

CONTROL DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIPARASITARIOS A LA LUZ DE LOS CONOCIMIENTOS ACTUALES

Armando Nari¹, Jorgen H Hansen¹, Carlos Eddi² y João R Martins³

¹ Dirección de Producción y Salud Animal. Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación, viale delle Terme di Caracalla. 00100 Roma, Italia

² INTA-Castelar, Inst. de Patobiología, C.C. 77, 1708, Morón, Argentina

³ Centro de Pesquisa Veterinária Desidério Finamor. Estrada do Conde, 6000, Caixa Postal 47. Eldorado do Sul, RS. 92990-000. Brasil

INTRODUCCION

Los últimos treinta años se han caracterizado por el desarrollo y aplicación en distintas áreas ecológicas del mundo, de numerosas estrategias de control de endo y ectoparásitos que afectan la producción animal. La mayoría de ellas mostraron ser altamente eficaces, prácticas y económicas para el control de parásitos, pero incapaces de prevenir y/o controlar el constante desarrollo de resistencia a los antiparasitarios (antihelmínticos, acaricidas, insecticidas). Casi sin excepción y en la medida que los antiparasitarios fueron perdiendo eficacia, estas estrategias se hicieron menos costo/eficientes, comprometiendo en algunos casos, la propia sustentabilidad del sistema productivo (1).

Esta transformación en la genética de las poblaciones parasitarias se ha desarrollado en un marco mundial de profundas transformaciones políticas, sociales y económicas que, sin duda, modificaron la actitud del productor agropecuario. Resulta fácil instaurar una estrategia de control cuando la economía de un país o región se encuentra en apogeo, las drogas son eficaces y el productor se encuentra dispuesto a colaborar. La situación cambia radicalmente, cuando la empresa agropecuaria presenta problemas de financiamiento y el productor debe enfrentar otras prioridades.

La disponibilidad futura de nuevos antiparasitarios, no sólo se encuentra comprometida por el progresivo aumento de los casos de resistencia y los crecientes costos de investigación y desarrollo, sino también una cierta falta de conocimiento y competencia para el descubrimiento de nuevas drogas (2) (3).

El escenario de principios de siglo XXI se caracteriza además por la crisis económica del sector agropecuario, por mercados cada vez más regionalizados, competitivos y exigentes. (4) En este marco económico productivo, si no ocurre un cambio drástico en el enfoque de control, cabe esperar un aumento progresivo de casos de resistencia múltiple en distintas especies/géneros de endo y ectoparásitos junto a la posibilidad de crear desequilibrios ecológicos y ocasionar residuos en carne, leche y lana (5). Estimaciones recientes realizadas en Australia, en donde el sólo costo de las parasitosis por nematodos gastrointestinales en ovinos es de 220 millones de DAU podrían saltar a 700 millones de DAU con un mercado de drogas casi obsoleto (Le Jambre, comunicación personal, 2000).

A la luz del conocimiento y experiencia actual, este trabajo plantea realizar un manejo y control de resistencia a los antiparasitarios para los más importantes grupos de parásitos (helmintos, garrapatas, dípteros de importancia veterinaria) basado en el desarrollo y aplicación, de sistemas integrados no dependientes de una sola herramienta de control.

MARCO GENERAL PARA EL CONTROL

Cualquiera sea la biología del (los) parásitos involucrados, el conocimiento de la resistencia parasitaria, suele desarrollarse a tres niveles igualmente importantes y complementarios. Los dos primeros, son los más generales y debería servir como marco en la toma de decisiones oficiales (gobiernos), académicas (universidades), empresariales (industria farmacéutica) y gremiales (asociaciones de profesionales y productores). Mientras que el tercer nivel es más específico y dirigido al manejo de la resistencia a nivel de área o establecimiento agropecuario. De lo más general a lo más específico estos niveles son:

Encuestas. Las encuestas recogen la experiencia de los servicios veterinarios u otros actores, para tener una visión preferentemente nacional, regional o mundial de la resistencia a los antiparasitarios. Un trabajo reciente, llevado a cabo por la FAO a solicitud de la OIE, muestra que el 64.5% de los países miembros de la OIE (n=151) admite tener problemas de resistencia en especies de endo y ectoparásitos de importancia económica en rumiantes. El 22% de estos países presentan dos o más especies con resistencia (ej. *Boophilus microplus* y *Haematobia irritans*) por lo que es importante considerar en el control, a aquellas especies que conviven en el mismo huésped pero no son “blanco” del control. Este hecho ha sido pocas veces tenido en cuenta cuando se enfoca el problema a nivel de campo y se planifica el control. Cada vez es más frecuente que el productor conviva con “varias resistencias” desarrolladas simultáneamente no sólo a varios grupos antiparasitarios (ej. resistencia múltiple de *B. microplus* a los piretroides sintéticos y el amitraz) (6) sino a distintas especies parasitarias (ej. *Haemonchus contortus* + *Trichostrongilus colubriformis* + *Ostertagia circumcincta*) (7), (8). Las poblaciones expuestas, a veces pueden estar compuestas sólo por garrapatas (ej.: *Amblyomma variegatum* + *Boophilus microplus*) (9), o por garrapatas y dípteros (*B. microplus* + *Haematobia irritans*) (10). Por lo tanto, el inicio de cualquier programa de control racional, debe comenzar por integrar el conocimiento a nivel del diagnóstico, desarrollando capacidades que permitan identificar el efecto del antiparasitario en especies “blanco” del control de aquellas “no-blanco” afectadas por el antiparasitario. Otra encuesta nacional, ordenada por el Comité Veterinario en Australia, ha permitido ver las tendencias de presentación de la resistencia a los garrapaticidas y antihelmínticos. En garrapatas por ejemplo, se determinó que la peor situación sigue siendo la de Queensland, donde la resistencia al grupo de los Piretroides Sintéticos (PS) está extendida y la resistencia a Amidinas tiende a aumentar lentamente, pero circunscripta a un pequeño número de establecimientos. En la medida que amitraz ha comenzado a ser más utilizado, han aparecido más casos de resistencia múltiple de PS y amitraz (11).

Prevalencia. Diagnóstico y control, son dos acciones inseparables de cualquier programa sanitario. En este caso no solamente basta conocer el agente causal sino también es imprescindible determinar lo más precozmente posible el grado de sensibilidad de las poblaciones parasitarias frente a los grupos químicos disponibles (12). A nivel nacional/regional a veces es necesario establecer la prevalencia de la resistencia de géneros/especies de parásitos. Para ello es indispensable contar con técnicas estandarizadas, un muestreo estadísticamente representativo y un adecuado equipamiento de laboratorio. Este tipo de estudio, si bien mantiene un cierto grado de incertidumbre en los resultados, debido fundamentalmente al tamaño de muestra y a la falta de sensibilidad de las técnicas de diagnóstico disponibles (fenómeno iceberg), tienen un valor orientativo indudable. Un ejemplo de esto es el estudio para determinar la resistencia antihelmíntica en los cuatro países del MERCOSUR (Argentina, Brasil, Paraguay, Uruguay) el cual posiblemente, sea el de mayor envergadura realizado en resistencia parasitaria a nivel mundial. Este estudio demostró una alta prevalencia del problema de resistencia antihelmíntica en nematodos del ovino a nivel regional y la presencia de un importante número de poblaciones de nematodos resistentes a las ivermectinas que en ese momento era más sospechado que conocido (7) (8) (13) (14). Procedimientos similares se han desarrollado para estudios de resistencia a garrapatas (15) (16) (17) (18) y *Haematobia irritans* (19) (20). El problema de este tipo de estudio, son los cambios de su dispersión, en especies de mayor movilidad (garrapatas y dípteros) provocados por movimientos del parásito o del huésped.

Diagnóstico del caso. Generalmente el diagnóstico de resistencia se produce frente a un llamado generado por los servicios oficiales, la industria farmacéutica, el veterinario privado y en menor grado los productores. El diagnóstico de resistencia debe estar en manos de profesionales capaces de realizar las pruebas diagnósticas y/o interpretar los resultados enviados por el laboratorio. En la mayoría de los casos es importante mantener una estrecha relación campo-laboratorio ya que a veces, es necesario desarrollar estudios especializados para determinar el perfil y tipo de resistencia de la cepa del problema.

MANEJO DE RESISTENCIA:

El enfoque más beneficioso del manejo de resistencia, es sin duda el que apunta a evitar su emergencia, utilizando del antiparasitario como un “soporte oportuno” del programa de control. Un cambio de mentalidad en la prevención y manejo de resistencia, pasa necesariamente por el uso prudente e inteligente del arsenal terapéutico en el contexto de estrategias sustentables de control. Un énfasis especial es necesario poner en aquellos grupos químicos y especies animales en donde el problema de resistencia es aún emergente (21) (22) (23). De acuerdo a la experiencia recogida hasta el presente en nematodos gastrointestinales, garrapatas y *H. irritans*, esta sección desarrollará algunos principios generales del uso de antiparasitarios, que permitirán una mejor utilización de las estrategias de control.

Uso prudente del antiparasitario

En biología y en sistemas reales de producción (donde la variable humana es muy importante) la eficacia 100% es más un paradigma que una realidad. En la práctica cabe esperar que un porcentaje de sobrevivientes haga su contribución genética, para eventualmente desarrollar poblaciones parasitarias resistentes o aumentar la frecuencia genética de las ya existentes.

