



EL USO DE ANTIHELMÍNTICOS EN EL MARCO DE LA RESISTENCIA ANTIHELMÍNTICA

Dr. Daniel Castells Montes
Área de Investigación del Secretariado Uruguayo de la Lana

Situación actual de la resistencia antihelmíntica

La resistencia de los nematodos gastrointestinales de los ovinos a los antihelmínticos a tenido un desarrollo amplio y preocupante no solo en Uruguay sino también en todas las áreas de producción ovina pastoril de zonas templadas.

Los Bencimidazoles disponibles en Uruguay desde 1961 con el Thiabendazole tuvieron su primer diagnóstico de resistencia en el año 1991 con *Trichostrongylus colubriformis* resistente a Oxfendazole (Nari *et al* 1990). Tan solo unos años mas tarde, en 1994, un relevamiento nacional mostraba que el 86% de los establecimientos tenía nematodos resistentes a este grupo (Nari *et al* 1996).

Los Imidazotiazoles que están en el mercado desde 1971 con el Levamisol mostraron en el relevamiento de 1994, que en el 71% de los establecimientos había resistencia a este grupo (Nari *et al* 1996).

Las Lactonas Macroclínicas se encuentran disponibles desde 1984 con la Ivermectina y si bien en el relevamiento de 1994, solo el 1,2% de los establecimientos tenían resistencia (Nari *et al* 1996), en una serie de diagnósticos de resistencia antihelmíntica realizados por tres laboratorios, entre el 2000 y el 2002 el 65% de los establecimientos tenían resistencia (Castells *et al* 2002).

La combinación de antihelmínticos de amplio espectro comenzó a utilizarse empíricamente a fines de la década del 90', pero en el 2000 aparece en el mercado Uruguayo formalmente una combinación de Albendazol, Levamisol e Ivermectina (Trimix[®]) y en el 2006 se aísla una cepa (CIEDAG H1) multiresistente a estos 3 antihelmínticos a la vez.

El último grupo de antihelmínticos de amplio espectro, los Amino Aceto Nitrilos, disponibles en Uruguay desde el 2010 con el Monepantel no tienen aún reportes de campo de resistencia antihelmíntica, pero ya se sabe que son mutaciones en el ACR23 las que determinarían al menos un tipo de resistencia (Kaminsky *et al* 2009).

Para el caso de los antihelmínticos de espectro reducido, utilizados fundamentalmente en el control de *Haemonchus contortus*, existen varios diagnósticos de resistencia al grupo de las salicilanilidas y fenoles sustituidos (Closantel y Nitroxinil) (Bonino *et al* 2010) y casos de resistencia al Triclorfóm, aunque no hay claramente reportados casos de resistencia al Naftalophos.



En resumen, a excepción de Monepantel y Naftalophos hay reportes de resistencia antihelmíntica al resto de los principios activos y sus combinaciones.

Métodos alternativos de control

La situación en la que se encuentran los métodos de control químico (antihelmínticos) ha llevado a la búsqueda de métodos alternativos.

El manejo del pastoreo (manejo antiparasitario), ha sido estudiado hace muchos años y para nuestras condiciones, ha sido claramente demostrado la utilidad del pastoreo previo con bovinos adultos al potrero de destete de los corderos (Nari *et al.* 1987; Castells y Nari 1996). Sin embargo, la variabilidad de nuestro clima no ha permitido aún obtener información consistente de la utilidad antiparasitaria de los tiempos de descanso o pastoreo que debe tener un potrero para ser una pastura segura (Castells *et al* 2006).

En resistencia genética del ovino se ha generado un volumen importante de información pero aún no se ha podido pasar a la etapa de adopción y desarrollo por parte de los productores (Castells 2008) y en igual situación se encuentran los trabajos de investigación y validación realizados con enemigos naturales como hongos nematófagos (*Arrobotris oligospora* y *Duddingtonia Flagrans*).

El manejo de la nutrición (Proteínas) o el uso de determinadas pasturas (Taninos condensados), es sin duda una ayuda pero de escaso impacto antiparasitario, mientras que por otro lado la medida que podría tener mayor impacto, como sería el desarrollo inmunitario del ovino a través de vacunas, sigue siendo un deber de la investigación, donde se conocen poco los avances por encontrarse en la órbita privada.

Por todo esto a pesar de la resistencia antihelmíntica, sigue estando el control de los nematodos gastrointestinales en manos de los antihelmínticos.

