

RESISTENCIA DE LOS NEMATODES GASTROINTESTINALES
A LOS ANTIHELMINTICOS, CON ESPECIAL REFERENCIA
A LAS LACTONAS MACROCICLICAS - UNA ACTUALIZACION

G.M. Bulman¹
J. Caracostantólo²
M. E. Morley³
R. R. Ambrústolo²
A. Noaco²
J. Schapiro²

RESUMEN

Los autores actualizan la bibliografía sobre resistencia a los antihelmínticos de los nematodos gastrointestinales de ovinos en la Argentina, Brasil y Uruguay, las causas de su presentación y los métodos preconizados para su diagnóstico. Hacen un pormenorizado detalle de resistencia descript a nivel global referente a la ivermectina, del grupo de las lactonas macrocíclicas, comparan la eficacia del moxidectin frente a estas cepas y remarcan el rol participativo del veterinario en la programación y control de tratamientos estratégicos fundamental para preservar todo el potencial de esta nueva familia de endectocidas, con propiedades antihelmínticas de amplio espectro.

INTRODUCCION

La resistencia de los nematodos gastrointestinales de los ovinos a los antihelmínticos, descrita en Australia desde la década del 60 constituye un grave y creciente problema en todo el mundo donde se crían lanares. En la búsqueda bibliográfica a nivel global abundan citas en algunos países y faltan en otros (Waller, 1986, 1991) fruto de la forma e intensidad en que se han empleado las diversas drogas, y del esmero puesto en la búsqueda de la resistencia (Michael, 1985).

-
1. American Cyanamid Co., Latin America Group, Wayne, NJ, USA.
 2. Instituto de Patobiología, CICV, INTA (Castelar), Buenos Aires.
 3. Cyanamid de Argentina S.A., Charcas 5051, (1425) Buenos Aires, Argentina.

c.c.4.1

Mucho se ha escrito sobre las causas y determinantes. La implementación de tratamientos, sin el adecuado manejo, encierra ingentes riesgos, ya que no siempre se consideran las múltiples variables intervinientes ni las limitaciones de las drogas empleadas, seleccionándose así involuntaria y solapadamente, las cepas resistentes (Prichard et al 1980; Davison, 1987).

En las praderas naturales del Río de Plata y sur del Brasil, Nari (1987) resume las causas en: 1) el ciclo biológico de los parásitos y su dinámica poblacional en cada zona; 2) el huésped; 3) el género y especie de nematode; 4) el historial de tratamientos, y 5) el/los antihelmínticos empleados. A ellas debe sumarse la preexistencia de determinantes genéticos con la grave falta cometida mediante subdosificaciones, tratamientos parciales y repetición frecuente de éstos, principalmente por considerar el lanar como el fundamental contaminante de las pasturas y por no respetar factores de manejo. Una vez comenzada la selección de ejemplares sobrevivientes con genes heterocigotas de resistencia (Beiser et al, 1988), nuevos tratamientos intensificarían el problema al cruzarse estos con ejemplares homocigotas (Martin, 1986). Por su parte, Le Jambre (1982), Nari et al (1992) y Prichard et al (1980) asignan importancia al uso de drogas de reducida acción y espectro, con corto control prolongado ("persistence of effect") que favorecería la selección inicial. En esencia sin embargo, se conoce poco sobre la genética de la resistencia antihelmíntica en nematodos, por la complejidad del ciclo que involucra estadios libres y parasitarios (Le Jambre, 1982; Waller, 1986), pero no son extrapolables los ejemplos de resistencia en dípteros o ácaros. Varios son los trabajos con recomendaciones para evitar o postergar su aparición (Coles et al, 1992; Waller, 1986; Prichard et al, 1980), y sobre las diversas técnicas de diagnóstico (Presidente, 1985; Power et al, 1982; McKenna, 1990; Waller, 1986; Hubert et al, 1992; Johansen, 1989) y estrategias de manejo, pieza de capital importancia en el control (Nari et al, 1987; Waller, 1991).

BRASIL, URUGUAY Y ARGENTINA

En América del Sur, las citas de resistencia en países de cría ovina como Brasil, Uruguay, Argentina y Chile no son abundantes y seguramente no reflejan toda la realidad. No obstante, en Brasil se citan los primeros casos frente a las lactonas macrocíclicas (Echavarría et al, 1989). Amaral (1985) resumió los trabajos entre 1967-1985, todos en el estado de Río Grande do Sul, que limita con Argentina y Uruguay, que describe cepas resistentes de Haemonchus, Trichostrongylus, Ostertagia, Nematodirus frente a los benzimidazoles, imidazotiazoles y afoxanide. Las tres citas frente a la ivermectina se detallan en el párrafo correspondiente.

