parásitos requiere del uso de antiparasitarios y estrategias que conserven su eficacia

Lewis Kahn^A, Deb Maxwell^{AB}, Yan Laurenson^A.

^AFaculty of Science, Agriculture, Business and Law, University of New England, Armidale NSW 2351 Australia

^BParaBoss, University of New England, Armidale NSW 2351 Australia.

Introducción

El propósito de realizar una prueba de resistencia es identificar los grupos de antihelmínticos que se pueden utilizar para formar la base de un programa efectivo para el control de parásitos. La definición técnica de resistencia antihelmíntica (eficacia media menor a 95% y límite inferior de confianza menor a 90%; Coles et. al. 2006) permite resumir la prevalencia de la resistencia antihelmíntica en una región o país, pero no es un concepto útil a la hora de formular programas de control para establecimientos individuales.

Lo que sí posee valor para los programas de control es determinar la eficacia de los grupos de antihelmínticos para implementar un control químico efectivo dentro de un programa de control integrado.

Algunos elementos claves para el control químico

Utilizar los antiparasitarios más efectivos para el establecimiento

Cuanto más efectivo sea el antiparasitario, menores serán los costos de la mortan-

dad y merma en producción. Varios estudios han demostrado (Besier et al. 1996; Miller et al. 2012) o modelado (Holmes and Sackett, 2000) el costo financiero de la resistencia antihelmíntica en rebaños ovinos (ver figura 1). Al combinar estas estimaciones y actualizarlas a los valores de 2018 (AUD) se pudo llegar a un estimativo del valor anual marginal de la merma en producción, contemplando una eficacia antihelmíntica decreciente (ver figura 2). Se estima que una caída en la eficacia antihelmíntica de 100 a 95% supone un costo anual de \$0.88 por cabeza o \$0.18 por el ajuste de cada punto porcentual. Por otro lado, se estima que el mismo cambio en eficacia entre 65 y 60% supone un costo de \$1.44 por cabeza o \$0.29 por el ajuste de cada punto porcentual. Claramente, hay un valor en el uso de los antiparasitarios más efectivos que estén disponibles en el establecimiento.

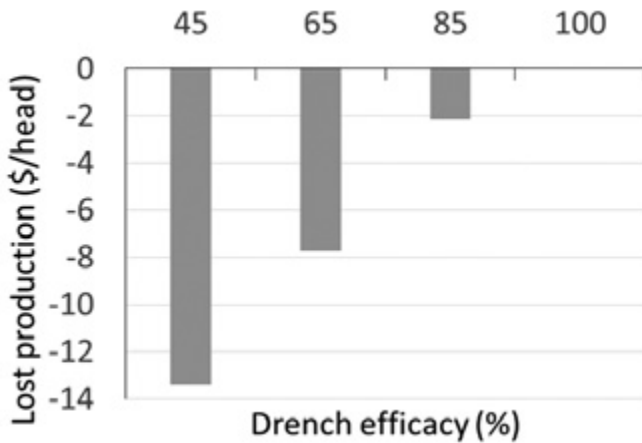


Figura 1. Valor anual (2018 AUD) de merma de producción, derivado del uso de antiparasitarios inefectivos. Valores calculados de Besier et al. 1996 y Miller et al. 2012.

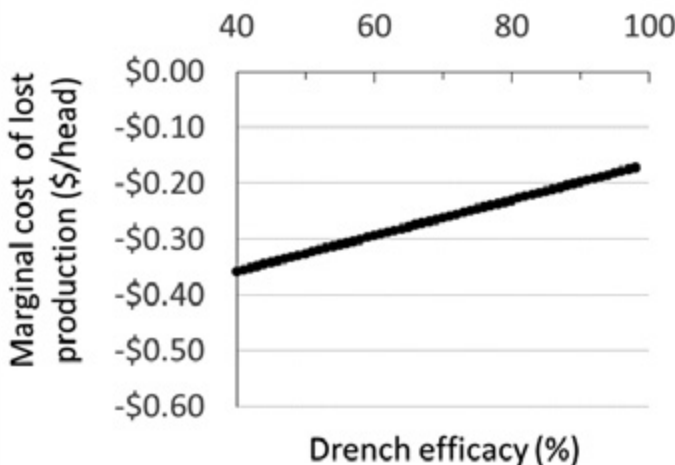


Figura 2. Costo marginal de merma de producción, derivado de la resistencia antihelmíntica (2018 AUD).

Además de las consecuencias negativas en producción, el uso de antiparasitarios ineficaces agiliza aún más el desarrollo de la resistencia antihelmíntica. Mientras una mayor cantidad de gusanos resistentes sobreviven al tratamiento ineficaz, los genotipos más susceptibles se eliminan, lo cual genera un aumento en la cantidad y proporción de genotipos resistentes en la población de gusanos.

Utilizar una combinación efectiva de dos o más grupos de antihelmínticos, ya sea en un producto que contenga múltiples principios activos, o mediante el uso de diferentes productos por separado, pero de forma paralela.

Existen siete grupos de antihelmínticos que están disponibles para utilizar en el control químico de gusanos en la majada ovino. Un antiparasitario combinado contiene dos o más grupos de antihelmínticos que atacan a los mismos gusanos (ej. *Haemonchus contortus* o *Trichostrongylus colubriformis*). El mecanismo de acción de cada grupo antihelmíntico es lo suficientemente independiente, de modo que es poco probable que la resistencia a un grupo se confiera a otro. Esta diferencia es importante y da lugar a una mayor probabilidad de que un único gusano posea genes que confieran resistencia a un solo grupo, a que posea genes que confieran resistencia a varios grupos antihelmínticos.

