

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
ANTONIO NARRO
UNIDAD LAGUNA**

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



**Parasitosis Gastroenterica Resistentes a las
Ivermectinas**

POR

Felipe de Jesús García Castro

MONOGRAFÍA

**PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL
TITULO DE:**

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

ASESOR:

MVZ. JOSE VICTOR SANCHEZ MIJARES

TORREÓN, COAHUILA

MARZO 2013

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
ANTONIO NARRO**

UNIDAD LAGUNA

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



**Parasitosis Gastroenterica Resistentes a las
Ivermectinas**

POR

Felipe de Jesús García Castro

MONOGRAFÍA

**PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA
OBTENER EL TITULO DE:**

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

TORREÓN, COAHUILA

MARZO 2013

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA

**ANTONIO NARRO
UNIDAD LAGUNA**

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



**Parasitosis Gastroenterica Resistentes a las
Ivermectinas**

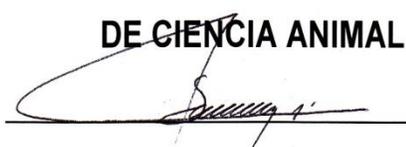
MONOGRAFÍA

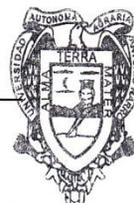
Aprobada por el

PRESIDENTE DEL JURADO


MC FRANCISCO J. CARRILLO MORALES

**COORDINADOR DE LA DIVISIÓN REGIONAL
DE CIENCIA ANIMAL**


MVZ. RODRIGO I. SIMÓN ALONSO



**Coordinación de la División
Regional de Ciencia Animal**

TORREÓN, COAHUILA

MARZO 2013

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA

**ANTONIO NARRO
UNIDAD LAGUNA**

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



**Parasitosis Gastroenterica Resistentes a las
Ivermectinas**

Aprobada por el H jurado examinador



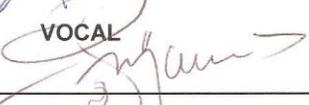
MC FRANCISCO J. CARRILLO MORALES

PRESIDENTE



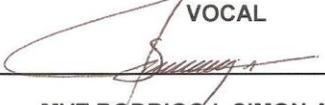
MC GERARDO ARELLANO RODRIGUEZ

VOCAL



MVZ. SILVESTRE MORENO AVA LOS

VOCAL



MVZ RODRIGO I. SIMON ALONSO

VOCAL SUPLENTE

TORREÓN, COAHUILA

MARZO 2013

AGRADECIMIENTOS

Primeramente a **Dios** por brindarme la oportunidad de tener esta vida, y haberme puesto en mi camino la posibilidad de seguir estudiando, y por poner en mi satisfacciones, ilusiones y desilusiones por todos eso **GRACIAS SEÑOR.**

A mi madre Ana Idalia Castro Castro que con su apoyo me dio fuerza para seguir adelante en mis estudios profesionales

A mi padre Ernesto García Santoyo quien en todo momento estuvo conmigo guiándome a lo largo de mi vida

A mis hermanos que en todo momento creyeron en mí y con su cariño logre salir adelante

A mis abuelos que con su sabiduría me enseñaron el significado de la vida y como enfrentarla

A mis asesores el MVZ. Francisco Javier Carrillo Morales y a MVZ. José Víctor Sánchez Mijares que conté siempre con el apoyo incondicional y que me corrigieron, me asesoro en la realización de esta monografía a ellos mi eterno agradecimiento.

DEDICATORIA

Primeramente a mis padres que en todo momento me apoyaron en las buenas y las malas que con su amor, entrega y paciencia lograron darme estudio y llegar hasta estas instancias de mi vida por ello estaré eternamente en deuda.

Se las dedico también a todos mis familiares y amigos que confiaron en mí y que con sus buenas vibras y entusiasmo me inyectaron deseos de seguir en el largo y satisfactorio recorrido de mis estudios profesionales.

A todos y cada uno de los maestros que con su ejemplo y dirección estuvieron en las buenas y en las malas en el largo caminar de 10 semestres a todos ellos muchas gracias y dios los bendiga.

Índice.

Resumen.....	8
Título.....	9
Introducción.....	9
Antecedentes.....	12
Factores desencadenantes de resistencia.....	13
Los fármacos como residuos y contaminantes.....	14
Manejo de la resistencia.....	14
Encuestas.....	18
Diagnóstico regional.....	20
Diagnóstico del caso.....	20
Principales factores que contribuyen a la aparición de la resistencia antihelmíntica.....	21
Propuesta para el control de la resistencia.....	23
Servicios veterinarios para el registro y control de antiparasitarios.....	24
Manejo de resistencia.....	25
Uso prudente del antiparasitario.....	25
Diagnóstico adecuado.....	26
Hospedero y resistencia.....	26
Huésped y distribución de parásitos.....	27
Frecuencia de aplicación.....	27
Momentos de aplicación.....	28
Dosis/concentración del antiparasitario.....	28
Control de calidad.....	29
Rotación de antiparasitarios.....	30
Medidas de cuarentena.....	31
Control integrado de parásitos.....	31
Referencias.....	34

Resumen.

El desarrollo de resistencia antihelmíntica de las poblaciones parasitarias, se ha desarrollado en un marco mundial de profundos cambios políticos, sociales y económicos, que deberán ser considerados cuando se intente implementar medidas de prevención y control sustentables. El ganado vacuno es una de las principales fuentes de proteína de origen animal en México, gran parte de este ganado se localiza en regiones tropicales. La producción ganadera en estas regiones es afectada por nematodos gastrointestinales (ngi) que dañan la mucosa del abomaso e intestinos, además de que afectan la absorción de nutrimentos y repercuten en la ganancia de peso. En la actualidad, el uso de medicamentos químicos conocidos como "antihelmínticos", es el único método de control de esas parasitosis y su utilización es indispensable sobre todo en regiones tropicales donde la alta prevalencia de parásitos pone en riesgo la salud del ganado.