En el Uruguay, Nari et al (1992) señalan que se ha diagnosticado resistencia en aproximadamente 21 establecimientos en los departamentos de Artigas, Paysandú, Salto y Tacuarembó, de Trichostrongylus (principalmente colubriformis) en 16 del total, y de Haemonchus contortus, Ostertagia (principalmente O. circumcincta), y Nematodirus sp., en orden decreciente de importancia, frente a un solo grupo antihelmíntico o a varios. Los benzimidazoles estuvieron involucrados en el 100% de los casos, y en menor grado los imidazotiazoles.

En la Argentina se describió resistencia de Haemonchus, Trichostrongylus y Nematodirus frente a oxfenzadole en una estancia de la Pampa Húmeda (Entrocasso

et al, 1988) y de Haemonchus y Nematodirus frente a la misma droga en otra finca de Chascomús (Romero et al, 1992). Ambos casos señalan un problema latente. Desde fines de 1992, el INTA de Castelar (Eddi, com. personal, 1993) encara una evaluación con el test de reducción de huevos (FERT) y necropsias en establecimientos del litoral y Pampa Húmeda, cuyos primeros resultados indican diversos niveles de resistencia de Haemonchus, Cooperia y Nematodirus frente a los benzimidazoles y de Trichostrongylus frente a los imidazotiazoles.

RESISTENCIA A LAS LACTONAS MACROCICLICAS

La relativamente reciente introducción al mercado de esta familia de antihelmínticos de amplio espectro data de fines de la década del 70 (en Australia) y comienzos de 1980 en otros países de cría ovina como Nueva Zelanda, Sudáfrica, Argentina, Uruguay, Brasil y Chile. Hasta la fecha, la única resistencia descrita corresponde a la ivermectina, del grupo de las avermectinas.

Los primeros informes provinieron de Sudáfrica (Carmichael et al, 1987), seguido de otros trabajos en ese país, de van Wyk et al, 1987, 1988 y van Wyk, 1990, todos referentes a Haemonchus contortus, inicialmente solo frente a la ivermectina para luego ampliar su espectro de resistencia frente al closantel, raxofanide y benzimidazoles.

En los EE.UU. se aisló una cepa de H. contortus (Egerton et al, 1988; Craig et al, 1990), de Trichostrongylus colubriformis (Giordano et al, 1989; Shoop et al, 1990) y de Ostertagia sp. (Shoop et al, 1992).

Australia, fue aislada una cepa de Ostertagia sp. (Besier y Wroth, 1993, sin publicar), mientras que en Nueva Zelanda, donde la cría de ovinos se realiza en forma intensiva sobre praderas mejoradas en forma rotativa, se han citado varias cepas de Ostertagia sp. (Badger et al, 1990; Pomroy et al, 1992; Watson et al, 1990 y 1992). En Gran Bretaña, por su parte, se cita el aislamiento de Ostertagia sp. con alta resistencia (Jackson et al, 1992a y 1992b).

Por último, en Brasil las citas para Haemonchus contortus se suceden a partir de 1989, con la denominada cepa Fage resistente a la ivermectina y a los benzimidazoles (Echavarría et al, 1989, 1991, 1992; Viera et al, 1992).

Las cepas de Ostertagia sp. aisladas en los EE.UU. y Nueva Zelanda son de laboratorio u originadas en caprinos, pero que se han adaptado al ovino, mientras las cepas de ostertagia sp., Haemonchus contortus y Trichostrongylus colubriformis aisladas en Australia, Brasil, Gran Bretaña y Sudáfrica, según el caso, son todas de campo. El moxidectin, una nueva lactona macrocíclica de segunda generación, en uso en ovinos desde 1990/1 en Argentina, Uruguay, Chile, Sudáfrica y Nueva Zelanda, y desde 1993 en Brasil, no ha registrado resistencia.

Varios autores han descrito su marcada eficiencia en ensayos comparativos con ivermectina, frente a diversas cepas resistentes a esta droga (Craig et al, 1992; Pankovich et al, 1992; Bisset et al, 1992; Shoop et al, 1992; Watson et al, 1992; Pomroy et al, 1992 y Oosthuizen et al, 1993, en prensa).