Estudios de modelación (ej. Barnes et al. 1995; Leathwick 2012; Laurenson 2016) indican que el uso de antiparasitarios compuestos por múltiples principios activos enlentece sustancialmente el desarrollo de la resistencia antihelmíntica, lo que a su vez permite un control parasitario más sostenible. En uno de los ejemplos modelados, Laurenson (2016) reportó que el uso de un solo grupo antihelmíntico dio como resultado una resistencia antihelmíntica (ej. frecuencia del gen de resistencia) de un 80% después de 10 años. Por otro lado, cuando se combinaba el uso de dos grupos antihelmínticos se lograba una resistencia de solo un 20%, y al combinar tres grupos, la resistencia alcanzaba un mero 5% durante el mismo periodo (Figura 3). El uso secuencial de cada uno de los tres grupos de antihelmínticos hasta alcanzar un nivel de resistencia de un 20% proporcionaría unos 12–15 años de control. Este periodo de control, es considerablemente inferior a los 30 años que se habían estimado con el uso de un producto con tres principios activos.

Cuando la frecuencia de los genes de resistencia alcance un 20–30%, se podría suponer que la eficacia antihelmíntica estará en el entorno de 80–90%. Por lo tanto, las pérdidas de producción después de 10 años de desarrollo de resistencia podrían estimarse en \$21, \$2.50 y \$0.50 para antiparasitarios que contengan principios activos de uno, dos o tres grupos de antihelmínticos.

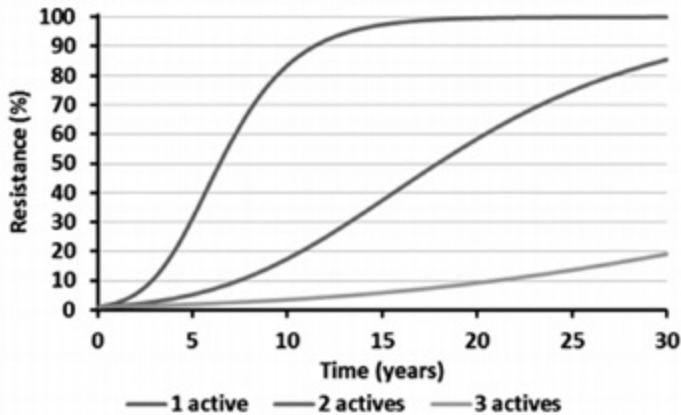


Figura 3. Desarrollo de resistencia antihelmíntica en respuesta al uso de un antiparasitario que contiene uno, dos o tres principios activos, cada uno de un grupo antihelmíntico diferente.

Si bien el uso de productos combinados presenta ventajas respecto al control parasitario efectivo, no es seguro asumir que cualquier combinación de antihelmínticos será plenamente efectiva en el establecimiento y para estar seguros de esto se debe contar con los resultados de una prueba de resistencia reciente. Este paso es importante ya que cuanto más eficaz sea cada grupo antihelmíntico, y cuantos más grupos de antihelmínticos se encuentren en la combinación, más se enlentecerá la resistencia antiparasitaria.

Pruebas de resistencia

No se debe especular sobre la eficacia antihelmíntica

Es tentador para los productores de ovinos el “creer saber” cuan bien funcionan los antiparasitarios en sus establecimientos mediante la apreciación visual de su majada y la forma en que responden al tratamiento. Los productores de ovinos australianos respondieron una encuesta nacional (Reeve y Walkden-Brown 2014) en la cual se les preguntó si en

sus establecimientos, según su criterio, y sin contar con una prueba formal, creían contar con resistencia a distintos principios activos antihelmínticos. El 50% de los productores encuestados creían contar con resistencia a los grupos de bencimidazol y levamisol, pero un porcentaje substancialmente menor creía contar con resistencia a aquellos principios activos del grupo de lactona macrocíclica (Figura 4). En contraposición a lo anteriormente dicho, los resultados de un compilado de pruebas de resistencia correspondientes a la industria y realizadas entre 2009 y 2012, señalan que la prevalencia de la resistencia antihelmíntica es mucho mayor. Estos resultados destacan la importancia de las pruebas de resistencia para determinar la eficacia antihelmíntica.

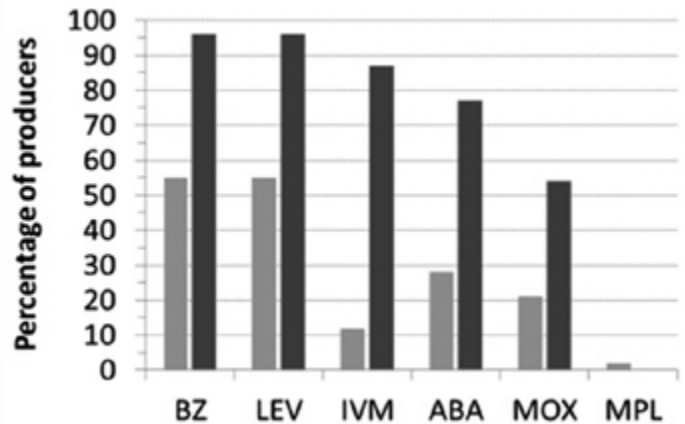


Figura 4. La prevalencia de resistencia antihelmíntica según estiman los productores de ovino (columna gris), y según los resultados de un compilado de pruebas de resistencia, correspondientes a la industria (columna verde).

