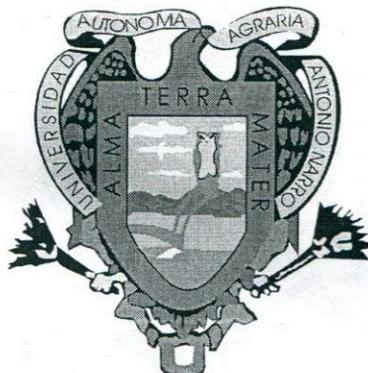


**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
ANTONIO NARRO
UNIDAD LAGUNA**

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



**“Situación actual de la resistencia antihelmíntica
en las especies *Cyathostomas*”**

POR

OCTAVIO MARTÍNEZ AVILÉS

MONOGRAFÍA

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

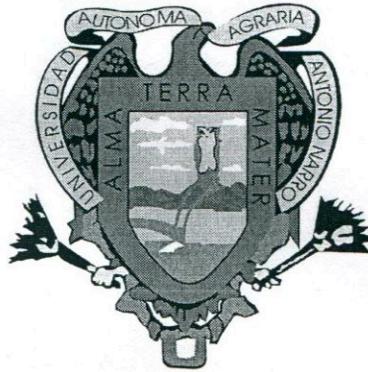
MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

TORREÓN, COAHUILA

NOVIEMBRE DEL 2008

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
ANTONIO NARRO
UNIDAD LAGUNA**

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



**“Situación actual de la resistencia antihelmíntica
en las especies *Cyathostomas*”**

MONOGRAFÍA

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

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

Por

OCTAVIO MARTÍNEZ AVILÉS

ASESOR:

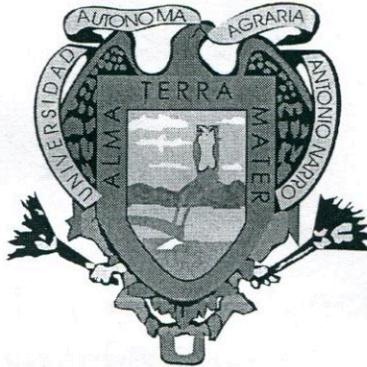
MVZ. MC. Francisco J Carrillo Morales

TORREÓN, COAHUILA

NOVIEMBRE DEL 2008

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
ANTONIO NARRO
UNIDAD LAGUNA**

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL

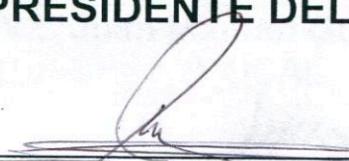


MONOGRAFÍA

**“Situación actual de la resistencia antihelmíntica
en las especies *Cyathostomas*”**

Monografía Aprobada por el

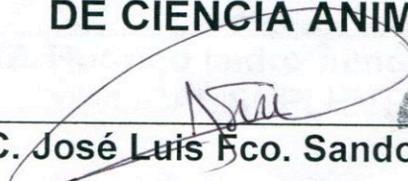
PRESIDENTE DEL JURADO



MVZ. MC. Francisco J. Carrillo Morales

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
“ANTONIO NARRO”
UNIDAD LAGUNA

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



MC. José Luis Fco. Sandoval Elías

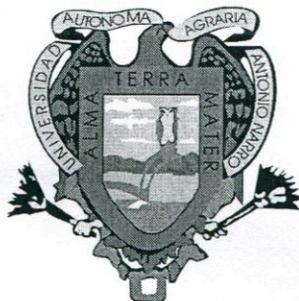
COORDINACION DE LA DIVISION
REGIONAL
CIENCIA ANIMAL

TORREÓN, COAHUILA

NOVIEMBRE DEL 2008

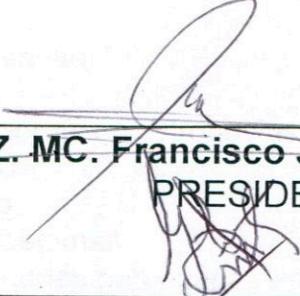
**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
ANTONIO NARRO
UNIDAD LAGUNA**