Esta temprana resistencia de los nematodos gastrointestinales de ovinos frente a la ivermectina, ha suscitado el interés de muchos parasitólogos para estudiar si existiría resistencia paralela entre miembros de una misma familia, pero esta no ha sido demostrada, cuando se trabaja con rigor científico a la dosis correcta y recomendada de uso de las drogas comparadas entre sí (Shoop et

DISCUSION

Ambas drogas, la ivermectina(a) y el moxidectin(b), son lactonas macrocíclicas, pero la diferente estructura química seguramente origina distintas farmacocinéticas, como también interviene en el extraordinario control prolongado y la mayor acción del moxidectin. En efecto, al igual que en bovinos (Bulman *et al.*, 1993; Bulam, 1993), el moxidectin posee entre 2 y 5 veces mayor Control Prolongado frente a Haemonchus contortus y otros nematodos de los ovinos. La eficacia frente a cepas resistentes a la ivermectina ya ha sido descrita, que se repite frente a cepas susceptibles de los mismos nematodos (Archivo, American Cyanamid Co.), dando testimonio de su mayor acción. La eficacia es importante, y puede ser fundamental en evitar o postergar la aparición de resistencia (Le Jambre, 1990; Martin *et al.*, 1990 y Nari *et al.*, 1992). Por su parte, la importancia de no subdosificar (Beiser *et al.*, 1988; Bulman, 1989 y Kieran, 1993), evitar los tratamientos a intervalos cortos (Nari *et al.*, 1992), la mayor intervención del veterinario en la programación y control de tratamientos y el incremento en la concientización del problema y en el manejo sanitario por parte del productor rural, seguramente disminuirá el riesgo del desarrollo de resistencia y conservará por más años la eficacia y el potencial de los integrantes de esta familia de las lactonas macrocíclicas. Por último, aunque la relativa importancia en las explotaciones rurales de Argentina, Uruguay, Chile y Brasil, debe insistirse en evitar el pastoreo conjunto de ovinos y caprinos.

SUMMARY

The authors make a revision of the literature about anthelmintic resistance of sheep gastrointestinal nematodes in Argentine, Brasil and Uruguay, the causes for its appearance and the methods recommended to diagnose it. Make a detailed report of resistance against ivermectin -from the group of the macrocyclic lactones- described all the world round, compare moxidectin efficacy against these strains and remark the participative rol of the practitian in programming and controlling strategic treatments in order to preserve the whole potential of this new family of endectocides, with broad spectre anthelmintic properties.

- (a) IVOMEC, Msd Agvet.
(b) CYDECTIN, American Cyanamid Company.

BIBLIOGRAFIA

- AMARAL, N.K. (1985). WAAVP 11th. Conference, Rio de Janeiro, Brasil.
- BADGER, S.B. & McKENNA, P.B. (1990). New Zealand Vet. Jnal. 38(2): 72.
- BEISER, R.B. & HOPKINS, D.L. (1988). Austr. Vet. Jnal. 65(6):193-194.
- BISSET, S.A., VLASSOF, A., McMURPHY, L.W., ELLIOT, O.C., COBB, R., KIERAN, P.J. & WOOD, I.B. (1992). New Zealand Vet. Jnal. 40:97.
- BULMAN, G.M. (1989). Vet. Argentina, VI,53:189-192.
- BULMAN, G.M. (1993). Boletín Técnico 4, Cyanamid de Argentina SA.
- BULMAN, G.M., EDDI, C.S., CARACOSTANTOGOLO, J, AMBRUSTOLO, R.R., MORLEY, M.E., NOACO, A. y SCHAPIRO, J. (1993). Actas, Congreso de Buiatría, Paysandú, ROU. (Com. libre).
- CARMICHAEL, I., VISSER, R., SCHNEIDER, D. & STOLL, M. (1987). Jnal. South African Vet. Association, 58 (2):93.
- COLES, G.C., & ROUSH, R.T. (1992). Vet. Record, 130:505-510.
- CRAIG, T.M. & MILLER, D.K. (1990) Vet. Record, 126 (23): 580.
- CRAIG, T.M., HATFIELD, T.A., PANKAVICH, J.A. & WANG, G.T. (1992), Vet. Parasit. 41(3-4):329.
- CSIRO (1989). Report, working Party on Anthelmintic Resistance, 1988. Tech. Series 28.
- DAVISON, J. (1987). Rural Research (Australia), 135:4-9.
- ECHAVARRIA, F.A. & TRINIDADE, G.N. (1989). Vet. Record, 124:147.
- ECHAVARRIA, F.A., ARMOUR, J & DUNCAN J.L. (1991). Vet. Parasitology, 39:279-284.
- ECHAVARRIA, F.A., RMOUR, J., BORBA, M.F. & DUNCAN, J.L. (1992). Jnal. of Parasit. (78), 5:894-898.
- EDDI, C.S. (1993). Comunic personal (convenio INTA/CYANAMID de Argentina S.A.)
- ENTROCASSO, C., LANGE, R. y FERNANDEZ RIPOLL, L. (1988). VI Congr. Arg. de Cs. Vet. com. 208.
- EGERTON, J.R., SUHAYDA, D. & EARLY, C.H. (1988). Jnal. of Parasitol., 74 (4):614.
- GIORDANO, D.J., TRITSCHER, J.P. & COLES, G.C. (1988). Vet. Parasitology 30(2):139
- HUBERT, J. & KERBOUEF, D. (1992). Vet. Record, 130:442-446.
- JACKSON, F., COOP, R.L., JACKSON, E., SCOTT, E.W. & RUSSEL, A.J. (1992). Vet. Record 130 (10):200.

