

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
ANTONIO NARRO**

UNIDAD LAGUNA

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



**SITUACIÓN ACTUAL DE RESISTENCIA A LOS
ANTIPARASITARIOS**

POR

VLADIMIR RODRÍGUEZ DELOYA

MONOGRAFÍA

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

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

TORREÓN, COAHUILA

OCTUBRE DE 2007

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
ANTONIO NARRO
UNIDAD LAGUNA**

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



MONOGRAFÍA

**SITUACION ACTUAL DE RESISTENCIA A LOS
ANTIPARASITARIOS**

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

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

Por

VLADIMIR RODRÍGUEZ DELOYA

ASESOR PRINCIPAL

MVZ. MC. Francisco J Carrillo Morales

TORREÓN, COAHUILA

OCTUBRE DE 2007

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
ANTONIO NARRO
UNIDAD LAGUNA**

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



MONOGRAFÍA
**SITUACIÓN ACTUAL DE RESISTENCIA A LOS
ANTIPARASITARIOS**

**Monografía Aprobada por el
PRESIDENTE DEL JURADO**

MVZ. MC. Francisco J. Carrillo Morales

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

MC. José Luis Fco. Sandoval Elías

TORREÓN, COAHUILA

OCTUBRE DE 2007

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
ANTONIO NARRO
UNIDAD LAGUNA**

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



**SITUACION ACTUAL DE RESISTENCIA A LOS
ANTIPARASITARIOS**

Monografía Aprobada por el H jurado examinador

**MVZ. MC. Francisco J Carrillo Morales
PRESIDENTE**

**I.Z JORGE H. BORUNDA RAMOS
VOCAL**

**MVZ RODRIGO I. SIMON ALONSO
VOCAL**

**MVZ. JUAN MANUEL GUILLÉN SÁENZ
VOCAL SUPLENTE**

TORREÓN, COAHUILA

OCTUBRE DE 2007

ÍNDICE

Dedicatorias.....	I
Agradecimientos.....	II
Título.....	1
Introducción.....	1
Antecedentes.....	3
Resistencia antihelmíntica. Concepto.....	4
Marco General para el control.....	12
Encuestas.....	12
Estudios de Prevalencia.....	13
Diagnostico de caso	14
Manejo de la resistencia.....	15
Los factores operativos.....	15
Uso prudente del antiparasitario.....	16
Diagnostico adecuado.....	17
Refugio y resistencia.....	19
Huésped y distribución de los parásitos.....	20
Frecuencia de aplicación.....	22
Momentos de aplicación.....	24
Dosis7 Concentración del antiparasitario.....	22
Control de calidad.....	27
Rotación de antiparasitarios.....	31
Combinar dos o más desparasitantes.....	31
Modelos de simulación.....	31
Rotación de desparasitantes.....	31
Medidas de cuarentena	33
Combinación de drogas.....	34
Referencias Bibliográficas.....	37

Título.
Situación Actual de Resistencia a los
Antiparasitarios.

INTRODUCCIÓN.

La amplia distribución de las infecciones por parásitos internos en animales a pastoreo, así como las pérdidas asociadas a la producción y el elevado costo ocasionado por los antihelmínticos y muerte de algunos animales, constituyen algunos de los problemas mayores vinculados al parasitismo gastrointestinal. Así vemos como las infecciones helmínticas son consideradas como la causa principal de las pérdidas económicas en la producción ganadera.

Las razones de la ocurrencia de las enfermedades parasitarias son múltiples y frecuentemente interactivas y la gran mayoría se presenta por al menos una de las siguientes causas: al incremento en el número de los estados infectantes, a la alteración de la susceptibilidad de los hospedadores, a la introducción de animales susceptibles o a la introducción de la infección en la explotación.

En condiciones naturales las infecciones parasitarias son pluriespecíficas concentrándose las mayores cargas en tan sólo unos pocos individuos de la población hospedadora.

La resistencia a la infección parasitaria ha sido definida como la iniciación y el mantenimiento de respuestas provocadas en el hospedador para suprimir el establecimiento de parásitos y la eliminación de las cargas parasitarias.

En el caso de los bovinos existen diversas publicaciones sobre resistencia genética a las enfermedades, lo cual ha sido considerado como un fuerte componente de la adaptabilidad, como resultado de la selección natural.

La influencia de la variación genética en la resistencia a la infección por nematodos en rumiantes, es tanto entre como intra raza, llegando a ser un factor de tal importancia que muchas de las diferencias observadas a este respecto entre razas, se deben en realidad al efecto de un semental en particular

Otros autores han reportado la existencia de diferencias de susceptibilidad a la infección parasitaria entre razas, como es el caso de los bovinos de N'dama, que son capaces de sobrevivir en regiones de África en donde los riesgos de infección por *Trypanosoma vivax* son muy elevados.

Así como también hay evidencias de que al interior de una raza existen variaciones en la respuesta a la infección parasitaria y se ha reseñado variación genética en la resistencia a la infección con nematodos en rumiantes siendo por consiguiente, dicha resistencia heredable

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 parasitosis Gastrointestinal. Gatongi et al., 2003

Antecedentes:

La presentación de la resistencia no es más que una consecuencia utilización indiscriminada de drogas cada vez más eficaces y capaces de controlar a un gran número de especies parasitarias, por lo que se convertido en una situación emergente y preocupante a la hora de trazar estrategias de combate contra estos organismos, que desarrollan cada vez más mecanismos que los hacen resistentes a estas sustancias (Gokcen y Guclu 1999).

La presentación de la resistencia provoca graves daños a la economía, dados por la elevación de los costos de producción, basados en gastos e aplicaciones reiteradas del producto antiparasitario, por no contar o no utilizar por parte de los productores ganaderos el diagnóstico oportuno para detectar a tiempo la presencia de este fenómeno y por ende evitar el desarrollo progresivo de los perjuicios y secuelas que ocasiona el parásito resistente al producto químico. Coles et al., 2002.

La presentación de la resistencia en muchos países ha ido evolucionando, apesar del llamado de alerta hecho por parte de los especialistas para evitar el avance y la propagación de la resistencia

antihelmíntica a las zonas ganaderas y esta omisión de las sugerencias se tradujo en la presencia de resistencia, primero a los fármacos pertenecientes a la familia Imidazotiazol (Cole et al. 1998), pasando por los Benzimidazoles, hasta llegar a los antiparasitarios de la familia Lactona Macroclíclica (Vermunt et al. 1995), según el grado de uso y abuso con que han sido empleados.

El diagnóstico oportuno de la resistencia antihelmíntica junto a la aplicación de medidas de control, mediante la combinación de métodos no químicos con el uso racional de los antiparasitarios, son estrategias del llamado Control Integrado Parasitario, que favorece un manejo ecológico e integral de la resistencia parasitaria con repercusión en el mejor desarrollo de la ganadería y su costo de producción. Waller, et al., 2000.

Resistencia antihelmíntica. Concepto.

Se define a la resistencia antihelmíntica como:

El incremento significativo en la habilidad de una cepa o 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). Sin embargo, en la 67 Sesión General del Comité Internacional de Organización Internacional de Epizootiología (O.I.E.) en 1999, se llegó al consenso de definirla:

Como 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 drogas que han probado ser letales para la mayoría de los individuos de la misma especie (Nari & Hansen, 1999).

La resistencia antihelmíntica no debe ser confundida con tolerancia, que en parasitología se refiere a la falta de respuesta innata de la población parasitaria para cada droga independientemente de la exposición previa y que en términos prácticos corresponde al valor que queda por fuera de la eficacia declarada para cada género y especie parasitaria. parasitaria para cada droga independientemente de la exposición previa y que en términos prácticos corresponde al valor que queda por fuera de la eficacia declarada para cada género y especie parasitaria. (Conder y Campbell, 1995)

Las primeras evidencias de resistencia surgieron en 1957, cuando la fenotiacina falló en el control de *Haemonchus contortus* en un rebaño ovino.

Para la década de los años 60 las notificaciones de fallas de los tratamientos, involucraban a nuevos fármacos como el tiabendazol (Rowlands, 1993).

Actualmente se ha notificado resistencia a la mayoría de los nematicidas disponibles en el mercado (Sangst, 1999), incluyendo los antiparasitarios de nueva generación como la ivermectina, moxidectina y doramectina (Vermunt et al.1996). Hoy sigue siendo el *Haemonchus contortus* el nemátodo que más problema ocasiona para su control debido al desarrollado de una rápida

resistencia múltiple a las drogas de los cuatro grupos antiparasitarios Gatongi et al. 2003, y donde ya la acción persistente de la moxidectina que era la droga de elección en caso de resistencia a la ivermectina no está controlando, lo que dificulta aún más el control de este parásito (Wooster et al. 2001), es por eso que es la especie parasitaria donde más se ha estudiado los posibles mecanismos de evasión al efecto de los nematocidas (Otsen et al. 2001; Shompole et al. 2002).