1 Diagnóstico adecuado: La determinación de presencia o ausencia de resistencia, a través de técnicas adecuadas, marca la primera gran diferencia entre el profesional capacitado y el productor agropecuario, quien muchas veces cambia sólo de nombre comercial, para seguir haciendo más de los mismo. Una necesidad impostergable para el manejo futuro de resistencia parasitaria, es el desarrollo de técnicas más sensibles que detecten el problema cuando la frecuencia de genes es todavía muy baja. En el caso de nematodos gastrointestinales, especialmente para el grupo avermectina/milbemicina sería importante disponer de técnicas que detecten resistencia cuando la frecuencia genética es menor al 1% (24). Algo similar ocurre en garrapatas donde se están desarrollando marcadores de ADN que permitan una detección rápida y específica de resistencia (25). Aunque las técnicas actualmente disponibles en endo y ectoparásitos carecen de la sensibilidad necesaria para tomar acciones tempranas contra la resistencia, son una herramienta insustituible para orientar el control a nivel de establecimiento.

2 Refugio y resistencia: La subpoblación de estados libres, especialmente huevos y larvas, se dicen estar en “refugio” ya que no son directamente afectadas por el antiparasitario. Esto ocurre siempre y en forma independientemente del tipo genético de resistencia. En nematodos gastrointestinales, garrapatas y *H. irritans* 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, 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 (rayos solares, desecación), depredadores o simplemente porque no coincidieron con el huésped apropiado y llegaron al límite de sus reservas. Una vez en/sobre el huésped los parásitos susceptibles y resistentes estarán sujetos a pérdidas provocadas por las defensas inmunitarias y/o por la barrera impuesta por huéspedes inespecíficos. Finalmente todos aquellos individuos que hayan superado estas barreras y el tratamiento con antiparasitarios tendrán importancia en el desarrollo de resistencia. 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.

3 Huésped y distribución de parásitos: Es bien conocido el hecho que los miembros de una población parasitaria no tienen una distribución normal en una población/categoría de huéspedes y que la mayoría infecta una pequeña proporción de la majada o rodeo. En endo y ectoparásitos, los animales más susceptibles son los encargados de mantener y/o aumentar las poblaciones de parásitos (26). Por esta razón, cualquier estrategia o combinación de estas, que aumente la capacidad del huésped para sobreponerse al desafío parasitario (selección de resistentes/tolerantes, vacunación, aumento del estado nutricional) disminuirá la dependencia a los antiparasitarios. En el caso de *H. irritans*, si bien suele afectar mayormente a animales adultos, por razones productivas, es preferible tratar a aquellos más parasitados y en estado de crecimiento (10).

4 Frecuencia de aplicación: Es necesario desestimular aquellas estrategias que promuevan la reducción de las poblaciones de parásitos en el huésped y en el “refugio” a través de la aplicación sistemática de drogas. (ej. sistemas supresivos). Este principio es válido para nematodos gastrointestinales, garrapatas y *H. irritans*. Algunos estudios han mostrado, una fuerte asociación entre resistencia y número de tratamientos por año (14). La experiencia acumulada en ovinos debería servir para realizar una utilización juiciosa de antihelmínticos en bovinos, en los cuales también se puede obtener una importante reducción en la contaminación de las pasturas a través de la utilización de endectocidas de gran persistencia (27). En estos casos, el riesgo radica en que se dispondrá de un pequeño refugio (sobreviviente al tratamiento) y una mayor sobrevivencia de los estadios infestantes en las pasturas (28). Por lo tanto, en la planificación de una estrategia de control, se debe admitir algunas pérdidas de producción debidas a parásitos a favor del mantenimiento de poblaciones susceptibles. Cuando la resistencia está presente no tiene sentido seguir utilizando la misma droga e incluso el mismo grupo químico (salvo que no exista un compuesto alternativo) a una frecuencia cada vez más alta. Nuevamente aquí el diagnóstico acompañado del asesoramiento profesional, debe ser el primer paso a cualquier acción de manejo de resistencia.

5 Momentos de aplicación: Las especies parasitarias más patógenas y con mayor potencial biótico, son muchas veces las que “marcan” la frecuencia de tratamientos aplicados por el productor. Esta situación se ha repetido recientemente en algunas áreas templadas de Sudamérica, donde *H. contortus* es el parásito más importante para el productor pero el problema más grave de resistencia es *T. colubriformis* que ha sido presionado innecesariamente con antihelmínticos de amplio espectro (29) (30). La utilización cada vez más frecuente de endectocidas en muchas áreas productivas del mundo, puede amplificar esta tendencia para endo y ectoparásitos. Si bien un aumento de la frecuencia de antiparasitarios es considerado importante en la selección de resistencia, la inversa no es siempre cierta. Al menos en nematodos gastrointestinales, la presión de selección ejercida por el tratamiento dependerá del poder de dilución de las poblaciones en refugio y del tipo genético de resistencia. (24) (31). En parásitos donde las poblaciones en refugio son naturalmente importantes (ej. nematodos gastrointestinales, garrapatas) condiciones epidemiológicas especiales, (estación desfavorable, intensa sequía) pueden cambiar dramáticamente la presión de selección del tratamiento por falta de un adecuado efecto de dilución. En *H. irritans*, por ejemplo, es recomendable emplear insecticidas en estaciones picos, sólo en aquellos animales que excedan un nivel mínimo de moscas. De esta manera se mantendrá el efecto de dilución del refugio (10). En *H. contortus* la misma situación suele ocurrir potenciando la resistencia de tipo monogénico a las avermectinas. Se ha notado en ciertas regiones de Australia que la prevalencia de resistencia a avermectinas es mayor, en zonas de veranos secos que en áreas de veranos húmedos con mayores poblaciones parasitarias (Turner, A. Comunicación personal, 1999).

6 Dosis/concentración de antiparasitario. En formulaciones orales, inyectables y pour-on, la utilización de pesos promedios (aparte de los errores humanos de apreciación del peso) es causa frecuente de sub-dosis. Esto es especialmente cierto en sistemas extensivos donde la dispersión de pesos en una categoría determinada (cabeza y cola de parición) suele ser muy grande. No existe un común acuerdo si la administración de antiparasitarios por debajo de sus niveles de eficacia, selecciona para resistencia. Esta discusión con seguridad se debe a que todavía se conoce muy poco sobre los mecanismos que favorecen el desarrollo de resistencia y a que se estén mirando distintos tipos genéticos de resistencia. La utilización de modelos matemáticos en helmintos, sugieren que para no presionar las poblaciones parasitarias la eficacia del antiparasitario tendría que ser tan baja que el antihelmíntico no cumpliría su objetivo (disminuir las pérdidas productivas). En cambio, los bajos niveles de eficacia, producido por la sub-dosis, favorecerían la selección de heterocigotos y el aumento progresivo de tipos de resistencia poligénicos. En el caso de garrapatas un razonamiento similar es aplicable. Se considera además, que un acaricida que no es capaz de disminuir las poblaciones de garrapatas, necesita un mayor número de tratamientos y lo que se gana por un lado se pierde por el otro (25). Sin embargo la inversa no es necesariamente cierta, por lo que no se puede generalizar la opinión de que el aumento de la dosis/concentración, es una estrategia para matar la mayor parte de los heterocigotos resistentes como fue sugerido en el caso de garrapatas y helmintos (32) (33). Por ejemplo en el caso de amitraz, se ha determinado que un aumento de concentración recomendada tiene muy poco efecto sobre un aumento de su eficacia sobre los heterocigotos resistentes y en consecuencia para dilatar la aparición de resistencia. Esto es debido a que la resistencia en los heterocigotos es posiblemente semidominante (25). El lento desarrollo de resistencia en el caso de amitraz, puede ser debido a una falta de capacidad de las cepas resistentes, para sobrevivir en el medio ambiente y competir exitosamente con las poblaciones susceptibles (34).