Asimismo, los antihelmínticos derivados de los bencimidazoles e imidazotiazoles y las lactonas macrocíclicas han sido considerados como los compuestos químicos de mayor efectividad en contra de nemátodos gastroentéricos en rumiantes. No obstante, la eficacia de los antihelmínticos podría cambiar debido al desarrollo de resistencia. Resistencia a los parasitocidas se define como la habilidad de una población de parásitos, para tolerar dosis de tóxicos que serían letales para la mayoría de individuos en una población normal (susceptible) de la misma especie (Stone, 1972).

Palabras clave: Resistencia parasitaria, desarrollo y control, mecanismos de resistencia. Bovinos, nemátodos gastroentéricos.

1.- PARASITOSIS GASTROENTERICA RESISTENTE A LAS IVERMECTINAS

2,- INTRODUCCIÓN.

El ganado vacuno es una de las principales fuentes de proteína de origen animal en México, gran parte de este ganado se localiza en regiones tropicales. La producción ganadera en estas regiones es afectada por nematodos gastrointestinales (ngi) que dañan la mucosa del abomaso e intestinos, además de que afectan la absorción de nutrimentos y repercuten en la ganancia de peso. En la actualidad, el uso de medicamentos químicos conocidos como "antihelmínticos", es el único método de control de esas parasitosis y su utilización es indispensable sobre todo en regiones tropicales donde la alta prevalencia de parásitos pone en riesgo la salud del ganado. Asimismo, los antihelmínticos derivados de los bencimidazoles e imidazotiazoles y las lactonas macrocíclicas han sido considerados como los compuestos químicos de mayor efectividad en contra de ngi en rumiantes. Sin embargo, el efecto tóxico de los antihelmínticos y su uso dependerán de la susceptibilidad del parásito blanco del medicamento, así como de factores ambientales y programas de salud que tengan como propósito prevenir tales parasitosis. No obstante, la eficacia de los antihelmínticos podría cambiar debido al desarrollo de resistencia en los parásitos hacia dichos compuestos.

En los sistemas de producción ganadera ubicados en regiones tropicales y subtropicales del mundo, las afecciones parasitarias son consideradas como causa importante de pérdidas en la productividad ganadera, debido a daños tales como: morbilidad y mortalidad de los animales, reducción de los niveles de producción y productividad, alteraciones reproductivas y altos costos del control.

En argentina se pierde anualmente 250 millones de dólares a causa de las parasitosis en bovinos (fader, 2005). Por otro lado, estimaciones realizadas en Australia indican que el costo de las parasitosis gastrointestinales en ovinos podría aumentar de 220 a 700 millones de dólares australianos debido a la resistencia parasitaria (fao, 2003).os.

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 rentables, comprometiendo en algunos casos, la propia sustentabilidad del sistema productivo (Schillhorn van Veen, 1997).

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 ante la problemática del control parasitario. 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 por una cierta falta de conocimiento y competencia para el descubrimiento de nuevas drogas (Vial et al., 1999; Sangster & Gill, 1999). Además, el "elevado umbral" que significó el descubrimiento y desarrollo de fármacos endectocidas por sus características de espectro y potencia, ha complicado las posibilidades para que la industria farmacéutica pueda desarrollar a corto plazo alguna molécula "superior", que justifique una inversión en investigación y desarrollo. Es así como se ha indicado (Geary et al., 1999) que dado el alto costo y bajo retorno de la investigación y desarrollo de parasiticidas, en el futuro se requerirá de nuevos enfoques en el

proceso de descubrimiento de drogas, lo que implicará un mayor componente de investigación básica y tal vez, mayores costos.

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 (Schillhorn van Veen, 1999). 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 la presencia de residuos de pesticidas en carne, leche y lana (Nari & Hansen, 1999). Estimaciones recientes realizadas en Australia, en donde el sólo costo de las parasitosis por nemátodos gastrointestinales en ovinos es de 220 millones de DAU (Dólares Australianos), podrían saltar a 700 millones de DAU con un mercado de drogas casi obsoleto (Le Jambre J.F., comunicación personal, 2000). Además, la resistencia a antihelmínticos está extendida en la especie ovina (y constituye un obstáculo serio para que las medidas de control contra la infecciones por helmintos en esa especie, sean efectivas.

3.- Antecedentes.

Resistencia a los parasiticidas se define como la habilidad de una población de parásitos, para tolerar dosis de tóxicos que serían letales para la mayoría de individuos en una población normal (susceptible) de la misma especie (Stone, 1972). Este fenómeno es una habilidad fundamental de los seres vivos, para evolucionar en condiciones ambientales cambiantes con el fin de sobrevivir bajo nuevas circunstancias. La resistencia es una respuesta genético-evolutiva de las poblaciones de parásitos expuestas a un estrés ambiental severo continuo, como lo son las aplicaciones frecuentes de un producto; en condiciones de una fuerte presión selectiva, el desarrollo de resistencia es un fenómeno ineludible (Conway & Comins, 1979). En el campo se sospecha la presencia de resistencia, cuando un producto que antes era útil para el control, ya no demuestra el mismo efecto, siempre y cuando se asegure que se está trabajando bajo óptimas condiciones de aplicación (Benavides, 2001).

Un ejemplo de esta situación es la resistencia a antihelmínticos en ovinos, la cual está ampliamente diseminada y se constituye en serio obstáculo para el control efectivo de las infecciones por helmintos; los mecanismos genéticos y bioquímicos involucrados en la resistencia a antihelmínticos son bastante complejos (Sangster, 1999), y varían acorde al principio activo involucrado, pero también con la especie de helminto y aún con la localidad donde se realizó el aislamiento. El principal mecanismo que los helmintos usan para adquirir resistencia a las drogas parece ser a través de la pérdida o disminución de la afinidad de los receptores para la droga (Köhler, 2001). La situación no es menos dramática para otros grupos de parásitos de importancia médica y veterinaria; la resistencia a garrapaticidas e insecticidas está igualmente ampliamente diseminada hacia los diferentes tipos de compuesto en el ámbito veterinario (Kunz & Kemp, 1994), pero también la resistencia a insecticidas es importante para artrópodos de importancia agrícola, lo que ha motivado esfuerzos para confrontarla por parte de la comunidad internacional (Denholm & Jespersen, 1998).