El desarrollo de la resistencia parasitaria ha traído como consecuencia que desde hace algunos años se está observando la convivencia de los productores ganaderos no solo con la presencia de varias resistencias desarrolladas simultáneamente hacia varios grupos de antiparasitarios en una especie, sino también en distintas especies parasitarias (Terrill et al. 2001 and Dreyer, 2002) llegando a la aparición de resistencia multiespecífica como *Haemonchus contortus* y *Ostertagia circumcincta*, *Trichostrongylus columbriformis* y *Ostertagia circumcincta* (Bauer, 2001) al grupo de los bencimidazoles, también a la ivermectina por parte de *Trichostrongylus columbriformis* y *Ostertagia circumcincta*, *Trichostrongylus columbriformis* y *Oesophagostomum sp* contra levamisol; lo que se traduce en una resistencia más grave debido a que aunque no son las especies blanco a combatir, han sido presionadas innecesariamente con antihelmintos de amplio espectro (Nari et al. 2000). Estos casos de multiespecies y resistencia a multidroga no son únicos y pueden reflejar la emergencia de resistencia a escala mundial.

La característica más importante de la resistencia a los antihelmínticos es que se expresa genéticamente, es decir, es una respuesta genético - evolutiva de las poblaciones expuestas a un estrés ambiental severo continuo, como son las aplicaciones frecuentes de un producto en condiciones de una fuerte presión selectiva, aunque también se puede expresar en individuos aún antes del empleo del antiparasitario, por lo que el desarrollo de resistencia es un fenómeno ineludible

Los mecanismos genéticos y bioquímicos involucrados en la resistencia a antihelmínticos son bastante complejos (Sangster, 1999) varían con la especie de helminto y aún con el número de hospederos, manejo, factores dependientes del ambiente y extensión donde se realiza el aislamiento (Leignel y Humbert, 2001).

Los mecanismos genéticos y bioquímicos, también varían acorde al principio activo involucrado, como sucede con las avermectinas donde según estudios hechos en el *Haemonchus contortus*, se descubrió que los parásitos desarrollan la expresión de resistencia mediante un gen autosomal completamente dominante en los estadios larvales y que en caso de los adultos esta expresión está influenciada sexualmente, donde los machos tienen menor resistencia a las avermectinas que las hembras, de ahí que las especies de parásitos expresen la resistencia como un rasgo dominante (Le Jambre et al. 2000) mediante un número de mecanismos asociados con la resistencia a los diferentes sitios blancos de estas drogas (Jackson y Coop, 2000); también mediante investigaciones hechas en *Ostertagia circumcincta* se pudo demostrar que la resistencia a moxidectin está relacionada con un gen dominante mientras que la resistencia a tratamientos con ivermectina en cápsula está asociada a un gen recesivo o parcialmente dominante (Sutherland et al. 2003).

En el caso de resistencia a benzimidazoles se ha demostrado que está asociada con una mutación en el gen que codifica para la Beta-tubulina; esta mutación —sustitución de fenilalanina (TTC) por tirosina (TAC)-, presente en las principales especies de tricostrongídeos, está localizada en el aminoácido 200 del gen que codifica para el isotipo 1 de la Beta-tubulina y que puede propiciar la aparición de mutaciones espontáneas (Silvestre y Humbert, 2002).

Para los imidazotiazoles, se ha conocido mediante el uso de levamisol, que los vermes evaden la actividad de estos antiparasitarios mediante cambios en los accesos disponibles de los receptores del levamisol, los cuales tienen características particulares, Snabel et al. 2000. que en dependencia de la susceptibilidad o resistencia del parásito al levamisol los canales iónicos se mantienen abiertos o están menos abierto respectivamente (Martin et al. 2000) y por tanto esta resistencia es heredada como un carácter recesivo incompleto y no está ligada al sexo. Del conocimiento anterior se puede generalizar que 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 eficiencia de los distintos antihelmínticos usados en el tratamiento contra los parásitos ha sido comprometida a medida que los parásitos se han enfrentado a productos de diferente modo de acción, desarrollando mecanismos no específicos capaces de contrarrestar sus efectos y les ha posibilitado el desarrollo vertiginoso de resistencia múltiple a los endotocidas. (Rio et al. 2003).

En el estudio de la resistencia no basta conocer el agente causal, sino también es necesario determinar lo más precozmente posible, el grado de sensibilidad de las poblaciones parasitarias frente a los grupos químicos disponibles (Sangster, 1999).

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 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.

Entre las causas predisponentes para la presentación de resistencia se puede mencionar una alta frecuencia de tratamientos, uso indiscriminado de antiparasitarios sin un diagnóstico previo, falta de rotación de principios activos, calidad dudosa del producto empleado, utilización de nuevas formulaciones que permiten una mayor persistencia del efecto pero también una mayor exposición a dosis subletales, momento de aplicación dependiendo del número de larvas en refugio (en pasto). (Nari *et al.* 2000 Anziani *et al.* 2001; Fiel *et al.* 2001).

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. Este trabajo no es necesariamente una recopilación bibliográfica exhaustiva, sino un intento de dar a conocer al lector tal vez algo más difícil, como lo es, un enfoque global sobre el problema de resistencia a los antiparasitarios, comúnmente utilizados en diversas partes del mundo.

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. 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. Anziani y Fiel, 2004 .

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.

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. Waller, et al., 2003

La resistencia es reconocida como el problema sanitario más importante de los ovinos en los países del Hemisferio Sur. Waller, et al., 2003.

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 artrópodos 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.

Fiel *et al.* (2003) observaron en un establecimiento de la provincia de Buenos Aires la co-existencia de aislamientos de *Haemonchus contortus* resistentes a los benzimidazoles en ovinos y bovinos, donde los bovinos manifestaron una marcada sintomatología clínica. Anziani y Fiel, 2004.

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,

- A).- Al principio activo involucrado,
- B).- Con la especie de helminto y aún con la
- C).-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, 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.

Además, se explora las alternativas existentes para el manejo y control de la resistencia a los antiparasitarios para los más importantes grupos de parásitos (helmintos, garrapatas, dípteros de importancia veterinaria) basado en el desarrollo y aplicación, de sistemas integrados no dependientes de una sola herramienta de control.

El trabajo enfatiza la necesidad de dar a conocer en un enfoque integral y sostenible, las opciones que hasta ahora se conocen, para combinarlas de acuerdo con las condiciones y necesidades, tanto de cada región, como de cada lugar y 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.

Fiel *et al.* 2001.

MARCO GENERAL PARA EL CONTROL

Cualquiera sea la biología del (los) parásitos involucrados, el conocimiento de la situación de la resistencia parasitaria, suele desarrollarse a partir de tres niveles igualmente importantes y complementarios. Los dos primeros, son los más generales y deberían 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 en el ámbito de la región o establecimiento agropecuario. Partiendo de lo general a lo más específico, estos niveles para el conocimiento de la situación de la resistencia parasitaria son:

Encuestas

Las encuestas recogen la experiencia de los servicios veterinarios oficiales u otros actores, para tener una visión preferentemente nacional, regional o mundial de la resistencia a los antiparasitarios. Un trabajo reciente, llevado a cabo por la FAO a solicitud de la OIE, muestra que el 55% sobre 77 países miembros de la OIE (n= 151) admite tener problemas de resistencia en especies de endo y ectoparásitos de importancia económica en rumiantes. El 22% de estos países presentan dos o más especies con resistencia (ej. *Boophilus microplus* y *Haematobia irritans*), por lo que es importante considerar en diseño de estrategias de control, a aquellas especies que conviven en el mismo huésped pero no son "blanco" (u objetivo) del control. Este hecho ha sido pocas veces tenido en cuenta cuando se enfoca el problema y se planifica el control desde la óptica del campo.

Cada vez es más frecuente el hecho que el productor conviva con "varias resistencias" desarrolladas simultáneamente; no sólo hacia varios grupos de antiparasitarios en una especie; Por ejemplo resistencia múltiple de *Bo. microplus* a los Piretroides Sintéticos (PS)), o de distintas especies parasitarias (ej. *Haemonchus contortus* + *Trichostrongilus colubriformis* + *Ostertagia circumcincta*).

Por lo tanto, el inicio de cualquier programa de control racional, debe comenzar por integrar el conocimiento desde el nivel del diagnóstico, desarrollando capacidades que permitan identificar el efecto del antiparasitario tanto sobre las especies objeto del control (blanco) o de aquellas que pudieran ser afectadas indirectamente por el antiparasitario (no blanco).

Estudios de Prevalencia

Diagnóstico y control son dos acciones inseparables de cualquier programa sanitario. En este caso no solamente basta conocer el agente causal sino también es imprescindible determinar lo más precozmente posible, el grado de sensibilidad de las poblaciones parasitarias frente a los grupos químicos disponibles.

En el ámbito nacional/regional en ocasiones es necesario establecer la prevalencia de la resistencia de géneros/especies de parásitos, hacia los diferentes principios activos. Para ello es indispensable contar con técnicas estandarizadas, un muestreo estadísticamente representativo y un adecuado equipamiento de laboratorio.

Este tipo de estudio, esta sujeto a los mismos principios de todo estudio epidemiológico transversal, en los cuales la precisión del estimativo depende del límite de error aceptado por el investigador (el cual determina el tamaño de la muestra); pero también del tipo de selección, el cual está influenciado en cómo se selecciona la muestra a partir de la población. Además se deben considerar aspectos de la sensibilidad y especificidad de las técnicas de diagnóstico disponibles. Bajo estas consideraciones, este tipo de estudios posee un valor indudable, que orienta sobre la situación real de resistencia en una región.