7 Control de calidad. En el proceso de registro, es donde la autoridad competente del gobierno aprueba la venta y uso de un antiparasitario luego de evaluar que el producto es efectivo y que su utilización no implica riesgo para los animales, la salud pública y el medio ambiente. Principalmente en países en vías de desarrollo la dificultad mayor radica en la certificación analítica de una gran variedad de antiparasitarios, no sólo por la infraestructura sofisticada necesaria sino por el personal especializado requerido para realizar las pruebas. El 49.3% de los países incluidos en el estudio de FAO para los países miembros de la OIE, asume tener dificultades para realizar un buen registro de antiparasitarios. Esta función básica de los gobiernos, se cumple con muchas dificultades en países en vías de desarrollo, los cuales son mucho más permeables a los problemas de falsificación e introducción de drogas de baja calidad. Las principales dificultades anotadas por los países miembros de la OIE, han sido la falta de una legislación adecuada, la no-existencia de una unidad específica de registro, registro en otras unidades del Estado no especializadas en salud animal, falta total o parcial de infraestructura para realizar las determinaciones analíticas necesarias para cada tipo de compuesto, imposibilidad de mantener un monitoreo permanente de la calidad de los antiparasitarios y la falta de conexión entre el registro y la ocurrencia de resistencia a nivel de campo. A este paso sumamente importante le sigue otro posiblemente más complicado de implementar y en donde los países más pobres “están solos” que es el de control permanente de calidad de los antiparasitarios para evitar desbordes en términos de falsificaciones, venta de partidas de drogas por debajo del estándar, utilización de compuestos de uso agrícola en animales, preparaciones “artesanales” y combinaciones de drogas de dudosa estabilidad. Establecer o fortalecer estas dos funciones no es tarea fácil para países con otras urgencias. En la presente década los antiparasitarios genéricos han llegado para quedarse, no es difícil ahora encontrar países donde se comercializa el mismo principio activo con más de 20 diferentes nombres comerciales provenientes de diferentes orígenes y a veces distinta calidad. La competencia en precios y formulaciones de drogas fuera de patente es saludable, siempre y cuando se mantenga la calidad (lo que no sólo significa una concentración correcta del principio activo). Esta situación y la falta de capacitación del usuario, favorecen un aumento de consumo de drogas de bajo precio y muchas veces de dudosa calidad. Sin duda, este es el gran desafío que enfrentan aquellos países que aún no cuentan con la capacidad de controlar toxicidad, residuos y eficacia de los antiparasitarios (5).

8 Rotación de antiparasitarios. A partir de la década de los 80 y sobre todo a nivel de antihelmínticos la recomendación generalizada fue la de rotar anualmente de drogas de amplio espectro. Dicha recomendación se basa en el hecho de que a las poblaciones en refugio seleccionadas por el antihelmíntico “A” durante un año, sólo le quedan dos posibilidades en la siguiente rotación, morir sin ser ingeridas o ser ingeridas por la población de huéspedes que estaba siendo tratada por el antihelmíntico “B” con diferente modo de acción. Esto parece funcionar cuando se trata de drogas sin persistencia (Bencimidazoles y Levamisoles) pero es diferente en el caso de algunas Lactonas Macrocíclicas (LM) de mayor persistencia. El advenimiento de resistencia a estos grupos en casi todas partes del mundo y la aparición de drogas genéricas de bajo costo ha llevado a replantear el problema de la rotación anual para drogas de mayor persistencia. Por ejemplo, existen drogas como moxidectin, que tienen una importante persistencia especialmente para *Haemonchus spp* y *Ostertagia spp.* dando un período protectorio de alrededor de 9 semanas (incluido el período prepatente). Si se utiliza la droga a ese intervalo (ejemplo wormkill) en poblaciones susceptibles de nematodos, muy pocos parásitos podrán ciclar y las poblaciones parasitarias tendrán dos caminos posibles, la extinción o la casi extinción con rápido desarrollo de resistencia. Por eso en estos casos, es recomendable la rotación a un principio con diferente modo de acción en el tratamiento siguiente. (Dobson, R. Comunicación personal. 1999). En el caso de garrapatas, algunos acaricidas tienen un período residual muy reducido como el amitraz por lo que la oportunidad de seleccionar individuos resistentes es menor. Nuevamente en el caso de las LM con una persistencia muy extendida estas posibilidades aumenta. Por lo menos en teoría para disminuir los riesgos de selección, sería necesario un acaricida con una persistencia suficiente como para erradicar una o dos generaciones de garrapatas y luego tener la capacidad de declinar su eficacia rápidamente (25).

9 Medidas de cuarentena Esta es una medida largamente aceptada, aunque no siempre implementada, en el caso de garrapatas y sarna. En nematodos gastrointestinales sin embargo, se pensaba que podría haber un efecto de dilución importante por parte de las poblaciones en refugio del establecimiento de destino. Actualmente esta situación ha cambiado, debido fundamentalmente a:

- Existe una alta prevalencia de resistencia antihelmíntica por lo que en muchos casos, no existen poblaciones de nematodos que actúen diluyendo la resistencia.

- Para el caso de la resistencia de *Haemoncus spp* a avermectinas/milbemicinas se ha demostrado recientemente que la resistencia está controlada por un gene único completamente dominante, en estados larvarios y ligado al sexo en estados adultos (más manifiestos en las hembras). Esto explicaría la razón genética, además de las epidemiológicas, de porqué este tipo de resistencia se puede desarrollar más rápidamente que la resistencia a los benzimidazoles que es del tipo poligénico. Esta característica en términos de cuarentena, justifica la importancia de prevenir la introducción de parásitos resistentes en poblaciones susceptibles, realizando un diagnóstico de resistencia a avermectinas/milbemicinas.(24)

CONTROL INTEGRADO DE PARÁSITOS:

La dependencia total en un solo método de control ha demostrado ser poco sustentable y costo-eficiente en el largo plazo (35) (36), (37). En áreas más pobres y sistemas de producción extensivos, el principio darwiniano de la sobrevivencia de los “individuos más adaptados” es una constante. Estas condiciones a veces extremas, son una combinación de muchas variables, como el estrés ambiental, la resistencia, tolerancia, la subnutrición, el desafío parasitario y otras enfermedades. En manejo impuesto por el productor es otra importante variable que tiene que ser considerada en el momento de planificar una estrategia de control parasitario. En términos de resistencia antiparasitaria el Control Integrado de Parásitos (CIP) combina adecuadamente varias herramientas de control, a efectos de desestabilizar la formación de aquellas poblaciones parasitarias con mayor proporción de individuos genéticamente resistentes, manteniendo un nivel adecuado de producción. (5). Generalmente se asocia CIP a una drástica disminución de la frecuencia de tratamientos. Como se ha visto anteriormente para prevenir y manejar la resistencia, no sólo es suficiente disminuir la dependencia a los antiparasitarios, sino también utilizarlos en épocas/momentos/animales que no aumenten la presión de selección genética (38).

Existen tres niveles en donde se puede utilizar el CIP:

- para el control de una especie parasitaria (ej. garrapatas);
- para dos o más especies que conviven con el huésped (ej. garrapatas + enfermedades transmitidas + *H. irritans*)
- para dos o más especies que conviven con el huésped integrando aspectos socioeconómicos y particularidades de los sistemas de producción.

La implementación de un CIP tiene algunos componentes importantes que a veces son difíciles de lograr en países en vías de desarrollo, estos son, la disponibilidad de resultados provenientes de la investigación aplicada, un cambio de política que estimule la aplicación de métodos menos dependientes de los antiparasitarios y la participación del productor y su asesor veterinario en los programas de capacitación. Algunos sistemas de CIP pueden ser complicados de implementar, pero la utilización rutinaria de modelos computarizados, permitirán razonar las medidas de control de una manera más sencilla, global y económica (39) (40) (41).

Las estrategias de CIP, combinan los principales métodos de control de ecto y endoparásitos a saber: Control Químico y No-Químico. En áreas del mundo donde todavía la resistencia a los antiparasitarios no representa un grave problema, no han existido incentivos para desarrollar alternativas no-químicas de control. Esto es especialmente cierto en ectoparásitos, donde las medidas de control no-químicas son básicamente inexistentes (26). En adelante se desarrollarán conceptos de control no-químico que pueden ser combinados a nivel de establecimiento sobre la base de un buen conocimiento de la epidemiología parasitaria.

Manejo del pastoreo

Basados en conocimientos epidemiológicos, donde las variaciones estacionales y la disponibilidad de larvas en la pastura son elementos claves, es posible el manejo del pastoreo para obtener un control parasitario. El objetivo de todas estas estrategias consiste en la obtención de pasturas seguras, que son aquellas que presentan

bajos niveles de contaminación parasitaria y por ello no representan un riesgo parasitario inmediato para los animales.

Descanso de pasturas: Aplicable a nematodos y garrapatas. Con esta estrategia se puede obtener pasturas seguras o eventualmente limpias de parásitos.

Principio: La no-coincidencia huésped-parásito, produce un gasto progresivo de las reservas de las larvas, que se encuentran expuestas a la acción directa de los rayos solares y de la desecación.

Requisitos: Es el principio más antiguo utilizado empíricamente en pastoreos nómades. En establecimientos comerciales, es necesario contar con un buen conocimiento de la sobrevivencia de los estados no parasitarios para estimar la practicidad del período de descanso. El descanso de pasturas no es igualmente eficaz en distintos climas, estaciones del año, suelos y topografías. Por ejemplo, el descanso es sensiblemente superior en climas tropicales, durante el período seco, en suelos de mayor permeabilidad y drenaje y en áreas fuertemente onduladas de buena infiltración.

Ventajas: Puede ser utilizado eficazmente en rotaciones agrícolas ganaderas y es relativamente sencillo de implementar. En áreas cálidas y secas de Colombia, para disminuir el desafío larvario de garrapatas se recomienda mantener la pastura libre de ganado durante cuatro a seis semanas, período en el cual gran parte de estas son destruidas en el medio ambiente (42).

Desventajas: Son principalmente de manejo del pastoreo, ya que las pasturas deben estar libres semanas o meses (dependiendo de las condiciones) produciéndose un endurecimiento y pérdida de calidad del forraje. Esto se hace especialmente importante en ovinos que comen pasturas bajas de mejor calidad y palatabilidad.

Consecuencias epidemiológicas: Reducción de los niveles de contaminación, producción de pasturas seguras o eventualmente limpias de parásitos.