- JACKSON, F., JACKSON, E. & COOP, R.L. (1993). Res. Vet. Science 53(3):371-374.
- JOHANSEN, M.V. (1989). Vet. Res. Com. 13:455-466.
- KIERAN, P.J. (1993). Abstract, Austr. Sheep Vet. Soc. Proceeding.
- LE JAMBRE, L. (1982). In "Biology & Control of Endoparasites", Academic Press, Sidney (Australia) 64.
- LE JAMBRE, L. (1990). Proceed. VII Int. Congress of Parasitology:155.
- MARTIN, P. (1986). Proceed. Int. Conf. of Parasitology, Brisbane (Austr.):437.
- MARTIN, P., MCKENZIE, J.A. & STONE, R.A. (1990). Austr. Wool Corp. Public.:3.
- MCKENNA, P.B. (1990). New Zealand Vet. Jnal. 38:169-170.
- MICHAEL, J.F. (1985). Parasitology, 90:621-628.
- MORALES, G. y PINO, L.A. (1991/2). Rev. Mund. de Zootecnia, 67:22-37.
- NARI, A. (1987). Enfoque epidemiológico en el diag. y control de resistencia a antihelmínticos en ovinos, Prim. Edic. Hemisferio Sur, Montevideo:26-36.
- NARI A., PEPE, C., ZABALA, G., QUINTANA, S., IBARBURU, A., MARMOL, G. Y FABREGAS, P. (1987). Veterinaria (Montevideo), 23:15-21 y 23-30.
- NARI, A., LORENZELLI, E., QUINTANA, S. y FRANCHI, M. (1992). Bovinos, ovinos, pasturas, Ed. Hemisferio sur, agosto 1992: 7-26.
- OOSTHUIZEN, W.T. & ERASMUS, J.B. (1993). Archivos, Am. Cyanamid Co., (en prensa).
- PANKAVICH, J.A., BERGER, H. & SIMKINS, K.L. (1992). Vet. Record, 130(12):241.
- POMROY, W.E., WHELAN, N., ALEXANDER, A.M., WEST, D.M., STAFFORD, K., ADLINGCON, B.A. & CALDER, S.A. (1992). New Zealand Vet. Jnal., 40(2):76.
- POMROY, W.E., & WHELAN, N.C. (1993). New Zealand Veterinary Jnal., in press.
- PRICHARD, R.K., HALE, C.A., KELLY, J.D., MARTIN, I. & DONALD, A. (1980). Australian Vet. Jnal., 156:239-251.
- PRESIDENTE, P.J.A. (1985). In: N. Anderson & P.J. Waller (Eds) Resistance in nematodes to anthelmintic drugs (CSIRO, Melbourne, Australia):13-28.
- POWER, K., WOOD, I., ECKERT, J., GIBSON, T. & SMITH, N. (1982). Vet. Parasitology, 10:266-284.
- ROMERO, J., ESPINOSA, G. y VALERA, A.R. (1992). Rev. Medic. Vet. (Bs.As.) 73,2:83-86.
- SHOOP, W.L., EGERTON, J.R., EARY C.H. & SUHAYDA, D. (1990). Jnal. of Parasit., 74 (4):614.

-
- SHOOP, W.L., HAINES, H.W., MICHAEL, B.F. & EARY, C.H. (1992). Proceed. Austr. Soc. of Parasit.
- VAN WYR, J.A. (1990). VIIth Intl. Congress of Parasitology:103.
- VAN WYR, J.A., MALAN, F.S., GERBER, H.M. & ALVES, M.R. (1987). Onderstepoort Jnal. of Vet. Research, 54:143.
- VAN WYR, J.A. & MALAN, F.S. (1988). Vet. Record 123:226-228.
- VIERA, L.S., BERNE, M.E.A., CAVALCANTE, A.C. & COSTA, C.A.F. (1992). Vet. Parasitology, 45 (1-2): 111-116.
- WALLER, P.J. (1986). Agr. Zoology Reviews, Anthelmintic resistance in nematode parasites of sheep: 333-373.
- WALLER, P.J. (1991). FAO Publication: The status of anthelmintic resistance in the world, its impact on parasite control and animal productivity - CSIRO.
- WATSON, T.G. & HOSKING, B.C. (1990). New Zealand Vet. Jnal., 38-50.
- WATSON, T.G., HOSKING, B.C. & MCKEE, P.F. (1992). New Zealand Soc. of Parasitology Proceedings (abstract).