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



**“Situación actual de la resistencia antihelmíntica
en las especies *Cyathostomas*”**

Monografía Aprobada por el H. Jurado examinador



MVZ. MC. Francisco J Carrillo Morales
PRESIDENTE

MVZ. Juan Manuel Guillén Sáenz
VOCAL



MVZ. Cuauhtémoc Félix Zorrilla
VOCAL



MVZ. Rodrigo Isidro Simón Alonso
VOCAL SUPLENTE

TORREÓN, COAHUILA

NOVIEMBRE DEL 2008

ÍNDICE

Dedicatorias	I
Agradecimientos	II
Résumé	III
Introducción	1
Revisión de literatura	3
Aspectos generales	6
Características de la droga	8
Mecanismo de acción	9
Clasificación de los aminoácidos neurotransmisores	9
Origen de los aminoácidos	10
Concentración de glutamato	10
Neurotransmisión glutarmatérgica	10
Espectro	11
Farmacocinética	11
Generalidades de los Strongylus pequeños	12
Morfología	13
Ciclo biológico	14
Fase preparasítica	14
Fase parasitaria	15
Patogénesis – fases larvarias	15
Patogénesis	17
Epidemiología de infecciones por Strongylus equinos	18
Desarrollo del huevecillo	18
Detención del desarrollo	20
Resistencia en los Cyatostomas	21
Impacto de las enfermedades parasitarias en la salud equina	22
Prevalencia de la resistencia antihelmíntica en helmintos equinos	26
Resistencia a la Ivermectina	27
Biología de Cyatostomas: Factores relacionados con la evolución de la resistencia a antihelmínticos	28
Cuestiones relacionadas con la aparición de la resistencia a la ivermectina	30
Criterios para el diagnóstico de la resistencia antihelmíntica en los caballos	32
Antecedentes preliminares del presente estudio	33
Manejo estratégico del parasitismo	39
Pastoreo estacional	40
Conclusiones	41
Referencias	42

DEDICATORIAS

A mis padres Félix O. Martínez Rendón, Reyna Avilés Díaz que son mi base y mi gran apoyo para seguir adelante en esta vida y quienes a través de su apoyo, comprensión, cariño, pero sobre todo por haber depositado su confianza y dedicación han logrado verme triunfar y hoy por ellos me siento orgulloso porque a ellos le debo lo que tengo y lo que soy, pero sobre todo gracias por ser los mejores padres.

A mis hermanos Ing. Francisco Martínez, Guadalupe Martínez por haberme apoyado en todos los sentidos en los cuales se puede apoyar a un hermano.

Con un testimonio dedico el presente trabajo de investigación a ustedes quienes me han apoyado en el camino de la verdad demostrándome con sus consejos y ejemplos de humildad, el respeto a las personas, por todos sus sacrificios y por hacer de mí lo que ahora soy; un profesionista.

Dios me los bendiga y me los conserve por mucho tiempo y poder ofrecerles poco de lo mucho que me han dado, por todo esto y muchas cosas más. Gracias.

AGRADECIMIENTOS

A dios por darme la oportunidad de vivir y por darme las fuerzas necesarias para seguir en este camino.

A mi Alma Terra Mater por permitirme ser parte de ella, y darme la oportunidad de formarme profesionalmente y llegar a ser lo que soy hasta ahora.

A mis compañeros y amigos con los que compartí momentos de alegrías y tristezas y que siempre estuvieron conmigo en las buenas y en las malas sin esperar nada a cambio.

A mi novia Cristina Fileto por su comprensión, apoyo, confianza y por todos los momentos felices que me haces vivir.

Un agradecimiento especial a la Familia Fileto Rodríguez por todas sus atenciones, pero sobre todo por haberme abierto las puertas de su casa.

RESUMEN

La finalidad de éste documento fue hacer un estudio; así como realizar una revisión sobre los conocimientos y experiencia actuales en cuanto a la problemática de resistencia a los antiparasitarios, con énfasis en el ámbito de los *Cyatostomas Pequeños strongylus*, y de la situación actual de las especies *Cyatostomas* (pequeños *Strongylus*) de los caballos en la Comarca Lagunera en relación a su patogénesis y epidemiología y mecanismo de resistencia a los antihelmínticos, en énfasis a las Lactonas Macroclínicas avermectina, ivermectina y otros. Se intenta además, explorar las alternativas existentes para el manejo y control de la resistencia a los antiparasitarios de importancia veterinaria basado en el desarrollo y aplicación, de sistemas integrados no dependientes de una sola herramienta de control.

Se concluye que la resistencia parasitaria en especies de ***Cyatostomas del ganado equino*** en especial a la ivermectina esta en pleno desarrollo en diversas partes del mundo, de acuerdo a lo señalado en el presente trabajo.

Palabras claves: *Cyatostomas*, *Strongylus* pequeños, Antihelmínticos, Ivermectina, Resistencia.

INTRODUCCIÓN.

Durante las últimas cuatro décadas el desarrollo de, insecticidas acaricidas y antihelmínticos de gran eficacia, amplio espectro y poder residual, ha permitido al productor agropecuario disponer de una herramienta de control cada vez más práctica y adaptable a diferentes sistemas de producción. Todas estas características, agregadas a una disminución de toxicidad en los más modernos grupos químicos, crearon un falso sentido de seguridad en el productor pecuario, quien sustituyó el diagnóstico y el asesoramiento profesional, por la casi exclusiva utilización de drogas. Lamentablemente el desarrollo paulatino de la resistencia parasitaria en el ámbito mundial, ha demostrado que los antiparasitarios son un recurso necesario, pero no renovable, en la medida que la resistencia sigue extendiéndose y persiste en las poblaciones parasitarias. (Kaplan RM. 2002.)