Posible combinación con otras estrategias: En general se considera que los beneficios que pueda otorgar el descanso de pasturas desde el punto de vista parasitario, pueden ser obtenidos con otras estrategias de manejo de mayor aplicabilidad. No obstante esto, no tiene restricciones de uso en cualquier esquema de CIP y en algunas áreas se hace naturalmente luego de la quema de campos.

Pastoreo alterno: Este tipo de pastoreo puede ser utilizado para obtener pasturas seguras, alternando diferentes especies de rumiantes o distintas categorías, dentro de una misma especie animal (43) (44). Los resultados obtenidos son muy alentadores, incluso en áreas de clima templado (45) (46) (47).

Principio: está basado en tres hechos biológicos:

- la tendencia a desarrollar nematodos en bovinos y ovinos es diferente;
- se mantiene libre la pastura del huésped /categoría motivo de control por lo cual no se permite ciclar durante ese período las especies parasitarias específicas;
- los bovinos en pastoreo natural, logran una buena protección contra nematodos gastrointestinales luego de los 18-24 meses de edad. Estos pueden actuar como “aspiradoras” de larvas que al ser consumidas no podrán desarrollar y contaminar las pasturas. En áreas tropicales este estado puede retardarse por lo que es necesario desarrollar estudios locales para determinar la capacidad del bovino para controlar cepas ovinas.(37)

Requisitos: Sistemas de producción mixtos para alternar con la especie/categoría de rumiantes a la que se quiere aplicar el control parasitario. Potreros con buenos alambrados perimetrales.

Ventajas: Se puede aplicar con cualquier establecimiento que utilice pastoreo de animales, con una mínima inversión. El potrero (s) puede seguir siendo utilizado con animales, lo cual evita cambios abruptos de carga animal en algunos potreros del establecimiento.

Desventajas: Cuando se trabaja con ovinos los mayores inconvenientes prácticos han sido la falta de pasturas de buena calidad para mantener categorías de alta selectividad en el consumo de forraje (ej. corderos) y problemas de mal estado de los alambrados que pueden hacer perder el efecto del pastoreo alterno (29). Si fuera necesario, es conveniente utilizar drogas de gran persistencia a la salida del pastoreo alterno, cuando los animales regresan a pasturas muy contaminadas.

Consecuencias epidemiológicas: Reducción de los niveles de contaminación y producción de pasturas seguras.

Posible combinación con otras estrategias: Una vez que se cumplan los requisitos, el pastoreo alterno es una estrategia que puede ser combinada fácilmente con cualquier estrategia de CIP.

Pastoreo rotativo: Aplicable a nematodos especialmente de ovinos. Este sistema combina el objetivo de la optimización del crecimiento y la productividad de la pastura con el control de parásitos.

Principio: En este sistema de pastoreo, los animales no ocupan siempre toda el área de pastoreo (pastoreo continuo) sino que en momentos determinados, existen áreas que se mantienen libres de pastoreo. Los tiempos de pastoreo y descanso son variables y en general ajustados a la calidad y disponibilidad de forraje. Si bien en estos sistemas la carga instantánea aumenta (posibilitando una mayor contaminación) los períodos de descanso suficientemente largos, pueden hacer declinar dramáticamente los niveles de contaminación de la pastura. Esto último varía sustancialmente de acuerdo al clima, ya que en climas templados la sobrevivencia larvaria es mayor y la contaminación declina más lentamente. En áreas templadas de América Latina se llevaron a cabo una serie de estudios para evaluar el sistema de pastoreo, la pastura y el comportamiento animal, estableciéndose la conveniencia de realizar pastoreo diferidos en otoño-invierno y continuos en primavera-verano (48). Sobre la base de esta mejor utilización de las pasturas, se diseñó una serie de estudios/repeticiones que vienen siendo evaluados para el control de nematodos intestinales del ovino. De acuerdo a los resultados obtenidos, existe una fuerte evidencia de que en el clima templado de Uruguay, un descanso de 90 días es el mínimo necesario para obtener una disminución significativa de las larvas en las pasturas y en los animales (Castells, Nari y Salles, no publicado). También fueron encontrados resultados satisfactorios, en predios comerciales con 2 rotaciones diarias y consumo a ras de tierra de las pasturas, con retorno a los 90 días (Fodere, H. comunicación personal. 1990). En climas tropicales como en Malasia y otras islas del Pacífico, se ha logrado un buen control de nematodos gastrointestinales con pastoreos máximos de 4 días y descansos de 30 días, debido a que existe una masiva mortandad de larvas entre 4 y 6 semanas luego de la contaminación (49) (50). En Paraguay, se están obteniendo buenos resultados en el control de *Haemonchus contortus* con pastoreos de 3.5 días y regreso a la misma pastura a los 40 días (S. Maciel comunicación Personal. 2000). En bovinos, aparte de la mejor utilización del forraje, no se han obtenido buenos resultados desde el punto de vista parasitario. Esto posiblemente sea debido a que las materias fecales son un reservorio más eficiente de larvas y que las mayores cargas instantáneas fuerzan a los bovinos a comer más cerca de las materias fecales (27). Sin embargo, muy poca experiencia existe en el comportamiento del pastoreo rotativo en climas sub-tropicales y tropicales, donde existe una mayor actividad y muerte de estados infestantes.

Requisito : Disponibilidad de alambradas, principalmente eléctricas.

Ventajas: Continua reducción de la contaminación de las pasturas, mínima dependencia a los antihelmínticos y mejor utilización de la pastura permitiendo aumentar la producción por hectárea.

Desventajas: Mayor inversión en alambradas e infraestructura de bebederos. La mayor necesidad de “mano de obra” y atención, puede ser una de las causas de la no adopción de esta estrategia (37). Necesidad de seleccionar una categoría prioritaria para la rotación (ej. majada de cría, corderos).

Consecuencias epidemiológicas: Reducción de los niveles de contaminación y producción de pasturas seguras.

Posible combinación con otras estrategias: Es especialmente recomendada para disminuir el número de tratamientos en categorías susceptibles como corderos y ovejas de cría. Posibilidad de combinarlo con otras medidas de control como FAMACHA (durante el pastoreo continuo) o la suplementación de melaza + hongos predadores una vez que estas técnicas estén validadas.

Manejo de los animales

Destinado a incrementar la resistencia /tolerancia natural a los parásitos de la majada o rodeo a través de selección, vacunación y mejora del estado fisiológico.

Suplementación: La subnutrición y la malnutrición crónica es un hecho común en muchas áreas ganaderas del mundo. Por definición, los antiparasitarios no han sido desarrollados para solucionar problemas nutricionales sino para eliminar poblaciones parasitarias, cuya acción se confunde con la subnutrición (51). Una vez utilizado el antiparasitario, si este es efectivo, es imperativo insistir en mejorar la cantidad y calidad de la dieta. Es bien conocido el hecho de que un plano de nutrición es un componente importante en la respuesta de los animales al parasitismo, afectando el desarrollo y establecimiento de los parásitos y también influenciando la magnitud de sus efectos patogénicos (52). Mejorar el plano nutricional es una recomendación válida para casi cualquier parásito. En nematodos gastrointestinales, existen evidencias que la suplementación con proteínas puede hacer más marcada las diferencias entre ovinos susceptibles versus resistentes, posiblemente debido a un efecto “booster” de las Ig A (53). El “efecto parásito” de la suplantación proteica aumentando la resistencia, dependerá de cuan deficitario sea el estado de los ovinos ya que la función inmunitaria parece ser prioritaria con respecto al crecimiento (54). En garrapatas, es largamente reconocida la importancia de la subnutrición, en épocas-momentos donde la calidad y cantidad de forraje disminuye, afectando en la resistencia natural del bovino a nuevas infecciones de garrapatas y enfermedades transmitidas (55).

Principio: La suplementación con minerales y nitrógeno no proteico, puede mejorar sensiblemente la fisiología del rumiante, llevando a un mayor consumo de pastura y a un aumento de la producción de proteínas por parte de la flora microbiana. Existirá como resultando, en una mayor disponibilidad de proteína para la digestión y absorción a nivel de intestino.

Requisitos: Tecnología disponible localmente para la preparación de bloques o “pellets” de minerales y/o una fuente de nitrógeno no proteico (56) (57).

Ventajas: Aumento de la productividad con animales más capaces de sobrellevar el efecto del parasitismo.

Desventajas: Costos del suplemento y a veces cierta resistencia de uso por parte del productor.

Consecuencias epidemiológicas: Mayor competencia para tolerar los efectos de la infección parasitaria. En animales más resistentes, una disminución de la contaminación de las pasturas.

Posible combinación con otras estrategias: Sin restricciones para combinar con cualesquiera estrategias. En nematodos gastrointestinales, puede ser la medida complementaria de elección, para combinar con nuevas tecnologías como la que utiliza hongos depredadores.