Calidad de la droga y resistencia antihelmíntica

Los efectos de la calidad de la droga en el desarrollo de la resistencia antihelmíntica han sido mencionados en numerosas oportunidades, dándose por un hecho de que productos de mala calidad favorecen el desarrollo de la resistencia. Sin embargo a pesar de lo fuerte de la hipótesis aún no hemos encontrado ninguna comprobación científica de este fenómeno. Por otro lado, hemos estudiado el efecto farmacocinético (biodisponibilidad) y la eficacia de diferentes Albendazoles genéricos disponibles en plaza. Los resultados mostraron que aquellos productos que no fueron bioequivalentes con la droga de referencia a su vez tuvieron menor eficacia.



En la figura 1 se observa el perfil farmacocinético de cuatro formulaciones comerciales, donde “A” es la droga de referencia. El área bajo la curva (ABC), fue significativamente diferente entre el producto “A” respecto al “B” y al “C” ($p < 0.05$). Por otro lado mientras el producto “A” tuvo una reducción en el recuento de huevos (RRH) de 56%, el B fue 36% y el “C” 41% siendo también estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

En definitiva estos resultados están mostrando que en una población con individuos resistentes (44%) y susceptibles (56%), existe un sector de la población de estos susceptibles que puede resistir antihelmínticos que no son bio-equivalentes (B y D).

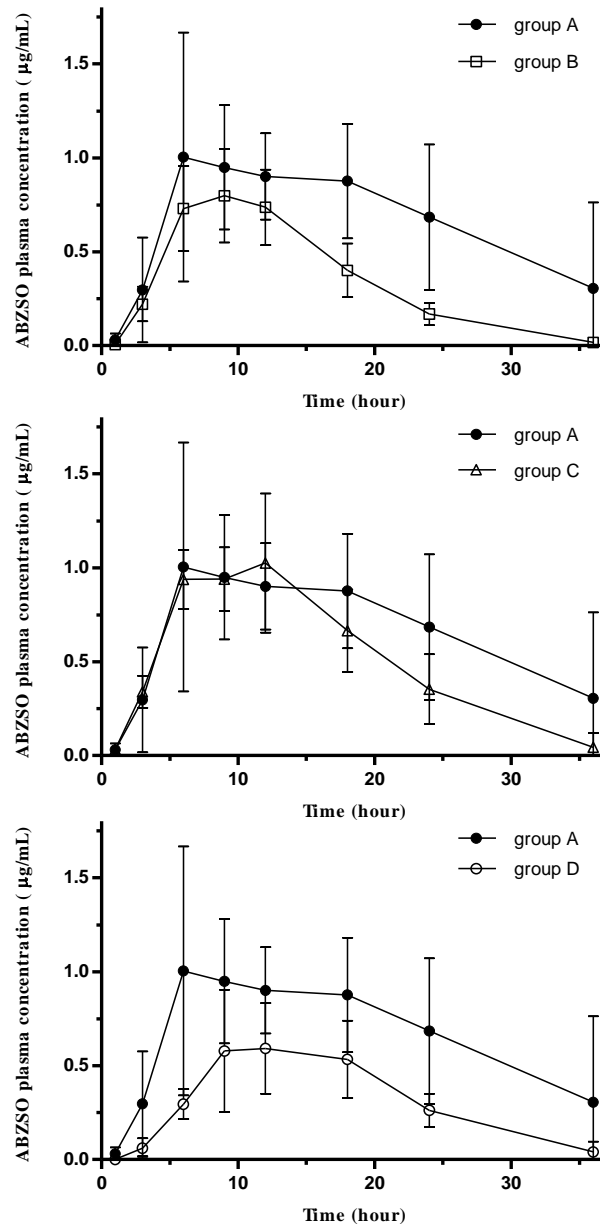


Figura 1. Concentraciones plasmáticas de sulfóxido de Albendazol de cuatro formulaciones comerciales de Albendazol aplicado en forma oral a 5 mgs Kg⁻¹ (A= producto de referencia; B,C,D=productos genéricos). Suárez *et al* 2011

En resumen, frente a poblaciones resistentes productos de mayor calidad presentaron mayor eficacia.



Combinaciones de antihelmínticos

El uso de antihelmínticos en forma combinada puede tener diferentes indicaciones:

- a) Complementariedad entre especies. Cuando tenemos infecciones mixtas, muchas veces se da el caso de que una especie es resistente a un determinado antihelmíntico y la otra especie a otro grupo antihelmíntico. Esta situación se observó frecuentemente con *Trichostrongylus sp.* resistente a Levamisoles pero susceptible a Ivermectinas y *Haemonchus sp.* resistente a Ivermectinas pero susceptible a Levamisoles.
- b) Complementariedad dentro de una especie. Esta situación es más difícil de demostrar en la práctica, pero se basa en el hecho de que como estamos hablando de genética de poblaciones, podemos tener *Haemonchus sp.* resistente a Bencimidazoles y Levamisoles, pero no necesariamente pueden ser los mismos individuos los que dan la resistencia a uno y otro antihelmíntico y la combinación puede determinar un efecto cruzado de los antihelmínticos.
- c) Efecto aditivo sobre un mismo individuo. Un individuo puede ser resistente a dos antihelmínticos cuando los enfrentamos individualmente y en forma separada a cada uno de los antihelmínticos, pero cuando el nematodo es enfrentado a los dos antihelmínticos a la vez, debe activar todos los mecanismos de resistencia a la vez y no necesariamente en todos los casos lo puede hacer.