Analizar la eficacia de principios activos dentro de un mismo grupo antihelmíntico

Las simulaciones arriba descritas empiezan con el uso de antiparasitarios plenamente efectivos y realzan la importancia de utilizar combinaciones mientras que cada principio activo que los compone sea lo más efectivo posible. No obstante, la combinación de tres principios activos podría tener un alto nivel de eficacia debido a la acción de solo uno o dos grupos antihelmínticos, mientras los otros grupos le aportan poco a la eficacia del producto. Bajo estas condiciones, el producto combinado actuará de forma más parecida a un producto que contenga uno o dos principios activos, siendo la ventaja a la resistencia antihelmíntica más moderada.

Lo mencionado anteriormente realza la importancia de analizar la eficacia de principios activos dentro de un mismo grupo de antihelmínticos, en lugar de analizar la eficacia de productos combinados. El sitio web, "The Australian WormBoss", desarrolló un simulador de eficacia de antihelmínticos combinados (WormBoss 2016) para poder realizar predicciones de la eficacia de distintos antihelmínticos combinados en base a los resultados de eficacia respecto a principios activos únicos dentro de cada grupo antihelmíntico.

Durante el desarrollo de dicha simulación se estudió la comparación entre la eficacia calculada (en base a la eficacia de principios activos únicos de los grupos de bencimidazol y levamisol) y la eficacia analizada de productos combinados de dos principios activos (conteniendo principios activos de ambos grupos mencionados). Para el análisis se utilizaron datos de un compilado de pruebas de resistencia realizadas en Australia, entre

2009–2012 (Playford et al. 2014). De un total de 390 pruebas de resistencia, 185 incluyeron un cultivo larvario para poder determinar la eficacia antihelmíntica calculada y analizada, por especie de helminto (Tabla 1). Cabe destacar que no todas las especies de helmintos estaban presentes en todas las pruebas, ni tampoco todas las pruebas incluyeron todos los grupos antihelmínticos, lo que da lugar a una disparidad en la cantidad de muestras. Hubo una buena aproximación entre la eficacia media calculada y analizada, con desvíos estándares mínimos en comparación con las diferencias en eficacia.

Tabla 1: Eficacias calculadas y eficacias analizadas, en las 185 pruebas de resistencia, de un producto combinado con dos principios activos que contiene principios activos únicos de los grupos de bencimidazol y levamisol, para principales especies de helmintos en ovinos.

	<i>Teladorsagia circumcincta</i>		<i>Trichostrongylus spp</i>		<i>Haemonchus contortus</i>	
	Eficacia analizada (%)	Eficacia calculada (%)	Eficacia analizada (%)	Eficacia calculada (%)	Eficacia analizada (%)	Eficacia calculada (%)
Número de pruebas	66	43	75	48	44	31
Eficacia media (%)	70	68	81	73	94	99
Desvío estándar (%)	3.9	5.3	3.4	5.2	2.6	0.5

Datos obtenidos entre 2009-2012 de 185 pruebas de resistencia realizadas en Australia (Playford et al. 2014).

Cabe destacar que los datos presentados en la Tabla 1 son un promedio de los 185 pruebas (son un indicador para los establecimientos). Sin embargo, no todas las pruebas incluyen ambos (los principios activos por separado y la combinación de 2 principios activos). Como consecuencia, el aporte de dichas pruebas al cálculo de la eficacia real, tanto como la eficacia calculada no fue equitativo, por lo que se debe tener precaución al interpretar los datos. Con el fin de brindar un mayor grado de certeza, se seleccionaron solo aquellas pruebas que arrojaran resultados de eficacia analizada y eficacia calculada (n=53); las mismas se reflejan (Tabla 2) por especie de helminto. La eficacia media difiere entre la Tabla 1 y 2 debido a que la tabla 2 solo contiene aquellas

pruebas que contaron con la totalidad de los datos. Las pruebas T student indican que las diferencias entre la eficacia calculada y la eficacia analizada no son estadísticamente significativas. Sin embargo, las pruebas de Wilcoxon (independientes a la distribución y más conservadoras) indican que la diferencia en la especie *Trichostrongylus spp* sí fue significativa. Dichos análisis señalan que, al menos para la combinación de dos principios activos que contienen grupos de bencimidazol y levamisol, el cálculo de la eficacia antihelmíntica es un buen predictor de la eficacia analizada. Esto respalda el método que implica analizar la eficacia de principios activos dentro de un mismo grupo antihelmíntico, en lugar de analizar la eficacia de productos combinados.

Tabla 2: Eficacias calculadas y analizadas de un producto combinado de dos principios activos que contiene un principio activo único de los grupos de bencimidazol y levamisol

	<i>Teladorsagia circumcincta</i>		<i>Trichostrongylus spp</i>		<i>Haemonchus Contortus</i>	
	Eficacia analizada (%)	Eficacia calculada (%)	Eficacia analizada (%)	Eficacia calculada (%)	Eficacia analizada (%)	Eficacia calculada (%)
Número de pruebas	18	18	21	21	14	14
Eficacia media (%)	61	55	65	76	99	98
Prueba T student						
Valor p		0.41		0.12		0.11
Prueba Wilcoxon						
Valor p		1.00		0.01		0.13

para las principales especies de helmintos en ovinos, en aquellas pruebas que cuentan con la totalidad de los datos.