Animales Resistentes: Aplicable a nematodos gastrointestinales y garrapatas. Un número sustancial de evidencias han demostrado que en nematodos gastrointestinales y garrapatas existen diferencias genéticas entre razas (58) (59) (60) (61) y poblaciones de animales (62) (63) (64) en términos de su habilidad para responder a desafíos larvarios desde la pastura. Es conocido el hecho de que una vez establecida la resistencia a nematodos gastrointestinales y garrapatas se mantiene por vida y es efectiva para distintas especies de estos grupos parasitarios(53). Estas razas/poblaciones de ovinos, cabras, bovinos requieren un mínimo de tratamientos antiparasitarios y en consecuencia pueden ser utilizados en estrategias de CIP.

Definiciones: Los animales resistentes tienen la habilidad de resistir al establecimiento y subsecuente desarrollo de la infección parasitaria. Los animales tolerantes tienen la capacidad de mantener su producción en forma independiente del grado de infección parasitaria. La heredabilidad de la resistencia a helmintos se encuentra entre valores medios de 0.25 y 0.35 y en garrapatas ha sido bien documentada. La heredabilidad de la tolerancia a los nematodos es menor y todavía no se dispone de marcadores eficaces para detectar aquellos animales superiores en esa característica. (65)

Principio: Desarrollar programas de cría para la selección de animales resistentes/tolerantes y de esa manera aumentar la resistencia global de la majada/rodeo reduciendo la dependencia a los antiparasitarios. La resistencia natural a garrapatas se desarrolla luego de las primeras exposiciones y se expresa por una repuesta cutánea seguida por una severa hipersensibilidad que impide la alimentación normal de la larva y promueve el lamido. (66). En el caso de nematodos esta resistencia puede manifestarse de diferente manera según la raza. La resistencia en corderos “Scottish Blackface”, parece afectar más el crecimiento de los nematodos y la fecundidad de hembras, que el número de parásitos, como ocurre normalmente con otras líneas de ovinos resistentes. También parecen existir algunas diferencias entre géneros de parásitos ya que *Teladorsagia* spp se ve afectada mayormente en la postura y *Trichostrongylus* spp en el número de nemátodos establecidos (53). En el caso de garrapatas la selección de animales se hace directamente sobre la base de contajes relativos de hembras mayores de 4.5mm, en el caso de cruzas *Bos indicus* x *Bos taurus* hasta un 15% de animales pueden ser más susceptibles y portar el 50% de las garrapatas del potrero (67). En el caso de nematodos el contaje de huevos por gramo (H.p.g) sigue considerándose como el marcador más práctico y eficiente (53). La medida de tolerancia para *H. contortus* en ovinos utilizada es la coloración de la conjuntiva (anemia) que tiene una fuerte correlación con el valor hematócrito (68).

Requisitos: En el caso de garrapatas la disponibilidad de razas *Bos indicus* para la planificación del programa de cruzas. En ambos casos es necesario el apoyo de organizaciones de productores y centros especializados ya que es muy difícil mantener un emprendimiento de largo aliento a través de un esfuerzo individual. Es necesario medir el progreso genético que se está realizando.

Ventajas: Reducción de la utilización de antiparasitarios y un menor riesgo de residuos en productos animales. Es compatible con programas de inseminación para aumentar la proporción de animales superiores. En el caso de garrapatas, es posible obtener más fácilmente un estado de equilibrio enzootico para enfermedades transmitidas.

Desventajas: Requiere proceso lento de selección, la colaboración del ganadero y un aumento de las evaluaciones/registros. En el caso de garrapatas, es necesario evaluar el comportamiento diferente de razas *Bos indicus* y sus cruzas (fertilidad, ganancia de peso, manejo).

Consecuencias epidemiológicas: El aumento de la resistencia de los animales reduce globalmente la contaminación de las pasturas y en consecuencia la disponibilidad de larvas infestantes. En el caso de un aumento en la tolerancia en animales infectados con nematodos gastrointestinales, la tasa de contaminación puede no estar disminuida y afectar a aquellos animales más susceptibles. La tendencia actual es tratar de seleccionar para las dos características (69).

Posible combinación con otras estrategias: La selección de animales resistentes puede ser combinada con cualquier tipo de estrategia. La utilización de animales tolerantes tiene algunas restricciones para ser utilizada (ej. utilización pasturas seguras) pero potencialmente se adapta más a la realidad de muchos establecimientos de países en vías de desarrollo.

Vacunación: Una cantidad importante de recursos y esfuerzos se ha invertido en las últimas décadas para desarrollar vacunas eficaces para endo y ectoparásitos. Sin embargo esta tarea no ha sido sencilla debido a la complejidad de mecanismos relacionados a la respuesta inmune y a la diferente capacidad de respuesta de la población de animales. Todavía quedan requerimientos prácticos para resolver para muchas vacunas, como la estrategia de selección de antígenos, el fraccionamiento de los extractos de parásitos, evaluación de antígenos de secreción-excreción o la identificación de antígenos basados en la función (enzimas) (70). En este momento existen por lo menos cinco vacunas de ectoparásitos en desarrollo, pero las dos únicas vacunas disponibles comercialmente son Tick Gard™ (Australia) y Gavac™ (Cuba) para el control de *B. microplus* (Pruett99). En helmintos se ha intentado seguir entre otras líneas de investigación, el modelo de la vacuna contra *Dictyocaulus viviparus* en bovinos y en alguna medida la de *D. filaria* en ovinos, las únicas comercialmente disponibles en nematodos de rumiantes (37). Lamentablemente los resultados obtenidos hasta el momento no son alentadores, como para producir vacunas comercialmente viables. Las vacunas irradiadas han caído lentamente en desuso y hoy son consideradas más bien como herramientas que ayudarán a definir mejor la respuesta inmune y el desarrollo de nuevas vacunas contra nematodos. (70) (71). Por esta razón, sólo se resumirá las características de la vacuna contra garrapatas.

Principio: La vacuna utiliza antígenos que naturalmente no producen una reacción inmune en el huésped, los cuales son llamados “antígenos ocultos”. Estos son más inmunogénicos que los antígenos convencionales y posiblemente provocan una respuesta inmunológica más perjudicial para el parásito (26). Se basa en la utilización de un antígeno de membrana asociado al intestino de la garrapata (Bm86). El Bm86 ha sido clonado en *E. Coli* o en *Pichia pastoris*. Una vez ingeridos por la garrapata, los anti-Bm86, producen la lisis de las células intestinales causando el pasaje del contenido intestinal a la hemolinfa. Su acción, en experimentos controlados, es de un 20-30% de mortalidad de adultas, un 30% de reducción del peso de las teleoginas y un 60-80% de la postura de huevos de las teleoginas. Si el impacto de la vacuna, es medido por su efecto sobre la capacidad reproductora de una sola generación de garrapatas, se estima que la eficacia alcanza a un 90%. (72)

Requisitos : Antes de que se establezca un plan de vacunación es necesario realizar un análisis costo beneficio de su aplicación y considerar el aspecto de educación del productor para evitar que su acción/eficacia sea comparada a los acaricidas clásicos. Las vacunas deben ser utilizadas como ayuda al control y su utilización es especialmente relevante en áreas de establecimientos con resistencia múltiple.

Ventajas: Reduce las poblaciones de garrapatas por mecanismos completamente diferentes a los que lo hacen los acaricidas convencionales y por lo tanto reduce la presión de selección de resistencia. Su utilización ha llevado a una dramática disminución de los brotes de *Babesia spp* en Cuba (Méndez Mellor, comunicación personal. 2000) hecho que ya había sido evidenciado para *B. Bovis* (73). No ofrece ningún riesgo para el medio ambiente.

Desventajas : Las vacunas disponibles no tienen un efecto “knock-down” como los acaricidas tradicionales ya que su efecto se ejerce más protegiendo al rodeo (bajando tasas de contaminación e infección) que al individuo. Por esta razón es que algunos productores han mostrado reservas para usarlas. Es probable que en algunos países donde se ha comercializado, no se haya marcado suficientemente el perfil inmunológico y la influencia epidemiológica de la vacuna.

Consecuencias Epidemiológicas: Reduce el nivel de contaminación de huevos y larvas en la pastura disminuyendo la dependencia en acaricidas. Posibilita el desarrollo de estabilidad enzootica para *Babesia spp*. Las vacunas recombinantes han demostrado ser también efectivas, contra *B. annulatus*, *B. decoloratus* y *Hyalomma anatolicum* (74).

Posible combinación con otras estrategias: La vacunación puede ser combinada con cualquier tipo de estrategia química y no química pero su acción será reforzada si se utiliza en animales resistentes. La utilización combinada de la vacuna con algunas LM tiene un efecto sinérgico, posiblemente debido a un aumento de la permeabilidad de la membrana intestinal que favorece la acción de la LM (34).

DESARROLLO DE NUEVAS ESTRATEGIAS

Una de las paradojas de la resistencia es que una vez que esta aparece, muchas opciones de control parasitario dejan de ser efectivas. Por esta razón, no sólo es importante la validación local de estrategias ya desarrolladas, sino también la investigación de nuevas tecnologías. En la encuesta mencionada en el comienzo de este trabajo, que recoge la visión oficial de 77 Países Miembros de la OIE, sólo uno mencionó la necesidad de incentivar la investigación de nuevas estrategias de control como mecanismo válido al manejo y control de resistencia. (5). En casi todos los grupos de parásitos resulta alarmante, la falta de opciones de control no-químicas disponibles. Aquí se resumirán dos ejemplos de tecnologías, que aunque en vías de validación, prometen tener suficiente flexibilidad para ser aplicadas en sistemas reales de producción.