Un ejemplo de esta situación es el estudio para determinar resistencia antihelmíntica en los cuatro países del MERCOSUR (Argentina, Brasil, Paraguay, Uruguay), el cual posiblemente, haya sido el de mayor relevancia realizada en el mundo

Nari et al., 1996.

Esta investigación demostró una alta prevalencia del problema de resistencia antihelmíntica en nemátodos del ovino a nivel regional y la presencia de un importante número de poblaciones de nemátodos resistentes a las ivermectinas, situación que en ese momento era más sospechada, que conocida con argumentos científicos Nari *et al.*, 1996.

Procedimientos similares se han desarrollado en América Latina en el caso de estudios sobre resistencia de las garrapatas a los acaricidas . Guglielmone *et al.*, 2000; Barros *et al.*, 2001).

Aunque estos estudios proveen una razonable visión de la situación de la resistencia parasitaria en una región determinada; un posible problema de este tipo de estudio, son los cambios que podrían ocurrir a través del tiempo, debido a la dispersión de la resistencia, en especies de mayor movilidad (garrapatas y dípteros) provocados por movimientos del parásito o del huésped.

Diagnóstico de caso

Generalmente el diagnóstico de un caso de resistencia se produce frente a un llamado generado por los servicios veterinarios oficiales, la industria farmacéutica, el veterinario privado y en menor grado los productores. En este caso, el diagnóstico de resistencia debe estar en manos de profesionales capaces de realizar las pruebas diagnósticas y/o interpretar los resultados enviados por el laboratorio. En la mayoría de situaciones, 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 causante del problema.

En cualquiera de las tres situaciones esbozadas arriba, la disponibilidad de pruebas de campo y laboratorio para confirmar la sospecha o presencia de situaciones de resistencia es crucial. Como se discutirá más adelante, una temprana detección de resistencia es importante para poder tomar a tiempo las medidas correctivas; debido a su naturaleza, la prevención y manejo de la resistencia, deben ser

abordados como un problema de genética poblacional, Sangster, 2001. Querer iniciar acciones de control una vez la resistencia se ha establecido puede ser muy tardío; se debe recordar, que en situaciones de franca resistencia, es decir, la presencia en la población de un alto porcentaje de individuos homocigotos resistentes, la única alternativa de solución puede ser la inmigración de individuos susceptibles.

MANEJO DE LA RESISTENCIA

Los parasiticidas químicos son un recurso no renovable; Vial et al., 1999; Geary et al., 1999; es decir, una vez se ha desarrollado la resistencia el producto, se torna inservible y es abandonado; por lo tanto se trata de un bien que debe ser utilizado prudentemente para alcanzar el mayor beneficio.

La evolución de resistencia a los plaguicidas es un proceso complejo dependiente de muchos factores, que se han dividido **en intrínsecos y operativos**.

Los factores intrínsecos son aquellos relacionados directamente con el parásito y corresponden a aspectos de la genética, ecología, comportamiento y fisiología de la plaga. Aquí se incluyen aspectos como; el grado de dominancia de los heterocigotos, la velocidad de mutación a la cual se producen alelos resistentes y el potencial reproductivo de estos individuos. Estos factores están por fuera del control directo del hombre, pero es necesario estudiarlos para poder explorar los posibles impactos sobre la tasa de selección de individuos resistentes, que pudiesen tener las diferentes estrategias utilizadas para el control del parásito.

Los factores operativos, son aquellos que están bajo el control del hombre, éstos refieren a la elección de; el o los parasiticidas a utilizar, el área de cobertura, el tiempo y frecuencia de aplicación, la concentración y el método de aplicación. Smith *et al.*, 1999.

Conocidos los factores intrínsecos de cada brote se pueden sugerir, desde el punto de vista teórico, estrategias de control que retarden el desarrollo de la resistencia. El diseño de estas estrategias requiere de un considerable esfuerzo de investigación, principalmente en el uso de modelos de simulación (Smith *et al.*, 1999), pero también en la validación local de las diversas alternativas propuestas como útiles.

El enfoque más beneficioso del manejo de resistencia, podría ser sin duda el que apunta a evitar su emergencia, utilizando el antiparasitario como un soporte oportuno de un programa racional y sostenible de control; no como la herramienta exclusiva para este efecto, que es el concepto actual de la mayoría de productores. Se requiere de un cambio de mentalidad en el manejo parasitario en las explotaciones, el cual debe incluir la prevención y manejo de la resistencia parasitaria; este cambio debe ser por el uso prudente e inteligente del arsenal terapéutico y sus estrategias sustentables de control con énfasis especial en aquellos grupos químicos y especies animales en donde el problema de resistencia se sospecha o es aún emergente Benavides & Romero, 2000; Anziani *et al.*, 2000, Fiel *et al.*, 2000.

Las recomendaciones que siguen a continuación se basan en experiencia, recogida hasta el presente en nemátodos gastrointestinales, garrapatas y la mosca de los cuernos *H. irritans*; esta sección desarrollará algunos principios generales del uso de antiparasitarios, que permitirán un mejor diseño y utilización de las estrategias de control.

Uso prudente del antiparasitario

En biología y en sistemas reales de producción (donde la variable humana es muy importante), alcanzar una eficacia total (100%) es más un mito que una realidad. En la práctica cabe esperar que un porcentaje de sobrevivientes haga su contribución genética en la población, para eventualmente desarrollar poblaciones parasitarias resistentes o aumentar la frecuencia genética de las ya existentes. Además, es importante tener en cuenta que dentro de las poblaciones parasitarias existen individuos tolerantes a la acción de determinados antihelmínticos.

La tolerancia describe la situación en la cual una población de parásitos que no ha sido previamente expuesta a un antihelmíntico no es completamente removida por dicho producto.

Las razones por las cuales se afirma, que el control basado exclusivamente en el uso de productos químicos no es sostenible en el mediano y largo plazo, son:

- 1.-El desarrollo de resistencia a los compuestos por parte de las poblaciones de parásitos,
- 2.- Los costos directos e indirectos asociados con su control y la presencia de residuos de parasiticidas en carne y leche (Benavides, 2001; Fernández, 2002).

Actualmente se busca que las recomendaciones para el control estén enmarcadas en el concepto de MIP, Nari y Eddi, 2002,

Buscando generar un cambio en la manera de pensar y de abordar a problemática, del control de parásitos por parte de ganaderos, asesores técnicos, laboratorios, entidades de investigación y demás entidades involucradas. El cambio conceptual se refiere a dejar de creer que los pesticidas y productos químicos son una fuente inagotable y la única alternativa para el control de los parásitos del ganado.

Finalmente, lo que se busca es dar un uso óptimo a los productos que aún son efectivos (tradicionales y de nueva generación), mediante la integración de herramientas y estrategias, químicas y no químicas para el control parasitario, además de buscar una reducción global en el grado de exposición de las poblaciones a parasiticidas y otros productos que pueden potencialmente alterar el medio ambiente ; Iglesias, et al., 2002.

Diagnóstico adecuado

La determinación de la presencia, frecuencia y extensión del fenómeno de resistencia en las poblaciones parasitarias debe ser realizada a través de técnicas de diagnóstico y metodologías de muestreo apropiadas. El diagnóstico, marca la gran diferencia entre el profesional capacitado y el productor agropecuario tradicional, quien muchas veces ante la sospecha de resistencia, solamente cambia de nombre comercial, para seguir haciendo más de los mismo. Una necesidad impostergable

para el manejo futuro de resistencia parasitaria, es el desarrollo de técnicas de diagnóstico más sensibles, que detecten el problema cuando la frecuencia de genes resistentes sea moderada . Sangster *et al.*, 2002.

En el caso de nemátodos gastrointestinales, especialmente para el grupo avermectina/milbemicina sería importante disponer de técnicas que detectasen la frecuencia del fenotipo resistente en la población cuando este sea menor que 1% (Le Jambre *et al.*, 2000). Actualmente diversos grupos de investigación trabajan en el desarrollo de técnicas para el diagnóstico de la frecuencia de genes de resistencia usando marcadores de ADN que permiten una detección rápida y específica de su presencia; en nemátodos (Le Jambre *et al.*, 1999; Humbert *et al.*, 2001; Paiva *et al.*, 2001), garrapatas (; Jamroz *et al.*, 2000) y moscas de importancia veterinaria (Walsh *et al.*, 2001).

Las técnicas moleculares ofrecen ventajas particulares para el diagnóstico de resistencia; son altamente específicas y pueden llegar a ser muy sensibles (Sangster *et al.*, 2002), siendo la mayoría de ellas basadas en la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR). Sin embargo, una de sus limitaciones es que el mecanismo bioquímico y genético de la resistencia debe haber sido detectado para poder preparar la sonda molecular que identifica ese genotipo (Walsh *et al.*, 2001); ese mecanismo de resistencia debe ser predominante en el campo y las pruebas moleculares pueden no ser apropiadas para todos los mecanismos de resistencia existentes (Sangster *et al.*, 2002).

A pesar de que se han logrado avances interesantes en este campo, dada la complejidad relativa de las técnicas moleculares y la necesidad de desarrollar pruebas para los diferentes mecanismos de la resistencia; ocurre que no será factible esperar depender solamente de este tipo de herramientas en el futuro cercano. Posiblemente, para poder orientar la toma de decisiones en la finca, con relación al control parasitario y manejo de la resistencia, se requerirá de una combinación estratégica de pruebas tradicionales y moleculares para el diagnóstico.