Confianza en los resultados de eficacia antihelmíntica del promedio de los grupos

Por lo general, cuanto menor sea la eficacia de antiparasitarios con un principio activo, mayor será la probabilidad de detectar diferencias entre la eficacia analizada y la eficacia calculada. Esto surge porque a medida que baja la eficacia antihelmíntica, los límites de confianza respecto al promedio aumentan, lo cual genera incertidumbre, la cual se puede minimizar mediante el aumento del tamaño de la muestra y asegurando adecuados recuentos de huevos de gusano para cada especie de helminto. Este principio se evidencia en la figura 5, la cual demuestra la relación de 10 establecimientos al norte de NSW [Nueva Gales del Sur], cada uno habiendo realizado una prueba de resistencia (2016–2018) para principios activos únicos de los grupos de bencimidazol, levamisol y lactona macrocíclica, y para combinaciones de dos (bencimidazol, levamisol) y tres principios activos (datos sin publicar).

A nivel de eficacia plena, la variación entre animales que se encuentra en el grupo antihelmíntico es (claramente) muy baja, sin embargo, a medida que baja la eficacia promedio del grupo a un 80%, la variación entre animales aumenta de forma lineal. Al bajar la eficacia antihelmíntica a un 50%, se genera un efecto más variable sobre la variación. No obstante, una mayor merma de la eficacia antihelmíntica se asocia a una menor variación entre animales hasta llegar al nivel de ineficacia absoluta (ej. llega a un 0% de reducción en el recuento de huevos) donde la variación entre animales es, nuevamente, muy baja.

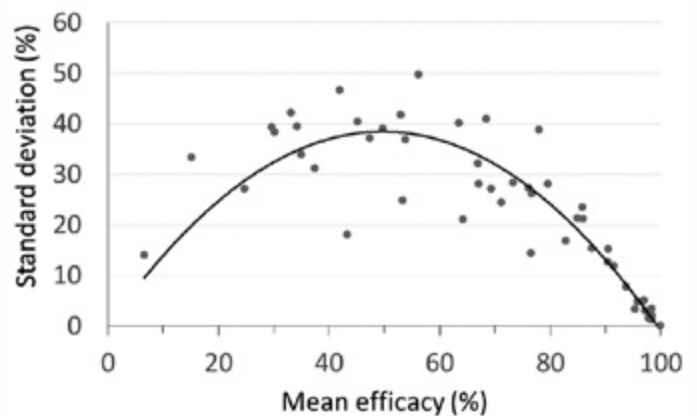


Figura 5. Dentro del grupo antihelmíntico, variación entre animales en respuesta a la eficacia antihelmíntica promedio del grupo (n=10 animales por grupo) contra *Haemonchus contortus*.

Mientras los antiparasitarios cuentan con un nivel de eficacia razonable (aproximadamente >85%), es probable que exista poca diferencia entre la eficacia analizada y calculada en productos que contengan múltiples principios activos. A menores niveles de eficacia de los antiparasitarios, sería probable que cualquier diferencia existente se asociara a dudas respecto al resultado de la prueba. Por ejemplo, uno de los establecimientos que participa en el conjunto de datos utilizados en la figura 4 contó con una eficacia (\pm DE) promedio de $69\pm 27\%$, de un producto combinado de bencimidazol, levamisol y lactona macrocíclica. Sin embargo, las eficacias de los principios activos por separado fueron de $15\pm 34\%$, $86\pm 24\%$ y $54\pm 37\%$ respectivamente, lo que da lugar a una eficacia calculada de 94% para el compuesto de tres principios activos. En un sistema de medida libre de error, la eficacia del compuesto triple no sería menor a la de un principio activo único, lo que realza la

importancia de las dudas derivadas de la variación entre animales respecto a la eficacia.

El intervalo de confianza de 95%, respecto a la eficacia analizada del compuesto triple, fue de entre 50–88%, lo cual indica que si se sumara otro grupo de 10 animales a este grupo antihelmíntico se producirían valores de eficacia en torno al mismo rango. Mientras que los resultados de las pruebas se limitan a un grupo de 10 animales para un único grupo antihelmíntico, la eficacia calculada se basa en los resultados de 30 animales que se utilizaron en tres grupos antihelmínticos. Sin la presencia de sesgo alguno, se anticiparía que el muestreo de mayor magnitud reduciría el nivel de incertidumbre respecto a la eficacia calculada, lo que brindaría un mayor nivel de confianza al momento de determinar la eficacia de productos combinados con múltiples principios activos.