FAMACHA¹: desarrollada originariamente en Sudáfrica, para el control de *H. contortus* en ovinos (49). En estos momentos se está validando en Brasil, Paraguay, Uruguay e incluso Sudáfrica (75) (76) (77).

¹ FAMACHA: Faffa Malan Chart

Principio: Dos décadas atrás se determinó que la capacidad de desarrollar una fuerte repuesta inmune en *H. contortus* no siempre resulta en la habilidad de sobrellevar los efectos asociados a la infección. Dentro de una majada existe una proporción de individuos completamente susceptibles mientras que otros muestran distintos grados de resistencia o tolerancia a los nematodos. La utilización de modelos de matemáticos permitió desarrollar la hipótesis de que la resistencia antihelmintica puede ser dilatada en el tiempo, tratando sólo aquellos animales afectados por los nematodos. (39) En este caso el “refugio” de larvas infestantes en las pasturas (mantenido por los animales no tratados) sería el encargado de “diluir” las poblaciones de nematodos resistentes. Sobre este principio fue desarrollada la técnica de FAMACHA, que visualiza distintos niveles de anemia producida por *H. contortus* a través de la coloración de la mucosa ocular. (78). Como FAMACHA sólo detecta anemia, como una manifestación del “efecto *Haemonchus*”, es más una medida de tolerancia que de resistencia (65).

Requisitos: Personal bien capacitado para establecer en el ámbito de la población de ovinos/cabras los distintos grados de coloración de la mucosa ocular de acuerdo a una escala preestablecida (A, B, C y D). Esta escala se ha desarrollado de acuerdo a estudios de correlación entre el hematocrito y la coloración de la mucosa (68). Previo a su aplicación, es necesario realizar un Test Reducción Contaje de Huevos, para determinar la presencia y/o magnitud del fenómeno de resistencia.

Ventajas: Gran flexibilidad para utilizarla, en casi cualquier sistema de producción ovina-caprina, disminuyendo el costo por concepto de antihelminticos. Disminución de la presión de selección para el desarrollo de poblaciones de nematodos resistentes a los antihelminticos. Posibilidad de descartar aquellos animales que repiten dosis, de una manera económica. Posibilidad de utilizarlos en establecimientos de muy pocos recursos y/o con personal de mínimo nivel educacional (fácilmente realizable).

Desventajas: Posibilidad de diagnósticos erróneos (principalmente en áreas donde *F. Hepática*, *T.colubriformis* son un problema). FAMACHA es una técnica fácilmente realizable, pero difícilmente entendible (en su fundamento) por el productor. Esto ha llevado a actitudes simplistas, pensando que la tecnología es “la solución” para cualquier problema parasitario. Se han observado respuestas no consistentes en algunas categorías (corderos muy jóvenes, ovejas recién paridas) o en situaciones de desnutrición (76). Aumenta el laboreo, lo que puede ser un problema en grandes establecimientos que cada vez tienen menos personal.

Consecuencias Epidemiológicas: Disminuye la presión antihelmintica sobre la población total de parásitos, permitiendo aumentar gradualmente la proporción de animales resistentes/tolerantes.

Posible combinación con otras estrategias: Se puede combinar en forma diferida con cualquier estrategia de manejo de pasturas, como por ejemplo a la salida de un pastoreo rotativo o luego de la utilización estratégica de un pastoreo diferido.

Hongos patógenos: En garrapatas se conocen por lo menos seis géneros de hongos patógenos, incluyendo *Metarhizium*, *Beauveria*, *Paecilomyces*, *Verticillum*, *Rhizopus* y *Fusarium* con resultados experimentales promisorios, aunque falta bastante para su validación y aplicación práctica. (79) (80). Para el caso de nematodos gastrointestinales, su aplicación parece más cercana, por lo que se resumirán algunos aspectos importantes de su utilización. Existen más de 200 especies de hongos capaces de utilizar nematodos como fuente de nutrientes (81). Dentro de estos tienen especial importancia los hongos atrapadores los cuales han desarrollado órganos especializados, para atrapar larvas en movimiento. En términos prácticos, para que una especie de hongos nematófago pueda ser utilizada como un agente biológico de control, tiene que ser capaz de pasar el tracto gastrointestinal del rumiante sin ser destruido, germinar, crecer, atrapar y destruir nematodos en las heces. Ultimamente los mayores esfuerzos de investigación han sido puestos en *Duddingtonia flagrans*, una especie de amplia distribución mundial, cuyas esporas han demostrado tener una capacidad superior para atravesar el tracto gastrointestinal. (82).

Principio: Destinado a combatir los estados libres de nematodos que se encuentran en la materia fecal de ovinos, caprinos, bovinos, equinos y cerdos (83). La utilización estratégica de clamidospóras de *D. flagrans* en el alimento, luego del pasaje por el tracto gastrointestinal, produce una red con anillos constrictores, que atrapan larvas y la destruyen. Se estima que la aplicación correcta de este tipo de tecnología no producirá una

eliminación total de la población larvaria, permitiendo un gradual aumento de inmunidad con una menor dependencia en los antihelmínticos (84).

Requisitos: Producción y disponibilidad de gran cantidad de clamidospóras, con un vehículo apropiado para su administración en condiciones de campo, a través de la suplementación, la utilización de bloques minerales y en el futuro, de la utilización de cápsulas intrarruminales con liberación controlada de clamidospóras (85). En sistemas de producción extensivos, es necesario contar con un acabado control de la epidemiología parasitaria, para determinar en qué momentos de mayor disponibilidad larvaria es necesario realizar las aplicaciones.

Ventajas: Una vez que se dispone del “Know How” su producción es relativamente económica. Disminuye la dependencia en antihelmínticos.

Desventajas: No existe actualmente un producto estándar disponible. Cada país deberá contar con su propia producción de clamidospóras y determinar la manera más conveniente de administrarla.

Consecuencias Epidemiológicas: La utilización de hongos destructores de nematodos produce una progresiva reducción de infestividad de las pasturas sin efectos adversos demostrados en el medio ambiente (86).

Posible combinación con otras estrategias: Amplia flexibilidad de aplicación con otras estrategias, combinado con suplementación. Tecnología compatible con granjas de tipo orgánico.

CONCLUSIONES:

Un enfoque realista de la situación actual, debe admitir algunas premisas para los más importantes grupos de parásitos que hace sólo una década atrás, podrían ser consideradas como meras especulaciones alarmistas:

- El antiparasitario es un recurso necesario pero **no renovable**, en la medida que la resistencia va avanzando progresivamente sobre los más modernos grupos químicos disponibles.
- La tecnología no-química disponible actualmente, **no es capaz** de sustituir completamente a las drogas, por lo que extender su “vida útil” es una necesidad impostergable para el productor, los gobiernos y la industria farmacéutica. La experiencia de más de cinco décadas, ha demostrado que no existe antiparasitario “resistente” a la resistencia.
- Los gobiernos y la industria farmacéutica, **no disponen** de la misma capacidad operativa del pasado y en consecuencia, cabe esperar, un aumento del número de establecimientos que no dispongan de opciones de control.
- El tiempo del control “fácil y práctico” **ha expirado**. Cada vez es más importante integrar distintas y a veces más complicadas estrategias de control para lograr los mismos resultados.
- Es necesario realizar los máximos esfuerzos para **desarrollar, validar y utilizar** sistemas de CIP a efectos de contrarrestar los efectos producidos por la resistencia.

REFERENCIAS

1. Schillhorn Van Veen T.W. Sense or nonsense? Traditional methods of animal parasitic disease control. *Vet. Parasitol.* (1997), 71:177-1942
2. Vial H J, Traore M, Failamb and Ridley R G. Renewed strategies for drug development against parasitic diseases. *Parasitol. Tod.* (1999), 15:393-394.
3. Sanger N C and Gill, J. Pharmacology of anthelmintic resistance. *Parasitol. Today.* (1999), 15:141-146.