En este caso vale como ejemplo el de la resistencia de *H. irritans* a los PS . En esta especie hay diversos mecanismos de resistencia, por ejemplo: **etológico** (cambios de comportamiento de la mosca para evadir la exposición al pesticida), **detoxificación** (por ejemplo, la sobre expresión de enzimas del citocromo P450), **insensibilidad** en el sitio de acción, debida a mutaciones en el gene del canal de sodio (Jamroz *et al.*, 2000); o por otra parte, exclusivamente en el caso de los PS, **resistencia al efecto de caída rápida** (Knock down, *Kd*).

Sin embargo, en diversas regiones, es difícil que se conozca a ciencia cierta, cuál de los mecanismos es el más importante, bajo diferentes situaciones de campo. Existen actualmente herramientas moleculares para identificar este último tipo de resistencia a los PS, con mutaciones conocidas como *Kdr* y súper-*Kdr*.

Sangster *et al.*, 2002.

Refugio y Resistencia

El término de "Refugio", puede ser fue definido como la proporción de la población parasitaria que no es expuesta a una medida de control en particular, escapando así a la selección por resistencia (van Wyk, 2001). En el caso de los parásitos internos, esto incluye generalmente a la proporción de la población de nemátodos que vive fuera del huésped, en la pradera. Luego de una aplicación de un fármaco específico, la población de parásitos que sobrevive al tratamiento debe desarrollarse y competir con los individuos que no fueron tratados; de modo que el tamaño de esa población en refugio tiene una implicación directa en el grado de selección para la resistencia..

Esta situación también ocurre con otros parásitos como las garrapatas y la mosca de los cuernos, *H. irritans*, donde la presión del tratamiento sólo se realiza sobre una pequeña parte de la población de parásitos; por esta razón, el efecto de "dilución" del refugio es importante cuando el antiparasitario es aún efectivo. En la sarna, que es un parásito obligatorio (no posee fases de vida libre), el efecto dilución es prácticamente inexistente y la presión del acaricida se realiza directamente sobre todos los estadios del ciclo.

Muchos individuos del refugio suelen perderse como consecuencia de condiciones ambientales (rayos solares, desecación), depredadores o simplemente porque no coincidieron con el huésped apropiado y llegaron al límite de sus reservas (Papadopoulos *et al.*, 2001). Una vez sobre el huésped los parásitos susceptibles y resistentes estarán sujetos a pérdidas provocadas por las defensas inmunitarias y por la barrera impuesta por huéspedes inespecíficos (las tasas de mortalidad no difieren entre susceptibles y resistentes).

Finalmente todos aquellos individuos que hayan superado estas barreras y el tratamiento con antiparasitarios tendrán importancia en el desarrollo de resistencia; la velocidad a la que ésta se disemine entre la población depende de complejos factores relacionados (Smith *et al.*, 1999).

La relevancia epidemiológica de este proceso, está basada en el enorme potencial biótico de los parásitos, que les permite cambiar sucesivamente, la composición genética del refugio. Se ha sugerido en el caso del manejo de la resistencia parasitaria de las helmintiasis de los ovinos (van Wyk, 2001) que se deben evitar estrategias de aplicación de antihelmínticos, en las cuales todos los animales son tratados y luego colocados en praderas "limpias"; porque de esta manera se incrementa la selección para resistencia al ser el refugio muy reducido. Del mismo modo se ha sugerido que la sequía y el aislamiento del rebaño, pueden favorecer el desarrollo de resistencia (Papadopoulos *et al.*, 2001).

Huésped y distribución de parásitos

Es bien conocido el hecho que los miembros de una población parasitaria no tienen una distribución uniforme dentro de los individuos de una población o categoría de huéspedes y que la mayoría infecta sólo a una pequeña proporción de la majada o rodeo. En otras palabras, los recuentos parasitarios dentro

de los huéspedes, no se ajustan a una distribución normal, sino lo frecuente es que unos pocos individuos llevan sobre sí altas concentraciones de parásitos , Gasbarre *et al.*, 2001.

En la comprensión de la dinámica poblacional de endo y ectoparásitos, resalta el hecho de que los animales más susceptibles son los encargados de mantener y/o aumentar las poblaciones de parásitos . 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 de la condición nutricional), contribuirá a disminuir la dependencia en los antiparasitarios. Un ejemplo de esta situación es factible describirlo en el caso de la mosca de los cuernos *H. irritans*, donde los animales adultos poseen los mayores recuentos parasitarios, pero por razones productivas por su alto umbral económico, es preferible tratar a aquellos más parasitados y en estado de crecimiento, que sufren de mayor manera los efectos de parasitismo . Gasbarre *et al.*, 2001);

Entonces, el genotipo de las poblaciones de huéspedes de parásitos afecta de manera directa la abundancia, pero también la composición genética de la población parasitaria, ya que incide sobre las frecuencias de aplicación de parasiticidas. Existen tres opciones generales para el manejo del huésped que pueden ser utilizadas estratégicamente para coadyuvar en la reducción de poblaciones parasitarias. Gasbarre *et al.*, 2001);

Primero mediante el cruzamiento de animales resistentes o el descarte de los animales muy susceptibles. Gasbarre *et al.*, 2001);

Segundo, mediante la inducción artificial de la inmunidad, es decir mediante el uso de vacunas (Smith, 1999; Willadsen, 2001);

Tercero, mediante una mejora nutricional que favorezca un mejor desarrollo de inmunidad en los animales, principalmente en regiones donde existen deficiencias nutricionales específicas Kahn *et al.*, 2000.

Posible uso y combinación de estrategias y herramientas, como alternativas para el control parasitario.

Frecuencia de aplicación

El conocimiento del enfoque del control parasitario ha cambiado; en aras de retardar los problemas de resistencia a los antiparasitarios, es necesario desestimular la recomendación de aquellas estrategias de control que promuevan la extrema reducción de las poblaciones de parásitos en el huésped y en el sitio a través de la aplicación sistemática de drogas. (Ej. Sistemas supresivos). Este principio es válido para nemátodos gastrointestinales la garrapata *Bo. microplus* y la mosca *H. irritans* , pero también para plagas de importancia agrícola . (Hoste *et al.*, 2002),

Algunos estudios en nematodos gastrointestinales de ovinos han demostrado, una fuerte asociación entre el desarrollo de resistencia y el número de tratamientos aplicados por año (Nari *et al.*, 1999). Similar situación se evidenció para garrapatas en Colombia, donde las fincas que realizaban más de 12 aplicaciones de PS poseían un riesgo dos veces mayor de presentar resistencia, que las que realizaban menos de doce aplicaciones al año.

Respecto al uso de drogas de alta persistencia como estrategia para reducir el número y frecuencia de aplicaciones, existe un intenso debate sobre sus implicaciones en el desarrollo de resistencia. Algunos autores interpretan en su concepto a la persistencia, como un equivalente al aumento en la frecuencia de aplicación.

En el caso de garrapatas y moscas se ha indicado, que la selección y uso de pesticidas con baja persistencia biológica puede ser una estrategia útil para el manejo de la resistencia, debido a una reducción de la exposición parasitaria.

A pesar de esto, en el caso de helmintiasis de ovinos se ha demostrado que el uso estratégico de ciertas drogas, puede traer beneficio en el manejo de la resistencia; por ejemplo el uso de Moxidectin durante el período de parto, seguido de Doramectina al destete; han demostrado una racionalización (reducción en la frecuencia de aplicación), en ovinos (ovejas de cría, corderos al destete) sobre pasturas contaminadas (sucias) (Castells & Bonino, 2001; Castells *et al.*, 2001).

La experiencia acumulada en ovinos debería servir para realizar una utilización juiciosa de antihelmínticos en bovinos, en los cuales también se puede obtener una importante reducción en la contaminación de las pasturas a través de la utilización de endectocidas de gran persistencia (Stromberg & Averbeck, 1999).

En estos casos, el riesgo radica en que se dispondrá de un pequeño refugio (sobreviviente al tratamiento) y una mayor supervivencia de los estadios infestantes en las pasturas (Aumont, 1999). Por lo tanto, en la planificación de una estrategia de control, se debe admitir que ocurran algunas pérdidas de producción debidas a la presencia de parásitos, a favor del mantenimiento de poblaciones susceptibles de refugio; Por ejemplo, en el caso de helmintos en ganado se ha sugerido la utilización de tres diferentes umbrales para definir tratamiento antihelmíntico, acorde al sistema e intensidad de la producción (Vercruysse & Claerebout, 2001).

Existiendo un **umbral terapéutico** (cuando un animal requiere tratamiento debido a las cargas parasitarias),

Un **umbral basado en la producción** (tratamiento dirigido al control de parasitismo subclínico, acorde al nivel productivo de los animales).

Un **umbral preventivo** (predecir futuras infecciones para aplicar medidas de control apropiadas). Por otra parte, un estudio en cabras lecheras en Francia (Hoste *et al.*, 2002) demostró que al usar tratamiento selectivo de individuos, no diferían las cargas parasitarias con relación a un grupo donde todos los individuos fueron tratados.