Sin embargo cualquiera de los tres efectos puede ser neutralizado por los nematodos, prueba de ello fue el aislamiento en el 2006 de la cepa de *Haemonchus contortus* CIEDAG H1 resistente en un 100% de su población a la aplicación conjunta de Albendazol (5 mgs kg⁻¹), Levamisol (7,5 mgs kg⁻¹) e Ivermectina (0,2 mgs kg⁻¹) (Castells et al 2009).

Trabajos de farmacocinética realizados por la Facultad de Veterinaria (UdeLAR), el Secretariado Uruguayo de la Lana y la Facultad de Veterinaria de Tandil (Argentina), evaluando la cinética de los antihelmínticos en plasma ovino cuando son aplicados solos (Albendazol ó Levamisol ó Ivermectina) o en forma combinada con otros (Albendazol + Levamisol + Ivermectina), mostraron algún grado de interacción entre antihelmínticos cuando eran aplicados conjuntamente.

Persistencia de la droga

La persistencia de la droga ha sido mencionada en numerosas oportunidades como responsable del desarrollo de resistencia antihelmíntica, en el entendido de que cuando la droga iba disminuyendo sus niveles en sangre se presentaban sub-dosis no letales para los parásitos, que podían permitir el desarrollo de individuos resistentes.



Sin embargo en varios trabajos realizados por nosotros con Dispositivos de Liberación Lenta (DLL -Bolos-) los resultados no se ajustaron exactamente a estas hipótesis. Un primer trabajo realizado con un DLL de 100 días Albendazol frente a nematodos resistentes y comparándolo con la aplicación de ABZ oral, a los 100 días las medias de HPG fueron de 863 para el DLL y de 2625 para el ABZ oral ($p=0.034$). De todas maneras una evaluación de la reducción en el recuento de huevos al final del ensayo determinó que porcentualmente había mas nematodos resistentes en el grupo DLL (52-70% de RRH) que en el grupo de ABZ oral (89-95% de RRH) (Castells *et al* 2006).

Posteriormente evaluando un Dispositivo de Liberación Lenta de Albendazol (ABZ) y Abamectina (ABM) aplicado en ovejas al parto, se vio que prácticamente eliminaban el alza de lactación (Castells *et al* 2009). Para este mismo producto fueron estudiados luego los perfiles plasmáticos en corderos, encontrándose niveles tanto de ABZSO como de ABM por mas de 92 días luego de la aplicación del dispositivo y con reducciones en el recuento de huevos en ese período de entre 87 a 98% a pesar de los antecedentes de resistencia (Castells *et al* 2010).

Dosis y vía de aplicación

Desde la aparición de la resistencia antihelmíntica se ha insistido que una vez desarrollada la resistencia del nematodo, aumentos de dosis no neutralizarían los mecanismos de resistencia.

En un estudio reciente realizado por el Secretariado Uruguayo de la Lana y las cátedras de Farmacología de las Facultades de Veterinaria de Montevideo y Tandil (Argentina) y cuyos datos aún no han sido publicados encontramos una clara neutralización de un sector de la población de nematodos resistentes si se aumentaba la dosis (Cuadro 1) o se cambiaba la vía de aplicación (cuadro 2)

GRUPOS	RECUENTO ADULTOS (media ± rango; día +13 post dosificación)	
	Abomaso	EFICACIA
	<i>Haemonchus contortus</i>	
Control	2724 a 1480 : 4120	n/c
NTX	1222 b 650 : 2460	57 %
CLT	6 c 0 : 10	99 %
CLTequimol	10c 10 : 10	99 %

Cuadro 1. Eficacia de Closantel inyectable aplicado a 10 mgs kg⁻¹ frente a *Haemonchus contortus* seleccionado por resistencia a CLT oral a 5 mg kg⁻¹. Suarez *et al* 2010 sin publicar