4. Schillhorn Van Veen T.W. Agricultural policy and sustainable livestock development. *Int. J Parasitol.* (1999), 29:7-15.
5. Nari A and Hansen J W. Resistance of Ecto- and Endo-parasites: Current and Future Solutions, *67th General Session. International Committee. OIE. Paris. 17-21 May. 1999.* (1999)
6. Nolan J. Report of the Workshop on Acaricide resistance in the cattle- tick *Boophilus microplus*. *FAO/IPVDF. Porto Alegre. Brazil, 21-25 November (1994).*..23 p.
7. Echevarria F., Borba M.F.S., Piñheiro A.C., Waller P.J & Hansen J.W. The prevalence of anthelmintic resistance in nematode parasites in sheep in southern Latin America: Brazil. *Vet. Parasitol* (1996), 62, 199-206
8. Eddi C., Caracostantologo J., Peña M., Shapiro J. et al The prevalence of anthelmintic resistance in nematodes parasites in sheep in southern Latin America: Argentina. *Vet. Parasitol.* (1996),62,:189-197.
9. Thullner F. Impact of pesticide resistance management based on a regional structure. *World Anim. Rev.*, (1997),89:41-47.
10. Kunz S.E. & Kemp D.H.. – Insecticides and acaricides: resistance and environmental impact. *Rev. sci. tech. Off. int. epiz.*. (1994),13: 124-128.
11. Anon. Iterim Report of Working Party. Anthelmintic/Acaricide Resistance. Agenda. 8.5.1.October.(1999), 3p.
12. Nari A. Enfoque epidemiológico sobre el diagnóstico y control de resistencia a antihelmínticos en ovinos. *Edit. Hemisferio Sur.* Montevideo. Uruguay. (1987), 60p
13. Maciel, S et al.The prevalence of anthelmintic resistance in nematode parasites of sheep in southern Latin America: Paraguay. *Vet Parasitol.* (1996), 62:207-212.
14. Nari A., Salles J, Gil A., Waller P.J. & Hansen J.W. The prevalence of anthelmintic resistance in nematodes parasites in sheep in southern Latin America: Uruguay. *Vet. Parasitol.* (1996), 62: 213-222.
15. Martins J. R., Correa B.L., Cereser V.H. & Arteché C.C.P.A situation report on resistance to acaricides by the cattle tick *Boophilus microplus* in the state of Rio Grande do Sul, Southern Brazil. *En: S. Rodriguez Camarillo y H. Fragozo Sanchez (ed). III Seminario Internacional de Parasitología Animal. Acapulco. Mexico. 11-13 Octubre.(1995) 1-8.*
16. Cardozo H. Situación de resistencia del *Boophilus microplus* en Uruguay. *En: S. Rodriguez Camarillo y H. Fragozo Sanchez (ed). III Seminario Internacional de Parasitología Animal. Acapulco. Mexico. 11-13 octubre . (1995), 30-38.*
17. Santamaria Vargas M, Soberanes Céspedes N, Ortiz Najera, A et al. Análisis de la situación actual mediante el monitoreo de susceptibilidad a ixodicidas en *Boophilus microplus* de 1993 a 1999 y medidas preventivas para retardar la resistencia al amitraz en México. *En: Z García Vázquez y H. Fragozo Sanchez (ed). IV Seminario Internacional de Parasitología. Puerto Vallarta. Mexico. 20-22 octubre.(1999), 103-117.*
18. Furlong J.Diagnostico de la susceptibilidad de la garrapata del ganado *Boophilus microplus* a los acaricidas en el estado de Minas Gerais, Brasil. *En: Z García Vázquez y H. Fragozo Sanchez (ed). IV Seminario Internacional de Parasitología. Puerto Vallarta. Mexico. 20-22 octubre.(1999), 41-46.*
19. Cantu A, Almazan C, Garcia Z y Kunz S.Evaluación de la resistencia de los mosquicidas contra la mosca del cuerno (*Haematobia irritans*) en Tamaulipas. *En: Z García Vázquez y H. Fragozo Sanchez (ed). IV Seminario Internacional de Parasitología. Puerto Vallarta. Mexico. 20-22 octubre.(1999), 193*

- 20 A. A. Guglielmone, S.E.Kunz, M.E.Castelli et al. Susceptibilidad al diazinon de la *Haematobia irritans* (Diptera: Muscidae) de diferentes localidades argentinas y del sur de Brasil. *Rev. Med. Veterinária*, Buenos Aires, 81(3) :184-186, 2000
- 21 Benavides E, Romero A, Rodriguez J L y Silva J. Evidencia preliminar de la aparición de resistencia a Lactonas Macro-cíclicas en cepas de la garrapata *Boophilus microplus*. en Colombia. *En: Z García Vázquez y H. Fragoso Sanchez* (ed). *IV Seminario Internacional de Parasitología*. Puerto Vallarta. Mexico. 20-22 octubre. (1999), 260-264.
- 22 Anziani O, Zimmermann G, Guglielmone A, Vasquez R y Suárez V. Resistencia a las ivermectinas de bovinos parasitados por *Cooperia* spp. Comunicación preliminar. *Vet.Arg.* (2000), 164:280-281.
- 23 Fiel C A, Saumell CA, Steffan PE, et al. Resistencia de los nematodos trichostrongylideos- *Cooperia* y *Trichostrongylus* a tratamientos con avermectinas en bovinos de la Pampa Húmeda. Argentina. *Vet. Arg.* (2000), en prensa.
- 24 Le Jambre L F, Gill J H, Lenane I J and Baker P. Inheritance of avermectin resistance in *Haemonchus contortus*. *Intern. J. Parasitol.* (2000), 30: 105-111.
- 25 Kemp D.H., Thullner F., Gale K.R., Nari A. & Sabatini G.A.. Acaricide resistance in the cattle-ticks *Boophilus microplus* and *Boophilus decoloratus*. *Report to the Animal Health Services. FAO.* (1998), 1-32.
- 26 Pruet J H. Immunological control of ectoparasites- a review. *Intern. J. Parasitol.* (1999), 29: 25-32
- 27 Stromberg B E and Averbeck G A. The role of parasite epidemiology in the management of grazing cattle. *Intern. J. Parasitol.* (1999), 29: 33-39.
- 28 Aumont G. Epidemiology/grazing management. *Int. J. Parasitol.* (1999), 29: 49-50.
- 29 Nari A., Franchi M., Rizzo E., Marmol E. y Mautone G. Evaluación de un programa de control de nematodos gastrointestinales en ovinos. Medidas para dilatar la aparición de resistencia antihelmíntica. Serie FPTA-INIA.(2000), 1: 5-20.
- 30 Nari A., Salles J., Castell D. & Hansen J.W. Control of gastro-intestinal nematodes in farming systems of Uruguay. *In: J.W. Hansen*, (ed). *Proceeding of a workshop organized by FAO and the Danish Centre for Experimental Parasitology*. Ipoh, Malaysia 5-12 October 1997. (1998), 89-94.
- 31 Barger I.A. Control by management. *Vet. Parasitol* (1998), 72: 493-500.
- 32 Sutherst RW and Comins H N. The management of acaricide resistance in the cattle tick *Boophilus microplus* (Canestrini) (Acari: Ixodidae) in Australia. *Bull. Entomol.Res* (1979), 69:519-540.
- 33 Anderson N. The controlled release of anthelmintics for helminth control in ruminants. In Anderson, N and Waller PJ, eds *Resistance in Nematodes to anthelmintic drugs. Comm. Scient. and Ind. Res. Org Australia.*(1985), 127-135.
- 34 Kemp DH, Mc Keenna, Thullner R and Willadsen P. Strategies. For tick control in a world of acaricide resistance. *En: Z García Vázquez y H. Fragoso Sanchez* (ed). *IV Seminario Internacional de Parasitología*. Puerto Vallarta. Mexico. 20-22 octubre.(1999), 1-10.
- 35 De Castro J.J. Sustainable tick and tickborne disease control in livestock improvement in developing countries. *Vet. Parasitol.* (1997), 71: 77-97.

- 36 Vergara Ruiz R Sistema de manejo integrado de moscas comunes en explotaciones pecuarias: alternativa ecológica y económica. *En: Epidemiología, diagnóstico y control de enfermedades parasitarias en bovinos. Compendio II. CORPOICA. Medellín. Colombia. (1996), 41-50.*
- 37 Waller P.J. Sustainable helminth control of ruminants in developing countries. *Vet. Parasitol. (1997) : 71, 195-207.*
- 38 Besier R.B. Ecological selection for anthelmintic resistance: re-evaluation of sheep worm control programs. *In: J.A. van Wyk & P.C. van Schalkwy (ed). Managing anthelmintic resistance in endoparasites. (1997), 30-38.*
- 39 Barger I.A. The statistical distribution of trichostrongylid nematodes in grazing lambs. *Int. J. Parasitol. (1985), 645-649.*
- 40 Hernandez F, Teel P D and Grant W E. Simulación de rotación sistemática de potreros en la evaluación de estrategias del Manejo Integrado de Garrapatas (MIG) para el control de *Boophilus microplus* (Acari: Ixodidae) en Venezuela. *En: Z García Vázquez y H. Fragoso Sanchez (ed). IV Seminario Internacional de Parasitología Puerto Vallarta. Mexico. 20-22 octubre. (1999), 125-129.*
- 41 Kariuki D.P., Kiara H.K., Muraguri E.K. and Mwangi E.K. Designing control strategies for livestock ticks in Kenya using computer models. *International Tick Modelling Workshop. Nairobi. Kenya. 9-19 September (1997).*
- 42 Benavidez E, Romero A y Rodriguez JL. Situación actual de resistencia de la garrapata *Boophilus microplus* a acaricidas en Colombia. *Recomendaciones de Manejo Integrado. Carta Fedegán. (2000), 61:14-23.*
- 43 Barger I A. Grazing management and control of parasites in sheep. *In Donald A D, Southcott W H and Dineen J K . Eds. The epidemiology and control of gastrointestinal parasites of sheep in Australia. Comm. Scient. Indust. Reas. Org. Australia. (1978), 53-63.*
- 44 Morley, F H and Donald AD. Farm management and systems of helminth control. *Vet. Parasit. (1980), 6: 105-134.*
- 45 Quintana S, Pepe C, Ibarburu A .et al. Manejo parasitario del cordero de destete en campo natural I Pastoreo alterno con bovinos en un área de basalto superficial. *Vet. Mdeo. (1987), 23: 6-14.*
- 46 Nari A, Robledo M, Dambrasukas G et al. Manejo parasitario del cordero de destete en campo natural II Pastoreo alterno con bovinos en un área de basamento cristalino. *Vet. Mdeo. (1987), 23: 15-22.*
- 47 Castells D. y Nari A. 1996.- Sanidad ovina - Alternativas de control. *In: Seminario taller de carne ecológica 24-25 de agosto de 1996 Montevideo. Uruguay.*
- 48 Formoso D. y Gaggero C. Efecto del sistema de pastoreo y la relación ovino /bovino sobre la producción de forraje y la vegetación del campo nativo. *In Seminario de campo natural Ed Hemisferio Sur (1990), 299 -311.*
- 49 Barger I A, Siale K, Banks D J and Le Jambre L F. Rotational grazing for control of gastrointestinal nematodes of goats in a wet tropical environment. *Vet. Parasitol (1994), 53:109-116.*
- 50 Sani R A, Chong D T, Halim R A, Chandrawathni P and Rajamanickam C. Control of gastrointestinal strongylosis by grazing management. *Int. Conf. "Novel Approaches to the Control of Livestock". University of New England. Armidale. NSW. (1995),*
- 51 Coop R L and Holmes P H. Nutrition and parasite interaction. *Int. J. Parasitol. (1996), 26: 951-962.*