No queda claro de donde proviene la diferencia entre animales, respecto a la reducción en el recuento de huevos y la eficacia. En teoría, la variación entre animales respecto a la eficacia antihelmíntica podría derivarse de diferencias en el estado de resistencia de larvas infectivas que, ingeridas durante el pastoreo, o sino de diferencias en el metabolismo de los principios activos antihelmínticos tras el tratamiento. Aunque la primera posibilidad parece poco probable, las diferencias respecto al grado en que los principios activos antihelmínticos se metabolizan en cada animal, están bien registradas tanto en ovinos (Suarez et al. 2014; Lifschitz et al. 2014) como bovinos (Leathwick et al. 2016). Existe la posibilidad de que una alteración en la farmacocinética del metabolismo del fármaco que reduzca el pico de concentración, aumente la tasa de eliminación, reduzca el área bajo la curva o que genere diferencias respecto a la exposición del gusano al fármaco, lo cual a su vez generaría un cambio en la eficacia antihelmíntica. Mientras fueran eficaces los antiparasitarios, no se detectarían dichas diferencias mediante la metodología de las pruebas antihelmínticas, sino que se detectarían a medida que la eficacia mermara y existiera una mayor frecuencia de genes de resistencia en la población de gusanos.

Certeza de la aplicabilidad de los resultados de eficacia antihelmíntica en el establecimiento

El uso de pruebas de resistencia por parte de productores de ovino generalmente está por

debajo de las expectativas de la industria. Por ejemplo, una encuesta nacional de productores de ovino de Australia (Reeve and Walkden-Brown 2014) señaló que el 29% de estos mismos productores había realizado una prueba de resistencia al menos una vez durante los últimos cinco años. Este dato identifica oportunidades perdidas, dado que se recomienda repetir pruebas de resistencia cada 2-3 años, lo cual también indica que una gran proporción de productores australianos no conocen el estado de resistencia antihelmíntica de sus establecimientos. Por este motivo es importante, sobretudo, que las pruebas de resistencia se realicen de tal forma que sean aplicables al establecimiento.

A pesar de que las pruebas de resistencia se realizan generalmente en categorías jóvenes, es importante que estos animales pastoreen en superficies del establecimiento donde también pastoree otra categoría de ganado, como, por ejemplo, ovejas adultas. Esto asegura que la población helmíntica, cuya resistencia está siendo analizando, sea lo más representativa posible del establecimiento. La importancia del dato anterior se evidencia en la figura 6; donde se presentan los resultados de pruebas de resistencia llevadas a cabo de forma separada dentro del mismo establecimiento en superficies habitualmente utilizadas para categorías jóvenes o en superficies utilizadas para ovejas adultas (datos sin publicar).

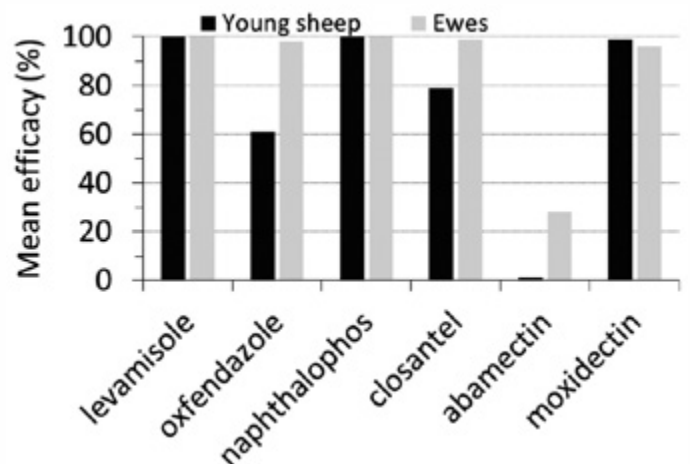


Figura 6. Se refleja la eficacia antihelmíntica promedio comparada contra *Haemonchus contortus* en animales evaluados mediante la prueba de resistencia que pastorearon en superficies del establecimiento habitualmente utilizadas para categorías jóvenes u ovejas adultas.

Reversión hacia un aumento en la eficacia antihelmíntica

A los productores de ovino les suele interesar saber lo que sucede con la efectividad de un grupo antihelmíntico, previamente inefectivo, cuando no se utiliza por muchos años. Esta pregunta suele surgir unos años después de haber suprimido el uso de un grupo antihelmíntico por causa de tratamientos fallidos. Se anticipa que la mejora de su eficacia, debido a la reversión, permitiría reincorporar ese grupo antihelmíntico.

La reversión no es un tema bien comprendido. Puede ser que la principal forma de lograr una mejora en la efectividad del antihelmíntico, luego de haber suprimido su uso, sea si los gusanos resistentes fueran menos "aptos". Esta aptitud refiere a su capacidad de reproducción, sobrevivencia, y culminación de su ciclo de vida. Cualquier modificación negativa reduce el grado de aptitud y resulta en una menor población de gusanos resistentes.

Es posible que aquellos gusanos que cuenten con un menor grado de aptitud tengan como consecuencia: un menor grado de producción de huevos; una menor capacidad de desarrollo de huevo a larva infectiva; un menor grado de sobrevivencia como larva infectiva; menores tasas de colonización en el hospedador; o sino también un ciclo de vida más corto como gusano adulto. La modificación negativa de cualquiera de estas características genera gusanos con un menor grado de aptitud, lo que resulta en una menor proporción de gusanos resistentes en la población general, a lo largo del tiempo. Este proceso se denomina: reversión.

Si los gusanos resistentes contaran con un menor grado de aptitud, al suprimir el uso del antiparasitario sería probable que se presentara una reducción cada vez mayor en la proporción de dichos gusanos, a lo largo del tiempo. Por lo tanto, al volver a utilizar el grupo antihelmíntico, se observaría una mejora en su efectividad, debido a que los gusanos susceptibles tienen un mayor grado de sobrevivencia en la ausencia del antiparasitario. En esta situación hipotética, el antiparasitario hubiese sido el único factor que hubiese permitido el crecimiento y la prevalencia de la población de gusanos resistentes, a pesar de su menor grado

de aptitud.