El objetivo de este documento es realizar una revisión sobre los conocimientos y experiencia actuales en cuanto a la problemática de resistencia a los antiparasitarios, con énfasis en las parasitosis gastroentéricas en rumiantes. . Se intenta además, explorar las alternativas existentes para el manejo y control de la resistencia a los antiparasitarios para los más importantes grupos de parásitos (helminetos, garrapatas, dípteros de importancia veterinaria) basado en el desarrollo y aplicación, de sistemas integrados no dependientes de una sola herramienta de control (Walker et al., 1988). El trabajo enfatiza la necesidad de articular en un enfoque integral y sostenible, de las opciones que hasta ahora se conocen, para combinarlas de acuerdo con las condiciones y necesidades, tanto de cada región, como de cada finca. El reto radica en encontrar estrategias de control que permitan una combinación del uso prudente y racional de los antiparasitarios disponibles, con la de estrategias no químicas (alternativas) de control, que aseguren mantener las poblaciones parasitarias por debajo de su umbral económico, que no produzcan residuos en carne y leche y que tengan un mínimo impacto ambiental.

4.- Factores desencadenantes de resistencia.

Los factores que tendrían mayor influencia en la selección de genes resistentes, serían la frecuencia de los tratamientos y la variación de las dosis de los productos. En la última década, por su practicidad y eficacia, se ha observado un uso generalizado de lactonas macrocíclicas (avermectinas y milbemicinas) para el control de parásitos externos e internos.

Posteriormente, la aparición de genéricos impulsó una disminución en el precio relativo de estos insumos y un aumento de aplicación sobre bovinos, muchas veces innecesaria, lo que dio como resultado una mayor presión de selección sobre las poblaciones parasitarias. Es habitual que el productor aplique tratamientos “por las dudas” o cuando las poblaciones de parásitos no alcanzan el umbral de daño económico.

Umbral de daño económico, es la densidad de parásitos a partir del cual los daños que ocasiona son superiores al costo de las medidas de control que la

evitaría. El control debe tener como meta disminuir la población parasitaria a densidades aceptables o sea conservar esta población en niveles no perjudiciales.

Un cierto nivel de parasitismo y una cierta pérdida de producción deberían ser tolerados para evitar la aparición de resistencia. Vale decir que los antiparasitarios deben ser usados como herramientas de control parasitario y no con el objetivo de eliminar totalmente a las plagas.

5.- Los fármacos como residuos y contaminantes.

La resistencia parasitaria se encuentra íntimamente ligada a la presencia de residuos, ya que cuando la resistencia comienza a manifestarse, generalmente la primera reacción del productor es aumentar la dosis y/o la frecuencia de aplicaciones. Este tipo de contramedidas irracionales, además del riesgo de contaminación del medio ambiente, contribuye al aumento de los residuos químicos en los alimentos (carnes y leche).

En las circunstancias actuales, que la ganadería argentina está empezando a posicionarse en los mercados internacionales, este tema se torna muy relevante, dado que los consumidores de países desarrollados son cada vez más exigentes en cuanto a este factor de calidad de los productos ganaderos. En este sentido, los consumidores están cada vez más preocupados en saber lo que comen: hablan de alimentos transgénicos, anabólicos (hormonas), contaminantes patógenos (E. Coli, BSE, TBC), aditivos y por supuesto los antibióticos y antiparasitarios.

Es decir que, nuestro país a pesar de ser libre de Fiebre Aftosa y de Vaca Loca, tendría problema en el futuro sino se soluciona el tema de los residuos.

6.- Manejo de la resistencia

La solución al problema de resistencia no es únicamente el desarrollo de nuevos productos sino el uso racional de las drogas que todavía funcionan, para mantener la eficacia y mayor vida útil, integrando su aplicación con alternativas no químicas de manejo integrado. Este cambio pasa necesariamente por un balance entre productividad y sustentabilidad.

La resistencia a los fármacos es un problema cuya difusión geográfica es creciente y a pesar de estar produciéndose en muchos lugares del mundo, en nuestro medio aún no están avaladas con pruebas de laboratorios. Las técnicas de rutina actuales para detectar resistencia no son eficientes, ya que su baja sensibilidad impide identificar el problema en su etapa inicial y sólo lo hace cuando ya ocurrieron fallas en el tratamiento. Por lo tanto, se sugiere a los veterinarios involucrados en sistemas productivos intensivos realicen verificaciones de eficacia regularmente luego de los tratamientos, para detectar estos problemas de resistencia en forma tan temprana como sea posible. Una vez declarada la resistencia a un principio activo, la única alternativa es su reemplazo.

La situación de la resistencia a nivel regional es básicamente desconocida y para ello se realiza el presente trabajo para lograr un marco integral de referencias del control racional de las parasitosis.

La resistencia antihelmíntica frente a los bencimidazoles, probencimidazoles, levamisol, morantel y avermectinas se presenta especialmente en los equinos, ovinos y caprinos (Craven y col 1999). Sobre resistencia a ivermectina de parásitos del bovino hay poca información: en Nueva Zelanda (West y col 1994, Vermunt y col 1995), en Inglaterra (Stafford y Coles 1999), en Argentina (Fiel y col 2000, Anziani y col 2001), y en Chile (Moenen-Locoz 1998, Sievers y Fuentealba 2003).

La Asociación Mundial para el Avance de la Parasitología Veterinaria (WAAVP) ha estandarizado las pruebas para detectar la resistencia antihelmíntica de nematodos (Coles y col 1992). Una de ellas es la prueba *in vivo* de reducción de la oviposición en la materia fecal FECRT (fecal egg count reduction test), que determina la eficacia antihelmíntica comparando la eliminación de huevos antes y después de un tratamiento. La otra prueba, muy laboriosa y de resultados inseguros, se realiza *in vitro* y consiste en determinar la inhibición del desarrollo (parálisis) de las larvas LDA (larval development assay) al ser sometidas a

diferentes concentraciones de un producto determinado (Coles 1990, Hubert y Kerboeuf 1992, Ihler 1995).