El control de las parasitosis se ha realizado de forma tradicional utilizando antihelmínticos. Estos tratamientos se han mostrado eficaces, aunque en los últimos años hay numerosos estudios que han demostrado la existencia de fenómenos de resistencia por parte de los nemátodos frente a los vermífugos. FAO (2003).

Ante la necesidad del rediseñar sistemas de controles rentables, eficientes y sostenibles, los organismos internacionales, particularmente la Organización de Las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación, FAO, han promovido distintas acciones a efectos de minimizar las consecuencias del problema.

Existen otras estrategias complementarias de control, entre las que se han señalado la vacunación, diferentes tácticas de pastoreo rotacional para minimizar el contacto de los animales con el parásito, la existencia de hongos con actividad nematofágica y, principalmente, la utilización de animales genéticamente resistentes a las infecciones por nematodos Kaplan RM. 2002.

El fenómeno de resistencia genética a las parasitosis gastrointestinales ha sido estudiado en el ganado ovino y en otras especies de animales domésticos, desde las primeras décadas del siglo XX. Fiel C, C Saumel, P Estefan, E Rodríguez, G Salaberry. 2000.

En general, se estima la resistencia de los animales a las nematodosis gastrointestinales como una medida de la capacidad del hospedador para limitar el establecimiento, el crecimiento, la fecundidad y la persistencia de la población parasitaria. FAO (2003).

Los componentes de la resistencia son complejos y entre ellos se han citados mecanismos relativos a la inmunidad humoral y la celular, aspectos nutricionales, momento fisiológico y productivo etc. (Gasbarre and Millar, 2000). Por lo que respecta al componente genético, se ha estimado en diversas situaciones con valores de heredabilidad variable y que oscilan entre 0,2 y 0,6% (Stear et al., 2001). Por lo que se refiere a los parámetros utilizados para medir la resistencia, en el ganado equinos uno de los mejores indicadores es el recuento de huevos en heces (FEC).

En los últimos años se han evaluado otros indicadores como la cantidad de IgA o la concentración de pepsinógeno en sangre como indicador del daño tisular. Nari. et al., 2002 .

Lamentablemente, la sustitución al azar sobre el control de parásitos con el intervalo del programa de tratamiento se vio profundamente afectada, y ahora las poblaciones de parásitos strongylus están causando importantes problemas para el control de estos parásitos [46]. Resistencia a los antiparasitarios Estudio FAO. Kaplan RM. 2002.

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 el ámbito de los Cyatostomas Pequeños strongylus, Se intenta además, explorar las alternativas existentes para el manejo y control de la resistencia a los antiparasitarios de importancia veterinaria basado en el desarrollo y aplicación, de sistemas integrados no dependientes de una sola herramienta de control.

REVISIÓN DE LITERATURA.

La mayoría de propietarios de caballos comparten una gran preocupación por el impacto de las enfermedades parasitarias en la salud equina. La importancia dada por los propietarios de caballos sobre el control de Parásitos quedó demostrado por el Estudio "98" en equinos realizado por Sistema de Vigilancia Nacional de Sanidad Animal, en los Estados Unidos (USA), donde se informó de que el 96,8% de todos los propietarios de equinos realizaron operaciones de desparasitación la mayoría de sus caballos durante los anteriores 12 meses, en donde un 49,2% de caballos recibieron 4 o más tratamientos [73].

En los manejos de sus equinos, el motivo principal fue la desparasitación de sus caballos como una medida preventiva general, con un 98,6% de sus operaciones. Esa preocupación, combinada con la disponibilidad de antihelmínticos seguros, eficaces, y de bajo costo ha dado lugar aún más dramático uso de estos fármacos. El miedo general a las enfermedades parasitarias por la comunidad equina a menudo se traduce en una mentalidad de no parásitos, en la que el objetivo es tratar con la suficiente frecuencia para mantener la cuenta fecal de huevos (FEC) cerca de cero. Esta actitud no se limita a los Estados Unidos, pero está muy extendida en gran parte del Mundo donde el rendimiento en las carreras de caballos es un placer.