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 mayor; sobre esta situación y en el caso de plagas agrícolas, indica que una vez que los niveles de resistencia sobrepasan el 10% de la población su manejo se vuelve muy difícil. En estos casos, lo más prudente es tratar de retardar su desarrollo, utilizando el producto con menos frecuencia. Nuevamente aquí el diagnóstico oportuno, acompañado del asesoramiento profesional, debe ser el primer paso a cualquier acción de manejo de resistencia en una explotación.

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 *Hae. contortus* es el parásito más importante para el productor, pero el problema más grave de resistencia ocurre en *Trichostrongylus colubriformis* que ha sido presionado innecesariamente con antihelmínticos de amplio espectro (Nari *et al.*, 2000).

La utilización cada vez más frecuente e intensa de endectocidas en muchas áreas productivas del mundo. Esto ocurre por ejemplo, en algunas regiones tropicales donde se utilizan endectocidas como terapia para curar el ombligo. Aquellas zonas donde ocurre el gusano barrenador *Cochliomyia hominivorax*, pueden llegar a amplificar el desarrollo de resistencia en diversas especies de endo y ectoparásitos. Si bien un aumento de la frecuencia de antiparasitarios es considerado importante en la selección de resistencia, la inversa no siempre es cierta. Al menos en nemátodos 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. (Le Jambre *et al.*, 2000,

En parásitos donde las poblaciones en refugio son naturalmente importantes (ej. nemátodos gastrointestinales, garrapatas) condiciones epidemiológicas especiales que disminuyan de forma drástica la población en refugio (estación desfavorable, intensa sequía), pueden cambiar dramáticamente la presión de selección del tratamiento por falta de un adecuado efecto de dilución.

Similar situación ocurre con otras especies de parásitos; en *H. irritans* por ejemplo, es recomendable emplear insecticidas en estaciones pico, sólo en aquellos animales que excedan

un nivel mínimo de moscas (se ha sugerido un umbral de 200 - 250 moscas por animal adulto, para justificar tratamiento); de esta manera se mantendrá el efecto de dilución del refugio

La misma situación suele ocurrir en el caso de *Haemonchus contortus* potenciando la resistencia de tipo monogénico a las avermectinas. Se ha sugerido, que en ciertas regiones de Australia la prevalencia de resistencia a avermectinas es mayor, en zonas de veranos secos que en áreas de veranos húmedos con mayores poblaciones. Esto podría ser debido al hecho de que las poblaciones parasitarias sobrevivientes luego del tratamiento, es decir quienes poseen genes de resistencia, encontrarán menos competencia local de refugio, de genes susceptibles. Esta situación fue demostrada específicamente para helmintiasis de ovinos en Grecia (Papadopoulos *et al.*, 2001).

Dosis/concentración del antiparasitario

En condiciones de campo, al ejecutar la dosificación de los antiparasitarios sobre los animales, frecuentemente se comenten errores de subdosificación o sobredosificación. Por ejemplo, al realizar aplicaciones de formulaciones orales, inyectables y compuestos Pour-On, la utilización de pesos promedios (aparte de los errores humanos en la apreciación del peso) es causa frecuente de sub-dosificación. Esto es especialmente cierto en sistemas extensivos, donde la dispersión de pesos en una categoría determinada de animales suele ser muy grande. En una experiencia en Uruguay, con productores de gran tradición en el manejo de ovinos, al comparar el peso estimado contra el real de borregos de dos dientes, se cometieron errores hasta de 12 kg . (Papadopoulos *et al.*, 2001).

No existe un común acuerdo acerca de sí 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. Para estas situaciones es útil el uso de modelos matemáticos de simulación. Algunos trabajos 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 subdosis, favorecerían la selección de heterocigotos y el aumento progresivo de tipos de resistencia poligénicos. En un reciente trabajo utilizando modelos determinísticos y estocásticos (Smith *et al.*, 1999), se investigó la dinámica de evolución de resistencia en nemátodos de ruminantes y se determinó que al reducir los niveles de dosificación, existen unos rangos de dosis en los cuales la subdosificación promueve la resistencia y otros donde la subdosificación impide la resistencia. La sobredosificación generalmente favorece la resistencia.

En el caso de garrapatas un razonamiento similar es aplicable. Se considera además, que un acaricida que no es capaz de disminuir eficazmente las poblaciones de garrapatas,

necesita un mayor número de tratamientos y lo que se gana por un lado se pierde por el otro (Kemp *et al.*, 1998). Sin embargo la situación inversa no es necesariamente cierta, por lo que no se puede generalizar la opinión de que el aumento de la dosis/concentración, es la mejor estrategia para eliminar la mayor parte de los heterocigotos resistentes, como fue sugerido en el caso de garrapatas y helmintos.

Un problema que surge cuando no existe refugio y se mata casi la totalidad de los heterocigotos resistentes, es que en la población, sólo quedan los homocigotos resistentes. Una vez se ha llegado al estado de homocigosis, no hay como volver a un estado de susceptibilidad porque ya no hay genes susceptibles, para diluir la frecuencia de genes resistentes. Se ha demostrado que una única manera de controlar la resistencia parasitaria sería a través del reemplazo total de la comunidad parasitaria por individuos susceptibles (Bird *et al.*, 2001).

En el caso de resistencia al amitraz, se ha determinado que un aumento de dosis recomendada tiene muy poco efecto sobre un aumento de su eficacia sobre los heterocigotos resistentes y en consecuencia, para dilatar la aparición de resistencia. Esto es debido a que la resistencia en los heterocigotos es posiblemente semidominante. El lento desarrollo de resistencia en el caso de amitraz, puede ser debido a una falta de capacidad de las cepas resistentes, para sobrevivir en el medio ambiente y competir exitosamente con las poblaciones susceptibles (Kemp *et al.*, 1999). Mientras no existen evidencias concretas sobre el impacto que la subdosificación (inadecuado cálculo del peso y/o dosis, utilización de preparados de baja calidad, y/o la falta de identificación de factores que puedan modificar la absorción de un fármaco), pueda ejercer sobre la selección hacia genotipos resistentes. Parece lógico entonces, respaldarse en la experiencia adquirida con la resistencia a los antibióticos, utilizando el tratamiento que resulte en la menor exposición del parásito "blanco" a concentraciones sub-terapéuticas. También debe ser tenido en cuenta el concepto de "especie dosis limitante", el cual se refiere a aquellas especies parasitarias que requieren una cantidad máxima de producto para ser eliminadas como es el caso de *Cooperia spp* que es la "especie que limita la dosis" para las lactonas macrocíclicas (Rew, 1999). Además el uso de modelos de simulación ha indicado (Smith *et al.*, 1999) que la dosis más peligrosa para la generación de resistencia, es aquella necesaria para eliminar a todos los homocigotos susceptibles o a éstos más los heterocigotos.

Control de calidad

Partiendo del hecho que por varios años y aun décadas el uso de compuestos químicos continuará siendo la principal herramienta utilizada en el control parasitario. Por tanto, resultará de suma importancia cualquier esfuerzo para preservar los compuestos antiparasitarios existentes en el mercado. Si se considera que para desarrollar una nueva molécula antiparasitaria se requiere alrededor de 300 millones de dólares de inversión y un tiempo aproximado de 10 años en investigación y desarrollo, es esperable pensar que va a resultar muy difícil en los próximos años, la aparición de nuevos compuestos con mecanismos de acción

diferentes a los hoy existentes en el mercado farmacéutico veterinario. Se ha sugerido que el desarrollo de parasiticidas de nueva generación requerirá de adaptaciones a nuevos retos de evaluación (Geary *et al.*, 1999).

El control de calidad juega un papel preponderante para prolongar la vida útil de los compuestos antiparasitarios. Actualmente, vencidas las patentes de exclusividad para muchos principios activos, existen dudas, pero también expectativas acerca de si los productos genéricos podrían ser una alternativa para tornar más barato el control. Se debe recordar que la actividad de un producto depende en gran medida, tanto de la calidad del principio activo como de su formulación; esto último en ocasiones es un secreto comercial de diversas compañías, lo que podría considerarse en una desventaja de los genéricos. El Código Internacional de Conducta sobre Distribución y Uso de Pesticidas de la FAO (FAO, 1990), diferencia claramente entre "ingrediente activo" y "formulación", refiriendo esta última como: "la combinación de varios ingredientes diseñada para hacer un producto útil y efectivo para el propósito que reclama".

Entonces, es necesario que los países revisen su legislación para registro, comercialización y uso de pesticidas; la aprobación o registro de un producto debería realizarse con base en su particular formulación, no sólo en el ingrediente activo, ya que por ejemplo, la selección de un emulsionante adecuado es vital para la estabilidad de todo el producto.

Teniendo en cuenta el importante número de compuestos genéricos que existen hoy en el mercado farmacéutico veterinario, los entes reguladores de los diversos países, deben asegurarse de realizar:

Un severo control en el momento de registro del genérico, exigiendo estudios de eficacia y bioequivalencia farmacéutica, pues el hecho que contenga la misma droga y el mismo vehículo no asegura igual comportamiento fármaco-cinético a consecuencia de diferencias en el proceso fármaco-técnico (de elaboración del medicamento). Estas diferencias pueden tener; impacto en la eficacia sobre distintos géneros parasitarios, así como también en el perfil de residuos en tejidos destinados a consumo humano.