Rectalmente se obtienen muestras fecales de cada animal una semana antes (a.t.) y tres semanas postratamiento (p.t.) con el producto a utilizar, A cada muestra se le realizó recuento de huevos (hpg) (Schmidt 1971) y un cultivo de larvas (Roberts y O'Sullivan 1950). El porcentaje de reducción de la oviposición se calculó mediante la fórmula (Young y col 1999):

$$\% \text{ de reducción de la oviposición} = \frac{(\text{Media hpg a.t.} - \text{Media hpg p.t.}) \times 100}{\text{Media de hpg a.t.}}$$

Para la prueba (FECRT), una reducción de la oviposición después de un tratamiento inferior al 90%, es indicativa de resistencia antihelmíntica de los parásitos involucrados (Coles y col 1992).

Los parásitos se pueden volver resistentes básicamente por mal uso de las drogas a partir de:

- ◆ Dosificaciones innecesarias, realizadas en forma empírica u oportunista, por ausencia de diagnósticos.
- ◆ Utilización de productos de baja calidad.
- ◆ Dosis menores a las necesarias o subdosificación.
- ◆ Uso de los medicamentos como única forma de control parasitario.
- ◆ Utilización del mismo grupo químico durante mucho tiempo.

El desarrollo constante de nuevos compuestos por parte de la industria farmacéutica, ha sido tan estimulante como preocupante. Estimulante por las múltiples posibilidades de aplicación preventiva y/o curativa contra enfermedades parasitarias de importancia económica, pero a la vez preocupante por las posibilidades de desarrollar resistencia, crear desequilibrios ecológicos (1,2) y ocasionar residuos en carne, leche y lana. En efecto, el desarrollo de resistencia

se encuentra íntimamente ligado a la presencia de residuos, como consecuencia del incremento en la frecuencia/dosis de droga, pudiéndose transformar en una barrera no arancelaria en el comercio entre países. Otra situación que dificulta el comercio dentro y entre países, es la posibilidad de introducir parásitos resistentes a través de traslados (3) o importaciones de animales vivos. Esta posibilidad es ampliamente aceptada en artrópodos y resulta cada vez más frecuente en helmintos (4,5,6, 7).

El desarrollo de resistencia antihelmíntica de las poblaciones parasitarias, se ha desarrollado en un marco mundial de profundos cambios políticos, sociales y económicos, que deberán ser considerados cuando se intente implementar medidas de prevención y control sustentables. El escenario del Siglo XXI se caracteriza por mercados de carne, lana y leche cada vez más regionalizados, competitivos y exigentes, especialmente a nivel de residuos y contaminación del medio ambiente. Los gobiernos y la industria, no dispondrán de la misma capacidad operativa del pasado y no existirá ni seguramente nunca estará disponible el antiparasitario "resistente a la resistencia".

Diagnóstico y control son dos acciones inseparables frente a cualquier programa sanitario, pero para el caso de la resistencia antihelmíntica, esta relación se vuelve aún más crítica. En este caso, no solo basta conocer el agente causal, sino también es necesario determinar lo más precozmente posible el grado de sensibilidad de sus poblaciones parasitarias frente a los grupos químicos disponibles en el mercado local.

Para endo y ectoparásitos (8) la resistencia a las drogas ha sido definida con algunas variantes, en forma consistente con las definiciones propuestas por el Comité de Expertos en Insecticidas de la OMS1 en 1957 y el Grupo de Expertos sobre Resistencia de la FAO2 en 1967 (9). En el presente trabajo se utiliza como definición de resistencia la "detección por medio de pruebas sensitivas, de un aumento significativo de individuos dentro de una misma especie y población de parásitos capaces de tolerar dosis de droga (S) que han probado ser letales para la mayoría de individuos de la misma especie" Sobre esta base es posible no solo

determinar cuál es la especie de nematodo (s) mayormente involucrada sino también su grado de sensibilidad a los compuestos comerciales disponibles para su control (resistencia colateral, cruzada, múltiple). El conocimiento de la resistencia antihelmíntica, 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:

6.1.- Encuestas.

En un estudio reciente realizado por la OIE y la FAO el 54.5% (n = 42) de los Países Miembros de la OIE han contestado tener diagnósticos de resistencia de por lo menos un grupo de parásitos encuestados, el 36.4% de los países (n = 28) no tiene diagnóstico de resistencia. El 9% (n = 7) restante de países, no pudo ser considerado por falta de una respuesta clara con respecto a las técnicas utilizadas. Del total de respuestas positivas el 86% (n = 36) correspondían a diagnósticos en helmintos, el 50% (n = 21) a garrapatas, el 31% (n = 13) a dípteros, el 19% (n = 8) a sarna y el 10% (n = 4) a piojo. Estos resultados demuestran una superposición del fenómeno resistencia, con un 22% de países que incluyen a los dos grupos de parásitos, helmintos y garrapata, previamente clasificados como los de mayor importancia. También se observa que el 24.4% (n = 10) de los países debe enfrentar el problema de resistencia de más de 3 (rango = 3-5) grupos de los parásitos comprendidos en este estudio (10). Seguramente existe un subregistro en estas cifras ya que la resistencia de algunos grupos de enfermedades parasitarias como es el caso de las helmintosis, normalmente no son comunicadas a los Servicios Veterinarios.

Este hecho ha sido pocas veces tenido en cuenta cuando se enfoca el problema a nivel de campo y se planifica su control. Cada vez es más frecuente que el productor conviva con "varias resistencias" desarrolladas simultáneamente no solo a varios grupos antiparasitarios(11) sino a distintas especies parasitarias (ej. *Haemonchus contortus* + *Trichostrongilus colubriformis* + *Ostertagia circumcincta*) (12, 13, 14).