Pueden existir otros mecanismos, como por ejemplo el de contraselección, en los que la resistencia de un grupo antihelmíntico pueda aumentarle la susceptibilidad a otro grupo antihelmíntico no relacionado, lo que genera una reversión. Sin embargo, esta posibilidad ha sido poco investigada y sigue siendo un tema poco entendido.

Varios estudios de laboratorio realizados con *H. contortus*, bencimidazol-resistente, demostraron que, en lugar de contar con un menor grado de aptitud, estos gusanos resistentes contaban con un mayor grado, lo que generaba en los ovinos un mayor nivel de daño (Kelly et al. 1978). En cambio, los estudios de laboratorio con *T. circumcincta*, también bencimidazol-resistente, no reflejaron diferencias respecto a la aptitud (Martin et al. 1988; Elard et al. 1998). Sin embargo, *T. colubriformis*, también bencimidazol-resistente, contó con un menor grado de aptitud y un menor grado patogénico al momento de introducción artificial en jerbos (rata del desierto) (Maclean et al. 1987).

La relación entre aptitud y la resistencia a bencimidazol queda incierta, o depende sino del tipo de gusano. Desafortunadamente, no existen datos para respaldar ni refutar la reversión a susceptibilidad antihelmíntica para otros grupos antihelmínticos. Hubo un estudio reciente de Nueva Zelanda (Leathwick et al. 2015), el cual señaló que el uso de antiparasitarios combinados de múltiples principios activos podría mejorar la reversión a susceptibilidad antihelmíntica, sobre todo cuando se mantienen altos niveles de *refugia* (ej. la población de gusanos, en la pastura u hospedador, que no está expuesta al antihelmíntico). La variación entre establecimientos, tanto como el depender de una (baja) eficacia inicial de la cual se infirieron cambios positivos, sugiere que es necesario confirmar esta posibilidad.

Rotación del antiparasitario

Por lo general, la rotación entre diferentes grupos antihelmínticos aporta poco al enlentecimiento del desarrollo de la resistencia antihelmíntica (Barnes et al. 1995). Sin embargo, hay momentos en los que el uso de un grupo antihelmíntico diferente al que se utilizó en el

tratamiento anterior, es importante, a los efectos de poder manejar la resistencia antihelmíntica.

La rotación de antiparasitarios es una práctica en la que se utilizan de forma consecutiva, antiparasitarios provenientes de diferentes grupos antihelmínticos. Un ejemplo básico de esta rotación es el siguiente: la primera ronda de antiparasitarios debe provenir del grupo de bencimidazol, y la siguiente del grupo de levamisol.

En su momento, la rotación de antiparasitarios se consideraba la mejor práctica para el manejo de la resistencia antihelmíntica, basado en que el uso de un grupo antihelmíntico diferente mataría todos aquellos gusanos resistentes que sobrevivieron el tratamiento anterior. Aunque esto es cierto, (al menos respecto a la infrapoblación de gusanos), y este efecto en algunos casos aún puede brindar valor, los avances en la comprensión de la resistencia antihelmíntica confirman que la práctica de la rotación en sí aportaría poco al enlentecimiento del desarrollo de la resistencia antihelmíntica.

Laurenson (2016) planteó dos escenarios para demostrar la ineffectividad de la rotación de antiparasitarios en enlentecer el desarrollo de la resistencia al mismo. El primer escenario consistió del uso secuencial de antihelmínticos (sin rotación), en el que antihelmíntico A fue el único grupo utilizado durante los últimos 15 años, antes de haberse reemplazado por antihelmínticos B, el cual fue el único grupo utilizado durante los 15 años siguientes. En el segundo escenario (rotación anual), el antihelmíntico A se utilizó en una rotación anual en conjunto con el antihelmíntico B, por un periodo de 30 años. Por ejemplo, el grupo antihelmíntico A durante el primer año, el grupo B durante el segundo año, el grupo A en el tercer año, etc.

Según las predicciones se desarrollaría resistencia absoluta en ambos grupos de antihelmínticos, el A y el B, después de 30 años independientemente de si realizaba rotación o no. (Figuras 7 y 8). Con el transcurso del tiempo surgieron algunas diferencias interesantes. Cuando se realizó un uso secuencial de antihelmínticos, la resistencia al antihelmíntico A incrementó después de 10 años, a un 80% (Figura 7). Sin embargo, cuando se realizó una rotación con el grupo antihelmíntico B, la resistencia al antihelmíntico A incrementó a solo 30% durante el mismo periodo (Figura 8).