Un proceso de vigilancia farmacológica; esquema de control que parece ser más propio de países desarrollados, pero que sería deseable poder alcanzar. Esto significa controles permanentes de las diferentes formulaciones existentes en el mercado, que aseguren el mantenimiento de la calidad a lo largo del tiempo; Un registro de enfermedades y de uso de medicamentos en todas las explotaciones agropecuarias controlado por el profesional veterinario,

el cual aportará valiosa información y permitirá ir corrigiendo el mal uso o uso excesivo de medicamentos.

En el proceso de registro, es donde la autoridad competente del gobierno aprueba la venta y uso de un antiparasitario, luego de evaluar que el producto es efectivo y que su utilización no implica riesgo para los animales, la salud pública y el medio ambiente. Principalmente en países en vías de desarrollo la dificultad mayor radica en la certificación analítica de una gran variedad de antiparasitarios, no sólo por la infraestructura sofisticada necesaria sino por el personal especializado requerido para realizar las pruebas. El 49,3% de los países incluidos en el estudio de FAO para los países miembros de la OIE (Nari y Hansen, 1999), asume tener dificultades para realizar un buen registro de antiparasitarios.

Esta función básica de los gobiernos, se cumple con muchas dificultades en países en vía de desarrollo, los cuales son mucho más permeables a los problemas de falsificación e introducción de drogas de baja calidad.

Las principales dificultades anotadas por los países miembros de la OIE, han sido:

- 1.- La falta de una legislación adecuada,
- 2.- La no-existencia de una unidad específica de registro, registro en otras unidades del estado no especializadas en salud animal,
- 3.- Falta total o parcial de infraestructura para realizar las determinaciones analíticas necesarias para cada tipo de compuesto,
- 4.- Imposibilidad de mantener un monitoreo permanente de la calidad de los antiparasitarios
- 5.- y la falta de conexión entre el registro y la ocurrencia de resistencia a nivel de campo.

A este paso sumamente importante le sigue otro posiblemente más complicado de implementar y en donde los países más pobres "están solos" que es:

El de control permanente de calidad de los antiparasitarios para evitar desbordes en términos de falsificaciones.

Venta de partidas de drogas por debajo del estándar,

Utilización de compuestos de uso agrícola en animales.

Preparaciones "artesanales" y combinaciones de drogas de dudosa estabilidad.

Establecer o fortalecer estas dos funciones no es tarea fácil para países con otras urgencias.

En la presente década los antiparasitarios genéricos han llegado para quedarse, no es difícil ahora encontrar países donde se comercializa el mismo principio activo con más de 20 diferentes nombres comerciales, provenientes de diferentes orígenes y a veces distinta calidad.

La competencia en precios y formulaciones de drogas fuera de patente es saludable, siempre y cuando se mantenga la calidad (lo que no sólo significa una concentración correcta

del principio activo). Esta situación y la falta de capacitación del usuario, favorecen un aumento de consumo de drogas de bajo precio y muchas veces de dudosa calidad.

Sin duda, este es el gran desafío que enfrentan aquellos países que aún no cuentan con la capacidad de controlar toxicidad, residuos y eficacia de los antiparasitarios (Nari y Hansen, 1999). Debe entenderse que la calidad de un compuesto antiparasitario no está sólo dada por la adecuada concentración final del principio activo, sino que la misma depende de un conjunto de elementos que hacen al proceso de elaboración farmacotécnica.

En este contexto, la calidad de la materia prima del principio activo y de cada uno de los componentes (excipientes, etc.) de una formulación, así también como la calidad/rigurosidad del proceso de elaboración de la misma puede afectar sustancialmente la absorción y disponibilidad sistémica del fármaco antiparasitario y por ende la respuesta al tratamiento. Así entonces, un compuesto genérico no es siempre sinónimo de mala calidad, siempre y cuando se demuestre que existe bio-equivalencia farmacéutica y de actividad antiparasitaria frente a un compuesto considerado como patrón.

Rotación de antiparasitarios

La polémica acerca de cómo pudiesen ser mejor utilizados los diferentes tipos de compuestos antiparasitarios para prolongar su vida útil, es amplia y aún inconclusa. Esto es debido a las dificultades para comprobar en la práctica, el impacto de la rotación sobre la velocidad de selección de los genes resistentes. Los diseños experimentales requeridos son complejos, pues requieren contemplar la presencia de modelos de resistencia de locus simple o locus múltiple y además son dispendiosos, pues se requiere completar varias generaciones parasitarias. Los modelos de simulación son una ayuda valiosa, pero se requiere comprobar en la realidad, la validez de cada modelo.

Smith *et al.*, 1999.

Combinar dos o más pesticidas para el manejo de la resistencia, ha sido ampliamente descrita en el caso de artrópodos y en menor medida en el caso de parásitos internos (Sangster, 2001).

En el caso de los insecticidas, la aplicación conjunta de dos o más compuestos puede realizarse bajo la modalidad de mezclas, rotaciones o mosaicos.; en cuanto al uso de mosaicos, aplicados con artrópodos voladores, refiere al uso combinado de compuestos siguiendo un patrón espacial de modo que áreas adyacentes sean tratadas simultáneamente con diferentes insecticidas.

Modelos de simulación han indicado que el uso de mosaicos es poco efectivo en el retardo del desarrollo de resistencia a los insecticidas.

Rotación de desparasitantes, se trata de la aplicación alternada en el tiempo de dos o más compuestos, de modo que cada individuo de la población parasitaria es sólo expuesto a un compuesto a la vez, pero la población experimenta una exposición múltiple en el tiempo Sangster, 2001.

El uso de rotaciones está basado en la asunción que la frecuencia de individuos resistentes a un compuesto en particular, disminuirá durante la aplicación del compuesto alternativo; tal disminución ocurrirá únicamente, si los individuos resistentes son menos competitivos que los susceptibles, o si ocurre inmigración de susceptibles. El uso de modelos de simulación ha demostrado escasas ventajas en el uso de rotaciones.

En el caso de los parásitos internos, durante la década del ochenta y sobre todo en el caso de los antihelmínticos en ovinos, la recomendación generalizada fue la de realizar rotaciones anuales de drogas de amplio espectro. Dicha recomendación fue basada en el hecho, de que a las poblaciones en refugio seleccionadas por un antihelmíntico "A" durante un año, sólo le quedarían 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 (por ejemplo, Bencimidazoles y Levamisoles), pero es diferente en el caso de algunas Lactonas Macroclínicas (LM), las cuales poseen 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 la Moxidectina, que tienen una importante persistencia especialmente para *Haemonchus* spp. y *Ostertagia* spp., dando un período protector de alrededor de 9 semanas (incluido el período prepatente). Una situación aún más compleja ocurre en el caso de Ivermectinas de larga acción de última generación (por ejemplo el Ivomec Gold[®], disponible en el mercado Latinoamericano), con persistencias mayores a 100 días. Si se utiliza un producto de este tipo a intervalos restrictivos en poblaciones susceptibles de nemátodos, muy pocos parásitos podrán completar su ciclo y las poblaciones parasitarias tendrán dos caminos posibles, la extinción o semi extinción con rápido desarrollo de resistencia. Por eso en estos casos, es recomendable la rotación hacia un principio con diferente modo de acción en el tratamiento siguiente.

Esta situación fue examinada con modelos de simulación, específicamente para el caso de los antihelmínticos (Smith *et al.*, 1999), donde se estudió la probabilidad de generación de genes resistentes al administrar antihelmínticos de corta o larga persistencia; la frecuencia del alelo de resistencia luego de una simple estación de pastoreo en regiones templadas, resultó ser tres o cuatro veces superior en el grupo tratado con antihelmínticos de larga acción, comparado con el de productos de corta actividad.

En el caso de garrapatas, algunos acaricidas tienen un período residual muy reducido como es el caso del amitraz, por lo que la oportunidad de seleccionar individuos resistentes es menor. Nuevamente en el caso de las LM, con una persistencia muy extendida, esta posibilidad de selección se aumenta. Por lo menos en teoría, para disminuir los riesgos de selección, sería necesario un acaricida con una persistencia suficiente como para erradicar una o dos generaciones de garrapatas y luego tener la capacidad de declinar su eficacia rápidamente (Kemp *et al.*, 1998).

Medidas de cuarentena

En el caso de parásitos que no poseen capacidad migratoria propia (es decir, que dependen de los movimientos del huésped para su dispersión), la aplicación de medidas de cuarentena, podría constituirse en una importante herramienta para el control de la dispersión de la resistencia.

Esta es una medida largamente aceptada, aunque no siempre implementada, en el caso de garrapatas y sarna. En nemátodos gastrointestinales sin embargo, no se le había dado mayor importancia a esta alternativa, porque 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 principalmente en el caso de los ovinos, debido fundamentalmente a los siguientes factores:

Existe una alta prevalencia de resistencia antihelmíntica por lo que en muchos casos, no existen poblaciones de nemátodos que actúen diluyendo la resistencia. Para el caso de la resistencia de *Haemonchus* 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 manifiesto en las hembras). Esto explicaría la razón genética, además de las epidemiológicas, de porqué este tipo de resistencia se puede desarrollar más rápidamente que aquella para 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 (Le Jambre *et al.*, 2000).