Por 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 antihelmintico en especies "blanco" del control de aquellas "no-blanco" afectadas por la droga.

La falta de diagnóstico no significa ausencia del problema, sino por el contrario muchas veces expresa una serie de carencias que van de la no-visualización de la problemática en el campo, hasta la imposibilidad de realizar el diagnóstico de laboratorio. Analizando las dificultades de diagnóstico, el 27.3% de los Países Miembros, opina que en el ámbito de productor agropecuario existe falta de comprensión/interés en el problema resistencia, lo que puede demorar el proceso de diagnóstico y su comunicación. Sin duda la aptitud (capacitación) del productor es un factor determinante en su actitud frente al problema.

Los más exitosos y modernos Programas de control de Plagas Agrícolas consideran la

Capacitación del productor, como primera prioridad en el control de parásitos de las cosechas. (15).

Otra dificultad que ha merecido la atención de los países miembros, ha sido la falta de infraestructura necesaria para conectar los eventos sanitarios ocurridos a nivel de campo con el laboratorio. El 27,3% de las opiniones (principalmente de países en vías de desarrollo) considera que este es el mayor problema relacionado con la detección de resistencia. Esta situación incrementa la falta de información de los gobiernos sobre la real incidencia de los problemas sanitarios y dificulta la planificación de medidas de control adecuadas (16, 17,18).

Otra causa de dificultades, es la carencia de técnicas apropiadas para el diagnóstico de resistencia. En este sentido, el 26.0% de los países opina que la falta de técnicas estandarizadas, es la principal dificultad cuando se trata de mantener un sistema de vigilancia de resistencia.

Finalmente, se hace referencia a la falta de apoyo a la investigación del fenómeno de resistencia en Salud Animal, situación que se ha venido agravando en los últimos años y que cierra el círculo vicioso de falta de alternativas para disminuir la dependencia en drogas (19).

6.2.- Diagnóstico regional.

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 en el ámbito 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 (12) (13) (20) (21).

6.3.- 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 entrenados para 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 problema. La FAO se encuentra desarrollando un conjunto de directrices para el diagnóstico y control de resistencia a varios grupos de parásitos de importancia veterinaria, que estará disponible a comienzos del año 2002. En esta presentación se desarrollarán algunos ejemplos prácticos sobre el diagnóstico de resistencia mediante la utilización de técnicas *in-vivo*.

6.4.- Principales factores que contribuyen a la aparición de resistencia antihelmíntica:

La resistencia a compuestos con actividad antihelmíntica se produce más rápidamente en regiones como Australia, Nueva Zelandia, Sudáfrica y Sudamérica, cuyas condiciones climáticas y sistemas pastoriles permiten la exposición a continuas reinfecciones, la adquisición de altas cargas parasitarias y cuyos programas de control se basan en la utilización frecuente de antihelmínticos **(3)**.

Si bien se citan una serie de causas que inducen la aparición de resistencia Antihelmíntica, sin lugar a dudas las principales se centran en la alta frecuencia de Desparasitaciones, el uso indiscriminado de antiparasitarios, y la falta de rotación de principios activos, a lo que podría agregarse el riesgo que representan en las condiciones antedichas las drogas o formulaciones de efecto prolongado. La mayoría de los antihelmínticos imidazotiazoles y benzimidazoles disminuyen rápidamente su concentración plasmática, dando poca oportunidad de tomar ventajas a los parásitos que presentan genes de resistencia sobre los susceptibles **(11)**.

Las dosificaciones frecuentes son particularmente riesgosas cuando el intervalo entre dosificaciones más cerca esté del período prepatente, teniendo en cuenta además el período de persistencia de los principios activos, en donde las drogas de mayor persistencia seleccionarán más sostenidamente que las menos persistentes.

En bovinos se ha desarrollado resistencia antihelmíntica a benzimidazoles con regímenes de desparasitaciones de 12 tratamientos al año **(17)**.

En tanto que las mismas consecuencias se esperarían de un régimen de 5-6 desparasitaciones anuales con endectocidas, especialmente si se continúan aplicando durante el verano-inicios de otoño cuando las poblaciones en refugio (materia fecal y pasturas) son escasas.

El uso intensivo de un mismo principio activo seleccionará aquellos especímenes que son genéticamente resistentes, los que transmitirán esta característica a su descendencia. Posteriores tratamientos continuarán seleccionando progresivamente e incrementando el nivel de resistencia, pero esta no será detectada hasta que haya alcanzado un alto nivel. A esta altura los antiparasitarios serán marcadamente ineficaces en la disminución de la carga parasitaria **(14)**.

En las condiciones citadas el tamaño de las poblaciones en refugio de la acción directa de los antihelmínticos (especialmente estadios de vida libre) condicionará la manifestación más o menos rápida de resistencia. Cuando la población en refugio es menor (praderas seguras y/o fines de verano) el uso de antihelmínticos puede llevar a una rápida selección de resistencia, y por el contrario la selección de resistencia es menor cuando la población en refugio es grande (praderas con alta infectividad en otoño-invierno y principios de primavera), debido a que los parásitos susceptibles producirán un mayor efecto de dilución **(11)**.

Experiencias con ovinos demostraron que cuando las poblaciones en refugio eran superiores al 90% de la población total (que incluye a los estadios parasitarios en el animal) no se observaban cambios significativos en la resistencia. En cambio, cuando aquellas eran del orden del 30-75% la resistencia desarrollaba lentamente, en tanto que cuando eran inferiores al 10% lo hacía rápidamente **(10)**.

Por otro lado, y teniendo en cuenta los géneros parasitarios resistentes tanto en ovinos como en bovinos, la selección de resistencia ocurriría más rápidamente sobre aquellos géneros con eficacia declarada entre 90 y 99.9%.**(17)**

Planteada la resistencia antihelmíntica en bovinos y hasta tanto no se conozca, su real magnitud, el compromiso productivo que implican, y las posibilidades de reversión, el uso inapropiado de los productos basado en desparasitaciones empíricas y/o oportunistas deberá ser abandonado. En este sentido los ganaderos deberán devolver a los profesionales Veterinarios el manejo del control parasitario, en la aceptación de que se trata de una cuestión técnica que solo puede ser bien manejado por profesionales idóneos.