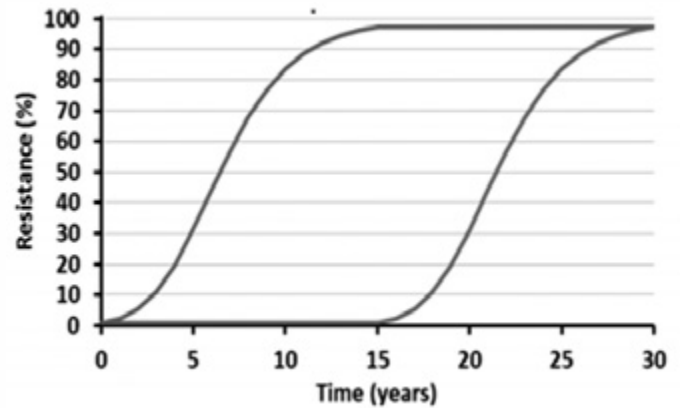


Figura 7. Desarrollo de resistencia antihelmíntica al utilizar antiparasitarios en secuencia. Antihelmíntico A (línea azul) se utilizó exclusivamente hasta los 15 años y luego solo el antihelmíntico B (línea roja).

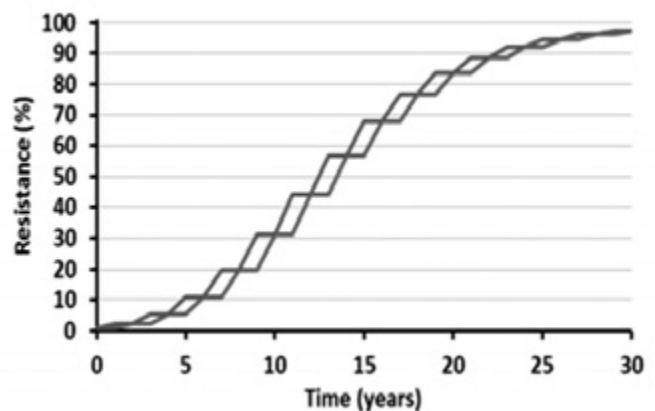


Figura 8. Desarrollo de resistencia antihelmíntica cuando se utilizan antiparasitarios en rotación anual. Antihelmíntico A (línea azul); Antihelmíntico B (línea roja).

Lo que explica, en gran parte, la supuesta ventaja de la rotación anual en esta etapa de la simulación es que solo la mitad de dosificaciones del grupo antihelmíntico A se habían suministrado, por lo que existió una menor oportunidad para que los gusanos desarrollaran resistencia. Después de 10 años de modelaciones, la rotación anual de antiparasitarios demostró ser altamente efectiva en enlentecer el desarrollo de resistencia al antihelmíntico A. Sin embargo, en la estrategia de uso secuencial, antihelmíntico B fue más efectivo, de forma considerable (al 100%), debido a que no se había utilizado.

Después de 20 años del escenario secuencial, el grupo antihelmíntico B se había utilizado durante solo 5 años y la resistencia se había desarrollado al entorno de 30% (Figura 7). Al utilizarse en una rotación anual durante el periodo de 20 años, la resistencia a los grupos antihelmínticos A y B había aumentado al entorno de 80%; esto fue todo lo contrario a

lo que se pronosticó a los 10 años. En promedio, durante los 30 años, no hubo predicción de ventajas en la rotación de antihelmínticos.

¿En qué momento proporciona valor la rotación de antiparasitarios?

Existen situaciones específicas en las que el uso de un grupo o grupos antihelmínticos, diferentes a los que se utilizaron para el tratamiento anterior, puede presentar una ventaja significativa para enlentecer la resistencia antihelmíntica. La primera situación sería la elección de un antiparasitario (exit o tail cutter drench) al final del periodo de protección de un antiparasitario de mediana o larga acción. En estos casos, WormBoss recomienda administrar un antiparasitario (exit drench) que pertenezca a un grupo o grupos diferentes al del tratamiento persistente.

Los tratamientos persistentes proporcionan un periodo extenso durante el cual solo los gusanos resistentes (de estar presentes) pueden radicarse y reproducirse en ovinos. En estos casos sus huevos son lo único que contaminan las pasturas, y se transforman en larvas resistentes infectivas. Para expulsar del ovino estos gusanos resistentes, es necesario el uso de un producto que contenga grupos antihelmínticos, diferentes a aquellos que se utilizaron para el tratamiento persistente y, sobre todo, que el producto en sí sea altamente efectivo.

La segunda situación puede proporcionar una gran ventaja para el manejo de aquel ganado que se haya enviado a un potrero de bajo riesgo parasitario, luego de haberlo desparasitado (ej. un potrero preparado para el parto o destete). En estos casos existen pocos gusanos en *refugia*, lo cual significa que habrá pocos gusanos en la pastura para diluir aquellos que se desarrollan a partir de huevos puestos por cualquier sobreviviente resistente al tratamiento del ganado que entrará al potrero. A pesar de que este resultado es positivo respecto al control de gusanos, genera una situación en la que la resistencia antihelmíntica pueda desarrollarse de manera más rápida.

WormBoss recomienda dos medidas para lidiar con gusanos resistentes que se desarrollan en ovinos, y, por consiguiente, contaminan el potrero. En primer lugar, se deben desparasitar los ovinos a medida que salgan del potrero. El antiparasitario debe contener

grupos antihelmínticos efectivos, y a su vez ser diferentes a los que se utilizaron en esos mismos ovinos cuando entraron al potrero de bajo riesgo parasitario. Por ejemplo, los grupos antihelmínticos AB al entrar al potrero y grupos CD al salir del potrero.