Dado que el desarrollo de la resistencia se ha venido constituyendo en un grave problema, que en ocasiones llega a impedir un adecuado control parasitario y por ende pone en riesgo la competitividad de las empresas pecuarias, no es descabellada la afirmación de que no está lejos el día en que las autoridades sanitarias nacionales deberán contemplar la imposición de medidas de cuarentena para limitar la dispersión de parásitos resistentes entre regiones y

aún entre fincas. En el caso de Uruguay se afirma: que la "resistencia se compra"; cuando se adquieren lotes de ovinos para cría en locales de feria. Para llegar a implementar ese tipo de medidas, será necesario que exista disponibilidad de pruebas para el temprano diagnóstico de la resistencia e información epidemiológica sobre su frecuencia y diseminación geográfica. Nari A, et al., 2000.

Combinación de drogas

Como se indicó anteriormente, el uso de mezclas o combinación de drogas ha sido sugerido como estrategia para el manejo de la resistencia. Esto generalmente implica que dos productos sean aplicados de forma conjunta y así los individuos de la población parasitaria son expuestos simultáneamente a más de un tóxico. El principio básico para que una mezcla sea útil, es que los dos productos no compartan el potencial de resistencia cruzada; es decir, que tengan modos de acción y metabolismo diferente. Se espera además que exista el efecto de sinergia o potenciación, o sea que el uso conjunto de los compuestos brinde mayor efecto que la simple adición del efecto de cada uno de los componentes. Neri. A, et al., 2000.

El uso táctico de las mezclas como herramienta para el manejo del problema de resistencia posee dos condiciones adicionales para su aplicación

Anziani, O. et, al., 2000.

Primero, el uso de las mezclas debe iniciarse previo a la aparición de resistencia a alguno de sus componentes, si la resistencia ya existe hacia un producto, la selección para resistencia continuará tan pronto el segundo componente de la mezcla sea incapaz de lograr mortalidad total; y segundo, cada componente de la mezcla debe poseer similares tiempos de vida útil en el animal, de modo contrario, la selección para resistencia se dará para el compuesto más persistente.

El análisis con modelos de simulación para el caso de artrópodos, ha demostrado que es muy complejo predecir el impacto sobre la velocidad de selección de genotipos resistentes en lo relacionado con el uso de mezclas; ya que esto depende de factores múltiples como, el tamaño del refugio y la probabilidad de inmigración de genotipos susceptibles, la dominancia o recesividad de la característica de resistencia (las mezclas retardarán el desarrollo de resistencia si el gen es recesivo, pero tendrán un efecto diametralmente opuesto si el gen es dominante) y además si la resistencia es monogénica o poligénica.

Para los parásitos internos, si bien la combinación de drogas ha sido utilizada para mejorar la eficacia individual de dos antihelmínticos sobre los que ya existe resistencia, la combinación de drogas con diferente mecanismo de acción también podría ser considerada como un mecanismo preventivo al desarrollo de resistencia.

La hipótesis está basada en que los mecanismos genéticos de desarrollo de resistencia, son diferentes de acuerdo al antiparasitario utilizado, por lo tanto su uso combinado limita la

posibilidad del parásito a desarrollar a la misma vez el cambio genético. Inclusive esta estrategia permitirá frenar el desarrollo de resistencia cuando esta, se encuentra en las etapas incipientes, que son difíciles de detectar por los métodos actuales y momento en el cual el antiparasitario realiza el mas importante proceso de selección de parásitos resistentes. Obviamente que esta estrategia debe ir acompañada de un uso racional global, del uso de antiparasitarios. Waller PJ. 2003

Referencias bibliograficas

Anziani OS, Guglielmone AA, Zimmermann G, Vázquez R, Suárez VR.
Avermectin resistance to *Cooperia pectinata* en cattle in Argentina. Vet Rec
2001; 149: 58- 59.

Anziani OS, Fiel CA. Estado actual de la resistencia antihelmíntica (nematodo gastrointestinales) en bovinos de la Argentina. Portal Veterinaria [revista en línea]. 28 de Octubre 2004 Disponible en:

<http://www.portalveterinaria.com/sections.php?op=viewarticle&artid=331>.

Anziani O.S., C. A. Fiel, 2004, *Revista Vet. Arg. XXI* (202): 122-133;

Anziani, O.; Zimmermann, G.; Guglielmone, A.; Vásquez, R. & Suárez V. 2000. Resistencia a las ivermectinas de bovinos parasitados por *Cooperia* spp. Comunicación preliminar. *Veterinaria Argentina* 164: 280-281.

Barros, A.T.M.; Ottea, J.; Sanson, D. & Foil, L.D. 2001. Horn fly (Diptera: Muscidae) resistance to organophosphate insecticides. *Veterinary Parasitology* 96: 243-256.

Bauer C. Multispecific resistance of trichostrongyles to benzimidazoles in a goat herd in Germany. *Dtsch Tierarztl Wochsnschr* 2001; 108: 49- 50.

Benavides O., E. 2001. Control de las pérdidas ocasionadas por los parásitos del ganado. *Carta Fedegán* 69: 52-63 (Anexo coleccionable "Manejo Integrado de Plagas y Enfermedades en explotaciones ganaderas .

Bird, J.; Shulaw, W.P.; Pope, W.F. & Bremer, C.A. 2001. Control of anthelmintic resistant endoparasites in a commercial sheep flock through parasite community replacement. *Veterinary Parasitology* 97: 219-225.

Benavides, E.; Romero, A.; Rodríguez, J.L. & Silva, J. 1999. Evidencia preliminar de la aparición de resistencia a Lactonas Macroclínicas en cepas de la garrapata *Boophilus microplus*. en Colombia. En: "Control de la Resistencia en garrapatas y Moscas de Importancia Veterinaria y Enfermedades que transmiten". IV Seminario Internacional de Parasitología Animal.. CONASAG-INIFAP-INFARVET-IICA-AMPAVE-FILASA. Puerto Vallarta, México: 260-264.

Benavides, E.; Romero, A. & Rodríguez, J.L. 2000. Situación actual de resistencia de la garrapata *Boophilus microplus* a acaricidas en Colombia. Recomendaciones de Manejo Integrado. *Carta Fedegán* 61:14-23.

Benavides, E. & Romero, A. 2000. Preliminary Results of a Larval Resistance Test to Ivermectins Using *Boophilus microplus* Reference Strains. *Annals of the New York Academy of Sciences* 916: 610-612.

Benavides O., E.; Hernández M., G.; Romero N., A.; Castro A., H. & Rodríguez B., J.L. 2001. Evaluación preliminar de extractos del Neem (*Azadirachta indica*) como alternativa para el control de la garrapata del ganado *Boophilus microplus* (Acari: Ixodida). *Revista Colombiana de Entomología* 27(1-2): 1-8

Castells, D.; Bonino, J. & Mari, J.J. 2001. Evaluación de la Doramectina como dosificación estratégica del destete de ovinos. *Veterinaria* 36(144-145): 23-28.

Castells, D.; Nari, A. & Salles, J. 2001. Evaluación del sistema de pastoreo y la parasitosis: comparación de tiempos de descanso prolongados y tiempos de pastoreo cortos. Informe de Avance. Agosto 2001. Secretariado Uruguayo de la Lana (SUL). Montevideo. 12p.

Coles GC. Cattle nematodes resistant to anthelmintics: why so few cases?. *Vet Res* 2002. 33: 401- 409.

Cole GC, Stafford KA, Mackay PHS. Ivermectin-resistant *Cooperia* species from calves on a farm in Somerset. *Vet Rec.* 1998; 142: 255- 256.

Conder G y Campbell W. Chemoterapy of nematode infections of veterinary importance, with special reference to drugs resistance. *Adv Parasitol* 1995; 35: 82-84.

Dreyer FH. A preliminary undifferentiated fecal egg count reduction test survey in the Caledon area. *J S Afr Vet Assoc* 2002; 73: 23- 25.

Fiel CA, Anziani O, Suárez V, Vázquez R, Eddi C, Romero J (a). Resistencia antihelmíntica en bovinos: Causas, diagnóstico y profilaxis. *Vet. Arg.* 2001; 18: 21-33.

Fiel, C.A.; Saumell, C.A.; Steffan, P.E.; Rodríguez. E.M. & Salaberry, G. 2000. Resistencia de los nematodes trichostrongylideos *Cooperia* y *Trichostrongylus* a

tratamientos con avermectinas en bovinos de la Pampa Húmeda, Argentina. Revista de Medicina Veterinaria 81(4): 310-315.

Fernández S., A. 2002. Residuos de antihelmínticos en carne y leche. En: "Reunión de especialistas en Parasitología Veterinaria de Argentina, Brasil, Chile, Paraguay y Uruguay". 22-24 de mayo de 2002. http://www1.inta.gov.ar/producto/helminto/rta_ndil_09.htm

Gatongi PM, Njorone JM, Scott ME, Ranjan S, Gathuma JM, Munyua WK, et al. Susceptibility to IVM in a strain of *Haemonchus contortus* subjected to four treatments in a closed sheep- goat flock in Kenya. Vet Parasitol 2003; 110: 235-240.

Gasbarre, L.C.; Leighton, E.A. & Sonstegard, T. 2001. Role of the bovine immune system and genome in resistance to gastrointestinal nematodes. Veterinary Parasitology 98: 51-64.

Geary TG, Thompson DP, Klein RD. Mechanism- based screening: discovery of the next generation of anthelmintics depends upon more basic research. Int J Parasitol 1999; 29: 105-112.

Gokcen A & Guclu F. Anthelmintic resistance. Vet. 1999;10: 48- 53.