Debe diferenciarse claramente entre resistencia antihelmíntica y la falta de eficacia del producto utilizado. Esta última puede estar originada en la calidad del producto o, más frecuentemente, en sub-dosificaciones derivadas del manejo deficiente del antihelmíntico (ajuste de dosis por estimación errónea del peso vivo, pérdida de producto durante la aplicación, calibración de pistolas y jeringas, etc.)**(11)**.

En ese sentido, la realización de un test de reducción del conteo de huevos (T.R.C.H.), aportaría información fundamental para cada establecimiento ganadero, acerca del grado de sensibilidad de las poblaciones parasitarias frente a los grupos químicos disponibles, estableciendo en caso de fallas “fundadas sospechas de resistencia antihelmíntica”.

7.- Propuesta para el control de resistencia.

Con muy pocas excepciones, el compuesto químico ha sido la única herramienta que los productores agropecuarios han utilizado para el control de nematodos gastrointestinales de pequeños rumiantes. Con las diferencias lógicas derivadas de cada área geo-económica en particular, una pérdida moderada de eficacia (generalmente no visualizada a nivel de campo) representa una enorme

pérdida en términos costo/eficiencia del antiparasitario y un avance significativo en el camino sin regreso que significa la resistencia parasitaria. Por ejemplo una disminución de la eficacia de un antihelmíntico o un acaricida del 20% a nivel de campo, no solo significa la pérdida eficacia/equivalente de US\$20 por cada US\$100 invertidos en insumos veterinarios, sino también una hipoteca con base genética, a la propia sustentabilidad del grupo químico.

En el futuro cercano mantener un enfoque de la prevención y control basado casi exclusivamente en la utilización de antiparasitarios, será difícilmente sustentable debido a que: No se prevé un suministro permanente de nuevas drogas.

El antiparasitario en el ámbito de la Salud Animal debe ser considerado como un recurso no renovable. La Industria Farmacéutica ha sufrido una escalada constante en los costos de investigación y desarrollo para el registro de nuevas drogas. El costo de desarrollo de un nuevo producto se sitúa entre los 100- 230 millones de dólares, en un proceso que puede tomar más de 10 años desde el descubrimiento de un candidato, a su posicionamiento en el mercado (22, 23,24). Otra transformación importante ocurrida en la industria farmacéutica ha sido la tendencia mundial a la consolidación e integración, lo que de alguna manera ha afectado la investigación de nuevos compuestos eficaces. Dichos compuestos deben competir por financiamiento, con productos destinados a otras especies animales rentables y muy especialmente con aquellos destinados al consumo humano (23).

7.1.- Servicios Veterinarios para el registro y control de antiparasitarios.

En muchos casos, resulta difícil mantener una "masa crítica" especializada y un equipamiento adecuado como soporte al registro y control permanente de antiparasitarios. En el estudio de referencia (sección 2.1) el 49.3% (n = 38) de los países 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, 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. La necesidad de involucrar a todas las partes, gobiernos, industria farmacéutica, organizaciones privadas e internacionales en la elaboración de un programa sustentable y económicamente eficiente de las enfermedades parasitarias en general y de la resistencia en particular, es cada vez más crítico. (10).

8.- 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 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 (25) (26). De acuerdo a la experiencia recogida hasta el presente en nematodos gastrointestinales, esta sección desarrollará algunos principios generales del uso de antihelmínticos, que permitirán una mejor utilización de las estrategias de control:

8.1.- 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.

8.2.-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 lo 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% (27). 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.

8.3.- Hospedero 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, 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. 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 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 progresivamente, la composición genética del hospedero.

8.4.- 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 infesta 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 (28). 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 antihelmínticos.

8.5.- 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). Algunos estudios han mostrado, una fuerte asociación entre resistencia y número de tratamientos por año (21). 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 endectécidas de gran persistencia (29). En estos casos, el riesgo radica en que se dispondrá de un pequeño refugio (sobreviviente al tratamiento) y una mayor sobrevivencia de los estadios infectantes en las pasturas (30). 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.

8.6.- 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 antihelminfos de amplio espectro (31) (32).

La utilización cada vez más frecuente de endoparasiticidas 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. (27) (33). En parásitos como los nemátodos gastrointestinales donde las poblaciones en refugio son naturalmente importantes las 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. 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., 1999).

8.7.- Dosis/concentración de antiparasitario.

En formulaciones orales o inyectables, 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. 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 (34).

8.8.- 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. A este servicio sumamente importante le sigue otro posiblemente más complicado de implementar y en donde los países más pobres tienen más dificultades.

Dicho servicio 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).

8,9.- 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 Macroclínicas (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. 1999).

8.10.- 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.(27).

9.- CONTROL INTEGRADO DE PARASITOS.

La dependencia total en un solo método de control ha demostrado ser poco sustentable y costo-eficiente en el largo plazo (35). En términos de resistencia antiparasitaria el control integrado de parásitos (CIP) combina adecuadamente varias herramientas de control a efectos de desestabilizar aquellas poblaciones parasitarias con mayor proporción de individuos genéticamente resistentes a los antihelmínticos. (10).

La implementación de una estrategia de CIP tiene algunos componentes importantes que a veces son difíciles de lograr en países en vías de desarrollo, estos son, la disponibilidad de técnicas para el diagnóstico de resistencia, un

control de calidad de drogas adecuado, el conocimiento de la epidemiología parasitaria local, la participación del productor y su asesor veterinario en los programas de capacitación y el cambio a una política que estimule la aplicación de métodos menos dependientes de los antihelmínticos.