Grupo	Recuento Adultos (Día+14)	Eficacia (Día+14)	Media H.P.G. (Día+14)	R.R.H. (Día+14)	Recuento Adultos (Día+28)	Eficacia (Día+28)	Media H.P.G. (Día+28)	R.R.H. (Día+28)
Control	7235		5580 <i>88H 12T</i>		3025		3950 <i>79H 21T</i>	
CLT Oral	2597	64	890 <i>2H 6T</i>	84	1025	65	1350 <i>4H 80T</i>	66
CLT Iny.	640	91	830 <i>0H 1T</i>	85	450	85	650 <i>0H 63T</i>	84
MXD Oral	2015	72	1140 <i>100H</i>	80	675	77	1525 <i>100H</i>	61
MXD Iny.	1320	81	430 <i>1H</i>	92	1375	54	1013 <i>89H 11T</i>	74
CLT/MXD Oral	1298	82	20 <i>6H</i>	100	525	82	688 <i>100H</i>	83
CLT/MXD Iny.	89	99	10 <i>7H</i>	100	65	98	425 <i>51H 49T</i>	89

Nota: debajo de la media de HPG está el resultado del cultivo de larvas. H= Haemonchus sp T=Trichostrongylus sp

Cuadro 2. Porcentajes de reducción en el recuento de huevos (R.R.H.) y eficacia medida a través del recuento de adultos en necropsias, de la aplicación de Closantel (CLT) o Moxidectin (MXD), aplicados en forma oral o inyectable (Iny.) y en forma de tratamiento único o combinado evaluado a los 14 y 28 días postratamiento. Suárez *et al* 2011 no publicado.



A modo de conclusión, podríamos decir que estos trabajos de alguna manera están mostrando que los primeros conceptos vertidos acerca de que una vez desarrollada la resistencia no hay manera de neutralizarla, no serían tan así y ya sea por dosis pequeñas a lo largo del tiempo (DLL), como por la vía de aplicación (Inyectables) como por la dosis (CLT a 10 mgs kg^{-1}), existe un sector de la población a priori resistente que puede ser neutralizada.

Bibliografía

Bonino J.; Bonino L. J. y Pereira N.O. 2010. Eficacy of Monepantel on internal parasite control on sheep production system of Uruguay. World Buiatrics Congress Chile.

Castells D.; Salles J.; Rizzo E. y Nari A. 2006.. Efectos del sistema de pastoreo con diferentes tiempos de permanencia o descanso de las pasturas en la parasitosis por nematodos gastrointestinales de ovinos. XXIX Jornadas Uruguayas de Buiatría. Paysandú.

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 Editor: Caja Notarial.

Castells, D.; Mederos A.; Lorenzelli E. y Macchi I. 2002. Diagnósticos de resistencia antihelmíntica de *Haemonchus* spp a las Ivermectinas en el Uruguay. In: Resistencia genética del ovino y su aplicación en sistemas de control integrado de parásitos. FAO Animal Production and Health Paper: 61-66

Castells, D.; Oficialdegui, R. y Bonino J. 2006. Evaluación de un dispositivo intraruminal de liberación controlada de albendazol en el control nematodos gastrointestinales de ovinos. Producción ovina (18) ...-...

Castells D. 2008. Evaluación de resistencia genética de ovinos corriedale a los nematodos gastrointestinales en Uruguay: Heredabilidad y correlaciones genéticas entre el recuento de huevos de nematodos y características productivas Tesis de Maestría en Producción Animal. Universidad de la República Facultad de Veterinaria Programa de Posgrado

Castells, D.; Del Pino L.; Oficialdegui R 2009. Evaluación de un dispositivo de liberación controlada de Albendazol y Abamectina aplicado pre-parto para el control de "alza de lactación". Encuentro Regional de Veterinarios Endoparasitólogos. La Rioja

Castells D., Suarez G., Alvarez L., Fagiolino P., Lanusse C. 2010 Abamectin and Albendazole plasma profiles after their combined administration as a controlled-release capsule in lambs.



Nari A.; Robledo, M.; Dambrauskas, G.; Rizzo E.; Elizalde M. y Bugarin J.C. 1987 Manejo antiparasitario del cordero al destete en campo natural: Pastoreo alterno con bovinos en un area de basamento cristalino. *Veterinaria* 23 **97** 15-22.

Nari A.; Salles J.; Gil A.; Waller P. and Hansen J. 1996. The prevalence of resistance in nematode parasite of sheep in Southern Latin America: Uruguay. *Veterinary Parasitology*. 62 213-222.

Nari A., Herrmann F.P., Lorenzelli E., Rizzo E. and Macchi M.I. 1990. Resistencia de *Trichostrongylus colubriformis* a Oxfendazole. Primera comunicación en Uruguay. *Veterinaria* 26 5-9.

Suárez G.; Alvarez L.; Castells D.; Fagiolino P. and Lanusse C. 2011. Pharmacokinetic and bioequivalence trial of four albendazole formulation in lambs parasitized with resistant nematodes in Uruguay *Journal Veterinary Farmacological Therapeutics*