Guglielmone, A.A.; Kunz, S.E.; Castelli, 2000. Susceptibilidad al diazinon de la *Haematobia irritans* (Diptera: Muscidae) de diferentes localidades argentinas y del sur de Brasil. Revista de Medicina Veterinaria (Buenos Aires) 91: 184-186.

Guglielmone, A.A.; Volpogni, M.M.; Scherling, N.; Muñoz C., M; Mangold, A.J.; Anziani, O.S.; Ioppolo, M. & Dossier, M. 2000b. Chlorfenapyr ear tags to control *Haematobia irritans* (L.) (Diptera: Muscidae) on cattle. Veterinary Parasitology 93: 77-82.

Humbert, J.F.; Cabaret, J.; Elard, L.; Leignel, V. & Silvestre, A. 2001. Molecular approaches to studying benzimidazole resistance in trichostrongylid nematode parasite of small ruminants. Veterinary Parasitology 101: 405-414.

Hoste, H.; Le Frileux, Y & Pommaret, A. 2002. Comparison of selective and systematic treatments to control nematode infection of the digestive tract in dairy goats. *Veterinary Parasitology* 106: 345- 355.

Iglesias, L. 2002. Impacto ambiental de antiparasitarios de efecto prolongado. En: "Reunión de especialistas en Parasitología Veterinaria de Argentina, Brasil, Chile, Paraguay y Uruguay". 22-24 de mayo de 2002. ,Argentina. http://www1.inta.gov.ar/producto/helminto/rtandil_10.htm

Jamroz, R.C.; Guerrero, F.D.; Pruett, J.H.; Oehler, D.D. & Miller, R.J. 2000. Molecular and Biochemical survey of acaricide resistance mechanisms in larvae from Mexican strains of the southern cattle tick, *Boophilus microplus*. *Journal of Insect Physiology* 46(5): 685-695

Kahn, L.P.; Kyrizakis, I.; Jackson, F. & Coop, R.L. 2000. Temporal effects of protein nutrition on the growth and immunity of lambs infected with *Trichostrongylus colubriformis*. *International Journal for Parasitology* 30: 193-205.

Kemp, D.H.; Thullner, F.; Gale, K.R.; Nari, A. & Sabatini, G.A. 1998. Acaricide resistance in the cattle- ticks *Boophilus microplus* and *Boophilus decoloratus*. Report to the Animal Health Services. FAO. 32p.

Köhler P. The biochemical basis of anthelmintic action and resistance. *Inter J Parasitol* 2001; 31: 336- 345.

Leignel V & Humbert JF. Mitochondrial DNA variation in benzimidazole resistant and susceptible population of the small ruminant parasite *Teladorsagia circumcincta*. *J Hered* 2001; 92: 503-506.

Le Jambre LF. Gill JH. Lenane IJ. & Baker P. Inheritance of avermectin resistance in *Haemonchus contortus*. *Int J Parasitol* 2000; 30: 105-111.

Jackson F & Coop RL. The development of anthelmintic resistance in sheep nematodes. *Parasitol* 2000; 120: 95-107.

Martin RJ, Robertson AP, Chappell LH. Electrofisiological investigation of

anthelmintic resistance. *Vet Parasitol* 2000; 120: 87- 94.

Nari A y Hansen JW. Resistencia de los ecto y endoparásitos: Soluciones actuales y futuras. 67 Sesión General O. I. E., París. 1999.

Nari A, Franchi M, Rizo E, Mármol E, Mantone G. Evaluación de un programa de control de nemátodos gastrointestinales en ovinos. Medidas para dilatar la aparición de resistencia antihelmíntica. Serie FPTA - INTA. 2000; 1: 5-20.

Nari A, Salles J, Gil A, Waller PJ, Hansen JW. The prevalence of anthelmintic resistance in nematodes in sheep in southern Latin America: Uruguay. *Vet Parasitol* 1996; 62: 213- 222.

Nari A, Franchi M, Rizo E, Mármol E, Mantone G. Evaluación de un programa de control de nemátodos gastrointestinales en ovinos. Medidas para dilatar la aparición de resistencia antihelmíntica. Serie FPTA - INTA. 2000; 1: 5-20.

Otsen M, Hoekstra R, Plas ME, Buntjer JB, Lenstra JA, Roos MH. Amplified fragment length polymorphism analysis of genetic diversity of *Haemonchus contortus* during selection for drug resistance. *Int J Parasitol* 2001; 31: 1138-1143.

Papadopoulos, E.; Himonas, C. Coles, G.C. 2001. Drought and flock isolation may enhance the development of anthelmintic resistance in nematodes. *Veterinary Parasitology* 97: 253-259.

Paiva, F.; Sato, M.O.; Acuña, A.H.; Jensen, J.R. & Bressan M.C.R.V. 2001. Resistencia a Ivermectina constatadas em *Haemonchus placei* e *Cooperia punctata* em bovinos. *A Hora Veterinaria* 20: 29-32.

Rew, R. 1999. The Risky business of underestimating *Cooperia* infection of cattle. *Topics in Veterinary Medicine* 9(1): 8-18.

Rowlands DT. Anthelmintic resistance the can science win? *Br Vet J* 1993; 149: 117-119.

Sangster NC. Anthelmintic resistance: past, present and future. *Int J Parasitol* 1999; 29: 115-124.

Sangster, N.C. 2001. Managing parasiticide resistance. *Veterinary Parasitology* 98: 89-109.

Sangster, N.C.; Batterham, P.; Chapman, H.D.; Duraisingh, M.; Le Jambre, L.; Shirley, M.; Upcroft, J. & Upcroft, P. 2002. Resistance to antiparasitic drugs: the role of molecular diagnosis. *International Journal for Parasitology* 32: 637-653.

Sutherland IA, Brown AE, Leathwick DM, Bisset SA. Resistance to prophylactic treatment with macrocyclic lactone anthelmintics in *Teladorsagia circumcincta*. *Vet Parasitol* 2003; 115: 301- 309.

Silvestre A, Humbert JF. Diversity of benzimidazole-resistance alleles in populations of small ruminant parasites. *Int J Parasitol* 2002; 32:921- 928.

Snabel V, DeMeews T, Varady M, Nansen P, Bjorn H, Corba J. The exully linked Mpi locus is presumably involved in Imidazothiazole resistance in *Oesophagostomum dentatum* parasites. *Parasitol Res* 2000; 86: 486- 490.

Smith, G.; Grenfell, B.T.; Isham, V. & Cornell, S. 1999. Anthelmintic resistance revisited: under-dosing, chemoprophylactic strategies, and mating probabilities. *International Journal for Parasitology* 29: 77-91.

Stone BF. The genetics of resistance by ticks to acaricides. *Australian Vet Jour* 1972; 48: 345- 350.

Stromberg, B.E. & Averbeck, G.A. 1999. The role of parasite epidemiology in the management of grazing cattle. *International Journal for Parasitology* 29: 33-39.

Shompole S, Yao C, Cheng X, Knox D, Jonson S, Jasmer DP. Distinct characteristics of two intestinal protein compartments discriminated by using febendazole and a benzimidazole resistant isolate of *Haemonchus contortus*. *Exp Parasitol* 2002; 101: 200- 209.

Terrill TH, Kaplan RM, Larsen M, Samples OM, Miller JE, Gelaye S. Anthelmintic resistance on goat farms in Georgia: efficacy of anthelmintics against gastrointestinal nematodes in two selected goat herds. *Vet Parasitol* 2001; 97: 261- 268.

Van Wyk, J.A. 2001. Refugia - Overlooked as perhaps the most potent factor concerning the development of anthelmintic resistance. *Onderstepoort Journal of Veterinary Research* 68: 55-67.

Vermunt JJ, West DM, Pomroy WE. Inefficacy of moxidectin and doramectin against ivermectin-resistant *Cooperia* sp of cattle in New Zealand. *NZ Vet J* 1996; 44: 188-193.

Vermunt JJ, West DM, Pomroy WE. Multiple resistance to ivermectin and oxfendazole in *Cooperia* species of cattle in New Zealand. *Vet Rec* 1995; 137: 43- 45.

Vercruyse, J. & Claerebout, E. 2001. Treatment vs non-treatment of helminth infections in cattle: defining the threshold. *Veterinary Parasitology* 98: 195-214.

Walsh, S.B.; Dolden, T.A.; Moores, G.D.; Kristensen, M.; Lewis, T. Devonshire, A.L. & Williamson, M.S. 2001. Identification and characterization of mutations in housefly (*Musca domestica*) acetylcholinesterase involved in insecticide resistance. *Biochemical Journal* 359: 175-181.

Waller PJ. Sustainable helminth control of ruminants in developing countries. *Vet. Parasitol* 1997; 71: 195- 207.

Waller PJ. International approaches to the concept of integrated control of nematode parasites of livestock. *Int J Parasitol* 1999; 29: 155-164.

Waller PJ. The future of anthelmintics in sustainable parasite control programs for livestock. *Helm* 2003; 2: 97-102.

Waller P., et al., 2003, *Anim. Health Res. Review* 4: 35-43.

Wooster MJ, Woodgate RG, Chick BF. Reduced efficacy of ivermectin, abamectin and moxidectin against field isolate of *Haemonchus contortus*. *Aust Vet J* 2001; 79: 840-842.