En segundo lugar, el potrero podría contar con una alta proporción de larvas de gusano resistentes. Esta superficie se debería diferir o pastorear con el ganado vacuno por el tiempo que sea práctico, previo a que entre a pastorear el ganado ovino, el cual cuenta con un recuento de huevos moderado, y el cual se desparasitó mediante el uso de un grupo antihelmíntico diferente al del último tratamiento. El descanso del potrero o pastoreo del ganado vacuno permitirá la muerte de algunas larvas inefectivas, lo cual le facilita a los gusanos que se desarrollarán en el próximo pastoreo del ganado ovino diluir la población resistente y reducir el nivel de larvas de gusano en el potrero.

La última situación se presenta cuando se aplica un manejo de rotación de pastoreo. Este manejo puede aportar al enlentecimiento del desarrollo de la resistencia antihelmíntica mediante la rotación de grupos antihelmínticos al momento de desparasitar; esto siempre y cuando el ganado también pastoree en rotación (en lugar de pastoreo continuo o carga permanente) dentro del establecimiento. Esto genera situaciones en las que el estado de resistencia antihelmíntica de los gusanos en los ovinos, difiere respecto a aquellos que se encuentran en la pastura.

A pesar de ser una práctica útil, es importante tener presente que la rotación de antiparasitarios, realizada en conjunto con un manejo de rotación de pastoreo, quizá logre enlentecer el desarrollo de la resistencia en un 15–20%. En términos prácticos, esto sumará solo 2–3 años al periodo de eficacia útil anticipada para un grupo antihelmíntico. En contraposición, si se utiliza un producto combinado con tres grupos antihelmínticos eficaces, se sumarán unos 18 años adicionales por encima del uso único de grupos antihelmínticos.

Conclusión

Determinar la eficacia de grupos antihelmínticos forma la base para un control químico efectivo dentro de un programa de control integra-

do. El desarrollo de la resistencia antihelmíntica no está demasiado presente en los productos de ovino y el manejo de la misma requiere realizar pruebas de resistencia cada 2-3 años. Existe un costo importante (que suele ser invisible) derivado de la merma en producción, por causa de antiparasitarios inefectivos, lo que a su vez agiliza un mayor desarrollo de la resistencia. El uso de productos combinados de múltiples principios activos, que a su vez contienen principios activos antihelmínticos de distintos grupos antihelmínticos, se considera la mejor

forma de preservar la eficacia antihelmíntica. Es importante conocer la eficacia de los principios activos que componen estos productos compuestos, para asegurar que se obtenga la mayor ventaja posible. Lo anteriormente expuesto es la base de la recomendación de las pruebas de resistencia para analizar principios activos dentro de un mismo grupo antihelmíntico, y no combinaciones, y para que los productores utilicen estos datos con el fin de asegurar que los antiparasitarios sean lo más efectivos posibles.

Miasis por *Cochliomyia hominivorax*

¹Daniel Castells, ²María Victoria Iriarte, ³Tatiana Saporiti, ⁴Sabrina Pimentel, ⁵Laura Marques.

¹Secretariado Uruguayo de la Lana (SUL). ²Servicio Ganadero de Artigas, División de Sanidad Animal, MGAP.

³Estudiante de Maestría, Fac. Veterinaria, Becario Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria (INIA).

⁴Ejercicio Liberal y Estudiante de Maestría, Fac. de Veterinaria, Becario ANII. ⁵División de Sanidad Animal, MGAP.

RESUMEN

Cochliomyia hominivorax (Gusano barrenador del Ganado, GBG) es un ectoparásito que causa importantes pérdidas económicas. Debido a que afecta a todos los animales de sangre caliente es de importancia en salud pública ya que es una zoonosis. Su ciclo biológico comprende una fase parasitaria que dura entre 4 y 8 días y una fase de vida libre cuya duración varía según las condiciones del ambiente. Sus infestaciones se deben principalmente a heridas por ello muchas prácticas de manejo, que las predisponen, son realizadas en los meses fríos del año para de esta manera prevenir las infestaciones por GBG. Con el fin de controlar esta parasitosis se ha desarrollado la Técnica del Insecto Estéril, con la cual se ha logrado erradicar el GBG del sur de USA, algunas islas del Caribe hasta el sur de Panamá. En Uruguay el GBG está presente e implica grandes pérdidas productivas, a esto se le suma la importancia para la salud pública ya que se detecta la ocurrencia de casos humanos. Es por esto que ha habido y siguen habiendo investigaciones y estudios que permitan controlar esta parasitosis y evaluar una eventual campaña de erradicación del GBG.

INTRODUCCIÓN

La mosca de la bichera, *Cochliomyia hominivorax*, es un importante ectoparásito causante de miasis primaria que produce grandes pérdidas económicas a la producción nacional (Carballe et al., 1990). Afecta a todos los animales de sangre caliente, inclusive al hombre (zoonosis) (IAEA, 2008).

Miasis, del griego myia: mosca, (Hope 1840), se define como la infestación de humanos y animales vivos por larvas de moscas de diferentes especies, las cuales al menos durante un periodo de su ciclo de vida, se alimentan de tejidos vivos (miasis obligatoria), o de tejidos muertos (miasis facultativa) (FAO, 2006).

Los primeros casos descritos en el mundo ocurrieron a mediados del siglo XIX. Un cirujano de la armada naval de Francia, Dr. Charles Coquerel fue quien observó la infestación en los conductos nasales de cinco hombres provenientes de la Guyana Francesa. De aquí proviene el nombre *hominivorax* o "devoradora de hombres" (FAO, 1993; Petraccia, 1994).