No existe requerimiento más crucial para el control racional de animales en pastoreo que el conocimiento de la epidemiología parasitaria local ya que ella representa la síntesis de todas las variables que intervienen para desacelerar o favorecer la escalada parasitaria (36). La epidemiología representa el marco de referencia a partir del cual se debe comenzar a establecer el control racional de resistencia. Si bien en general aceptada la importancia del conocimiento epidemiológico en la prevención y control de la resistencia a los antiparasitarios, falta mucho por saber, sobre el proceso de variación genética de las poblaciones parasitarias «en» y «fuera» de la población de huéspedes. La disponibilidad de técnicas moleculares y modelos matemáticos adecuados, permitirán comprender mejor la evolución genética de las poblaciones parasitarias y minimizar los niveles de selección hacia la resistencia (10). Nuevamente aquí los países en vías de desarrollo, deberán hacer un esfuerzo por mantener una pequeña masa crítica profesional de excelencia capaz de entender y validar localmente los nuevos avances tecnológicos.

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 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 expirando. 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- Floate K.D. (1998). Off-target effects of ivermectin on insects and on dung degradation in southern Alberta, Canada. *Bull. Ent. Res.*, **88**, 25-35.
- 2- Sprat D.M.(1997). Endoparasites control strategies: implications for biodiversity of native fauna. *Inter. J. Parasitol.*, **27**, 173-180.
- 3- Sanyal P.K. (1998). Integrated parasite management in ruminants in India: a concept note. *In*: Hansen J.W.(ed). Proceeding of a workshop organized by FAO and the Danish Centre for Experimental Parasitology. Ipoh, Malaysia 5-12 October 1997. 54-65.
- 4- Dorny P., Claerebout E., Vercruyse J., Sani R & Jalila A. (1994). Anthelmintic resistance in goats in peninsular Malaysia. *Vet. Parasitol.*, **55**, 327-342.
- 5-Himonas C. & Papadopoulos E. (1994). Anthelmintic resistance in imported sheep. *Vet. Rec.*, 134-156.
- 6-Requejo-Fernandez J.A., Martinez A., Meana A., Rojo-Vazquez F.A., Osoro K. & Ortega- Mora L.M.(1997). Anthelmintic resistance in nematode parasites from goats in Spain. *Vet. Parasitol.*, **73**, (1/2) 83-88.
- 7-Yarandy M., Praslicka J., Corba J. & Vesely L. (1993). Multiple anthelmintic resistance of nematodes in imported goats. *Vet. Rec.*, **132**, 387- 388.
- 8-Kelly J.D. & Hall C.A. (1979). Anthelmintic resistance in nematodes: I History present status in Australia, genetic back ground and methods for field diagnosis. *N.S.W. Proc.*, **15**, 19-32.
- 9-FAO (1967). Report of the First Session from the FAO Working Party of Experts on Pests to Pesticides. FAO. Rome. Italy. 1965
- 10-Nari A and Hansen J W. (1999). Resistance of Ecto- and Endo-parasites: Current and Future Solutions, 67th General Session. International Committee. OIE. Paris. 17-21 May. 1999.
- 11-Waruiru R., Kogi J.K., Weda E.H & Ngotho J.W. (1998). Multiple anthelmintic resistance on a goat farm in Kenya. **75**, 191-197
- 12-Echevarria F., Borba M.F.S., Piñheiro A.C., Waller P.J & Hansen J.W. (1996). The prevalence of anthelmintic resistance in nematode parasites in sheep in southern Latin America: Brazil. *Vet. Parasitol.*, **62**, 199-206.
- 13-Eddi C., Caracostantologo J., Peña M., Shapiro J., Marangunich L., Waller P.J & Hansen J.W. (1996). The prevalence of anthelmintic resistance in nematodes parasites in sheep in southern Latin America: Argentina. *Vet. Parasitol.*, **62**, 189-197.

II Congreso Latinoamericano de Especialistas en Pequeños Rumiantes y Camélidos Sudamericanos XI Congreso Nacional de Producción Ovina

14-Nari A. (1987). Enfoque epidemiológico sobre el diagnóstico y control de resistencia a antihelmínticos en ovinos. Edit. Hemisferio Sur. Montevideo. Uruguay.p.60.

15-FAO. Integrate Pest Management activities. <http://www.fao.org/WAICENT/FAOINFO/AGRICUL/>.

16-Cheneau Y. (1999).The effect of structural adjustment programmes on the delivery of Veterinary Services in Africa. 13th Conference of the OIE Regional Commission for Africa, Dakar, 26-29 January 1999.

17-Fleming E. & Patrick I. (1996). Rationale and means of government intervention in small ruminant development through health improvements. *In*: L.F. Le Jambre & M.R. Knok (ed). Sustainable parasite control in small ruminants. Bogor. Indonesia. 39-48

18-Coles C., Bauer C., Borgsteede F.H.M., Geerts S., Klei T.R., Taylor M.A & Waller P.J. (1992). World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology. (W.A.A.V.P). Methods for the detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance. *Vet. Parasitol.*, **44**, 35-44.

19-Besier R.B. (1997). 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.30-38.

20-Maciél, S et al.(1996). The prevalence of anthelmintic resistance in nematode parasites of sheep in southern Latin America: Paraguay. *Vet Parasitol.* **62**:207-212.

21-Nari A., Salles J, Gil A., Waller P.J. & Hansen J.W. (1996). The prevalence of anthelmintic resistance in nematodes parasites in sheep in southern Latin America: Uruguay. *Vet. Parasitol.* **62**: 213-222.

22-Anon. (1996). A dying industry ? *The Econom.*, **340** (7982), 4.

23- De Alva R. (1995). Creating new products for animal health. *In*: S. Rodriguez Camarillo y H. Fragosó Sanchez (ed). III Seminario Internacional de Parasitología Animal. Acapulco. Mexico. 11-13 octubre de 1995. 86-87

24-Soll M.D. (1997). The future of anthelmintic therapy from an industry perspective. *In*: van Wyk J.A & van Schalkwy (ed). Managing anthelmintic resistance in endoparasites.pp.1-4.