- 52 Waller P.J. International approaches to the concept of integrated control of nematodes parasites of livestock. *Int. J. Parasit.* 29 (1999), 155-164.
- 53 Baker, R L. Genetics of resistance to endoparasites and ectoparasites. *Int. J. Parasitol.* (1999), 29:73-75.
- 54 Kahn L P, Kyrizakis I, Jackson F and Coop R L. Temporal effects of protein nutrition on the growth and immunity of lambs infected with *Trichostrongylus colubriformis*. *Int. J Parasitol.* (2000), 30: 193-205.
- 55 FAO. Ticks and Tick-Borne disease control. A practical field manual. *Volume I. Tick control.*(1984), 299p.
- 56 Knox M and Wan Zahari M. Urea-molasses blocks for parasite control. *In: Biological control of gastrointestinal nematodes of ruminants using predacious fungi.* pp 23- 38. *FAO Animal Production and Health Paper.* 141. (1997)
- 57 McClure S J, McClure T J and Emery D L. Effects of molybdenum intake on primary infection and subsequent challenge by the nematode parasite *Trichostrongylus colubriformis* in wened Merino lambs. *Res. Vet. Sci.* (1999), 67: 17-22.
- 58 Woolaston R, Windon R and Gray G Genetic variation in resistance to internal parasites in Armidale experimental flocks. *In: Breeding for disease resistance in sheep Australian Wool Corporation.* Melbourne (1991),p1.
- 59 Gray GD, Presson, B L, Albers G A et al. Comparison of within and between-breed variation in resistance to Haemonchosis in sheep. *In: B J Mc Guirk. Eds.. Merino Improvement Programs in Australia. Proc. Aust. Wool. Corp.Symp.*(1987), pp.365-369.
- 60 Barriga O O, da Silva S S and Azevedo J S. Inhibition and recovery of tick functions in cattle repeatedly infested with *Boophilus microplus* *J. Parasitol.*(1993), 79: 710-715.
- 61 Stachurski F Variability of cattle infestation by *Amblyomma variegatum* and its possible utilisation for tick control. *Rev. Elevage. Med. Vet. Pays. Trop.*(1993),46: 341-348.
- 62 Barger IA Genetic resistance of hosts and its influence on epidemiology *Vet Parasitol.* (1989), 32:21
- 63 Oguremi O and Tabel H A non-hemolytic assay for activation of the alternative pathways of bovine complement. *Vet. Immunopathol.*(1993), 38: 155-167.
- 64 Wambura P N, Gwakisa R S, Silayo R S and Rugaimukamu E A. Breed-associated resistance to tick infestation in *Bos indicus* and their crosses with *Bos taurus*. *Vet. Parasitol.*(1998), 77: 63-70.
- 65 Bisset S. Practical ways of implementing identification of host resistance in sheep and its use in breeding programmes. *In: FAO TCP Workshop. Sustainable Worm Control Programmes for Sheep and Goats. South Africa. 12-14 June 2000.* (2000), 16-21.
- 66 Fivaz B H and Norval, A Immunity of the ox to the brown ear tick: *Rhipicephalus appendiculatus*. *Exp. Appl. Acarol.* (1990), 8: 51-63.
- 67 Utech K B, Wharton, R H and Kerr J D. Resistance to *Boophilus microplus* (Canestrini) in different breeds of cattle. *Aust. J Agric. Res.*(1978), 29: 885-895.
- 68 Malan F S, Van Wyk J A and Wessel C D. Clinical evaluation of anemia in sheep: early trials *In: FAO TCP Workshop. Sustainable Worm Control Programmes for Sheep and Goats. South Africa. 12-14 June 2000.* (2000), 34-39
- 69 Bisset S. Possible ways of testing resilience in sheep. *In: FAO TCP Workshop. Sustainable Worm Control*

- Programmes for Sheep and Goats. South Africa. 12-14 June 2000. (2000), 22-25.
- 70 Matin R J. Veterinary Parasitology: Developments in immunology, epidemiology and control. *Parasitol. Today.* (2000), 16: 44--45.
- 71 Le Jambre L F, Gray D and Klei T. Workshop on irradiated larval vaccines Intern. *J. Parasitol.*(1999), 29: 193-198.
- 72 Willadsen P, Cobon G S, Hungerford J and Smith,D. Role of vaccination in current and future strategies for control . *En: S. Rodriguez Camarillo y H. Fragoso Sanchez (ed). III Seminario Internacional de Parasitología Animal. Acapulco. Mexico. 11-13 octubre . (1995), 88-100.*
73. De la Fuente J, Rodriguez M, and Lleonart R. Control of *Boophilus microplus* infestations in cattle vaccinated with recombinant Bm86 antigen preparation. Evidences of control of chemical-resistant strains and *Babesia bovis* transmission. *En: S. Rodriguez Camarillo y H. Fragoso Sanchez (ed). III Seminario Internacional de Parasitología Animal. Acapulco. Mexico. 11-13 octubre . (1995), 101-111.*
- 74 Willadsen P and Jongejan F. Immunology of the tick-host interaction and the control of ticks and tick-borne diseases. *Parasitol. Today.*(1999), 258-262.
- 75 Bath G. Trial design and requirements-Commercial farms. *In: FAO TCP Workshop. Sustainable Worm Control Programmes for Sheep and Goats. South Africa. 12-14 June 2000. (2000), 40-43.*
- 76 Bath G. Preliminary results: commercial farms. *In: FAO TCP Workshop. Sustainable Worm Control Programmes for Sheep and Goats. South Africa. 12-14 June 2000. (2000), 56-62.*
- 77 Vatta A F, Letty M J, Van der Linde M J and Krecek R C. Testing of a chart for the diagnosis of ovine clinical anemia caused by Haemonchosis for use in goats farmed under resource-poor conditions in South Africa. *In: FAO TCP Workshop. Sustainable Worm Control Programmes for Sheep and Goats. South Africa. 12-14 June 2000. (2000), 44-52*
- 78 Van Wyk J.A., Malan F.S and Bath G.F. Rampant anthelmintic resistance in sheep in South Africa. What are the options? *In: van Wyk J.A & van Schalkwy (eds.). Managing anthelmintic resistance in endoparasites. (1997), 51-63.*
- 79 Brooks, J .A bibliographic guide to the literature on the biology and control of ticks and tick borne diseases Initiative for the development of biopesticides for tick control. *Cab. Internat.. (2000), 109 p.*
- 80 Kairo M, Moore D, Brooks J and Polar P. Dossier on *Metarhizium anisopliae*, a potential biological control agent for ixodid ticks in St Lucia. *FAO Project GCP/RLA/130/IFAD.*(2000), 108 p.
- 81 Barron G L. The nematode destroying fungi Topics in. Mycrobology N° 1. *Canadian Biolog. Public. Ontario.*(1977), 140p.
- 82 Larsen M, Wolstrup J, Heriksen S Gronvold J and Nansen P. In vivo passage through calves of nematophagous fungi selected for biocontrol of parasitic nematodes. *J. Helminth.*(1992), 66: 137-141.
- 83 Larsen M. Biological control of Heminths. *Int. J. Parasitol.*(1999), 29:139-146.
84. Barnes E H, Dobson R J and Barger I A. Worm control and anthelmintic resistance: adventure with a model. *Parasitol.Today.* (1995), 11:55-63.
- 85 Waller P J. Possible means of using nematophagous fungi to control nematode parasites of livestock. *In: Biological control of gastrointestinal nematodes of ruminants using predacious fungi. pp 11- 14. FAO Anim. Prod. and Healt. Pap. (1997), N° 141*

- 86 Gronvold J, Wolstrup J, Larsen M, Nansen P and Bjon H. Absence of obvious short term impact of the nematode-trapping fungus *Duddingtonia flagrans* on survival and growth of the earthworm *Aporrectodea longa*. *Act. Vet. Scand.* (2000), 41: 147-151.