25-Anziani O, Zimmermann G, Guglielmone A,Vasquez R y Suárez V. (2000). Resistencia a las ivermectinas de bovinos parasitados por *Cooperia* spp. Comunicación preliminar. *Vet.Arg.* 164:280-1

26-Fiel C A, Saumell CA, Steffan PE, et al. (2000). Resistencia de los nematodos

trichostrongylideos- Cooperia y Trichostrongylus a tratamientos con avermectinas en bovinos de la Pampa Húmeda. Argentina. *Vet. Arg.* (en prensa).

II Congreso Latinoamericano de Especialistas en Pequeños Rumiantes y Camélidos Sudamericanos XI Congreso Nacional de Producción Ovina

27-Le Jambre L F, Gill J H, Lenane I J and Baker P.(2000). Inheritance of avermectin resistance in *Haemonchus contortus*. *Intern. J. Parasitol.***30**: 105-111.

28-Pruet J H.(1999). Immunological control of ectoparasites- a review. *Intern. J. Parasitol.***29**: 25-32

29-Stromberg B E and Averbeck G A.(1999). The role of parasite epidemiology in the management of grazing cattle. *Intern. J. Parasitol.* **29**: 33-39.

30-Aumont G. (1999). Epidemiology/grazing management. *Int. J. Parasitol.* **29**: 49 50.

31-Nari A., Franchi M., Rizzo E., Marmol E. y Mautone G. (2000). Evaluación de un programa de control de nematodos gastrointestinales en ovinos. Medidas para dilatar la aparición de resistencia antihelmíntica. Serie FPTA-INIA., 1: 5-20.

32-Nari A., Salles J., Castell D. & Hansen J.W. (1998), 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. 89-94.

33-Barger I.A. (1998). Control by management. *Vet. Parasitol.* **72**: 493-500.

34-Anderson N.(1985). 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.* 127-135.

35-Waller P.J. (1997). Sustainable helminth control of ruminants in developing countries. *Vet. Parasitol.* **71**, 195-207.

36-Barger I.A. (1998). The role of epidemiological knowledge and grazing management for helminth control in small ruminants. *Int. J. Parasitol.*, **29**, 41-

37.- Anziani, O; Zimmermann, G; Guglielmone, A; Vasquez, R; Suárez, V. (2000) Resistencia a las ivermectinas de bovinos parasitados por *Cooperia* spp. Comunicación preliminar. *Vet. Arg.* 164: 280- 281.

38.- Coles, G.C; Bauer, F.H.M; Borgsteede, S; Geerst, T.R; Klei, T.R; Taylor, M.A; Waller, P.J. (1992) World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P.) methods for detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance. *Vet. Parasitol*, 44: 35-44.

- 39.-** Conder, G; Campbell, W. (1995) Chemotherapy of nematode infections of veterinary importance, with special reference to drugs resistance. *Adv.Parasitol.* 35: 2-84.
- 40.-** Craig, T.M. (1993) Anthelmintic resistance. *Vet. Par.* 46: 121-131.
- 41.-** Eddi, C; Caracostantogolo, J; Peña, M; Shapiro, J; Marangunich, L; Waller, P; Hansen, J. (1996) The prevalence of anthelmintic resistance en nematodes parasites of sheep in Southern Latinamerica: Argentina. *Vet. Parasitol.* 62: 189-197.
- 42.-** Eysker, M; Ploeger, H. (2000) Value of present diagnostic methods for gastrointestinal nematode infections in ruminants. *Parasitology* 120: 109-119.
- 43.-** Fiel, C.A; Saumell, C.A; Steffan, P.E; Rodriguez. E.M; Salaberry, G. (2000) Resistencia de los nematodes trichostrongylideos –*Cooperia* y *Trichostrongylus* - a tratamientos con avermectinas en bovinos de la Pampa Húmeda, Argentina. *Rev. Med. Vet.* 81 (4): 310-315.
- 44.-** Fiel, C.A; Steffan, P.E; Ferreyra, D.A. (1998) Manual para el diagnóstico de nematodes en bovinos. Técnicas de frecuente utilización en la práctica veterinaria: su interpretación. Ed: Bayer Argentina S.A. División animal: 1-61.
- 45.-** Gasbarre, L; Leighton, E; Bryant, D. (1996) Reliability of single fecal egg per gram determination as a measure of individual and herd values for trichostrongyle nematodes of cattle. *Am.J.Vet.Res.* 57 (2): 168-171.
- 46.-** Martin, P.J. (1985) Nematode control schemes and anthelmintic resistance. In; Resistance in nematodes to anthelmintic drugs. Ed: Anderson, A.and Waller, P. CSIRO Division Animal Health: 29- 40
- 47.-** Nari Henrioud, A. (1987) Enfoque epidemiológico sobre el diagnóstico y control de resistencia a antihelmínticos en ovinos. Ed. Hemisferio Sur (R.O.U.): 1-60
- 48.-** . Niec, R. (1968) Cultivo e identificación de larvas infectantes de nematodes gastrointestinales del bovino y ovino. Manual técnico N°3. INTA-Argentina. pp: 1-37
- 49.-** Presidente, P.J.A. (1985) Methods for detection of resistance to anthelmintics. In: resistance in nematodes to anthelmintic drugs. Ed: Anderson, N. and Waller, P.J. CSIRO Division Animal Health: 13-27.
- 50.-** Prichard, R. (1994) Anthelmintic resistance. *Vet. Parasitol.* 54: 259-268.
- 51.-** Roberts, F; O’Sullivan, P. (1949) Methods for egg counts and larval culture for strongyles infesting gastrointestinal tract of cattle. *Aust. J. Agric. Res.* 1: 99-102.
- 52.-** Romero, J; Boero, C; Vázquez, R; Aristizabal, M.T; Baldo, A. (1998) Estudio de resistencia a antihelmínticos en majadas de la mesopotamia argentina. *Rev. Med. Vet.* 79 (5): 342-346.

53.- Sangster, N. (1999) Anthelmintic resistance: past, present and future. *Int. J. Parasitol.* 29: 115- 124.