El trato con propietarios de caballos que se negaron para saltar un tratamiento antihelmíntico, programado fue negativo incluso cuando se les mostraron datos indicando un FEC de cero. Ahora nos encontramos en una situación en la que la resistencia a antihelmínticos es muy importante, pero a menudo es pasada por alto la cuestión de control de nemátodos en caballos. Si bien la resistencia a los medicamentos es a menudo considerada como una cuestión teórica en el diseño de rotación de los programas de tratamiento, la mayoría de propietarios de caballos y los veterinarios tienen pocos conocimientos sobre la verdadera prevalencia de la resistencia antihelmíntica y de su situación actual. Por lo tanto, esas mismas personas se niegan a saltar tratamientos

innecesarios y no dudará, sin saberlo, a utilizar una droga que es totalmente ineficaz como resultado de la resistencia.

En la década de 1960, un enfoque epidemiológico para el control de parásitos, fue la disponibilidad del uso de benzimidazol (BZ), dado lugar a recomendaciones para tratamiento de los caballos cada 6 a 8 semanas [29]. Este enfoque, conocido como el intervalo de dosis sistema, fue diseñado principalmente para el control *Strongylus* spp. Grandes strongylus nematodos, sobre todo para el patógeno *Strongylus vulgaris*. Este programa se convirtió en rutina ampliamente adoptada con gran éxito en la reducción de la morbilidad y la mortalidad de la enfermedad parasitaria.

Veterinarios especialistas en equinos cuya experiencia clínica abarcó la transición en la era moderna de la eficacia de compuestos anti-strongylus hicieron notar una dramática reducción de casos clínicos de cólico; una vez que la afección común del verminoso cólico se convirtió en un inusual caso. [31]

Por a principios de 1980 se reconoció que la presencia del *S. vulgaris* se está convirtiendo poco frecuente y los *Cyatostomas* aparecen con más frecuencia representando prácticamente el 100% de la producción de huevos de parásitos de caballos en pastoreo [50].

A raíz de la introducción de la ivermectina en 1983, cuyos resultados fueron más eficaz contra las larvas migran etapas de *Strongylus* spp., una nueva y dramática reducción en la prevalencia y la intensidad of *S. vulgaris* ocurrió[47]. Como resultado, *S. vulgaris* ya no se considera una causa importante de cólico en los caballos gestionados y es poco frecuente diagnosticado en las explotaciones, salvo que el control de parásitos es muy descuidado.

Lamentablemente, la sustitución al azar sobre el control de parásitos con el intervalo del programa de tratamiento se vio profundamente afectada, y ahora las poblaciones de parásitos strongylus están causando importantes problemas para el control de estos parásitos [46].

Cuando el intervalo de dosis sistema fue implementado por primera vez, los *Cyatostomas*(pequeños strongylus) se consideraban poco más que una molestia en comparación con el parásito *S. vulgaris* [29]. Sin embargo, casi al mismo tiempo

de la aprobación del intervalo programa de dosis llegaron los primeros informes de la resistencia a antihelmínticos en los nematodos de caballos en especial a la resistencia del tiabendazol en los *Cyathostomas* [28].

La resistencia a otros BZ seguida, y, más recientemente, la resistencia al pirantel ha surgido en una situación en la que se han desarrollado altas tasas de resistencia en *Cyathostomas* todos los comúnmente utilizados con excepción de los antihelmínticos avermectina / milbemycins (AM) [12, 20, 88, 90, 106]. La disminución de *S. vulgaris* y el aumento de la droga-resistentes *Cyathostomas* han cambiado nuestro punto de vista de la importancia relativa de estos nematodos; *Cyathostomas* ahora se consideran los principales parásitos patógenos de caballos [46, 65, 95].

A pesar de estos hechos, una encuesta reciente de veterinarios australianos comprobó que una mayoría de los veterinarios considero a *S. vulgaris* como el más importante de los parásitos internos de los caballos [76]. Es probable que estos mismos conceptos erróneos sean compartidos por una gran proporción de veterinarios en todo el mundo. Los signos clínicos de infecciones por *cyathostome* incluyen disminución del nivel de rendimiento, disminución de las tasas de crecimiento, pérdida de peso, cólicos, pelo áspero, y la debilidad [96]. La Infección con larvas de *Cyathostoma* también puede causar una amenaza para la vida (*cyathostomosis larvaria*), que se caracteriza por la grave pérdida de peso, diarrea crónica, y edema. [70]. Sin embargo, la mayoría de los caballos no presenten ninguna manifestación clínica de la enfermedad, incluso en caballos fuertemente infectados por *cyathostomas*. En cambio, la infección provoca generalmente alteración subclínica en la función gastrointestinal caracterizada por amiloidoenteropatía inflamatoria [65].

Esto puede dar lugar a alteraciones de la microcirculación intestinal y la motilidad, conduciendo a una enteropatía perdedora de proteínas. Dado que la mayoría de las veces los *cyathostomas*, son leves agentes patógenos y es probable que el potencial patógeno de los *Cyathostomas* no fuese conocido la realidad, fue que hasta hace poco, se estableció que estos efectos estaban enmascarados por la presencia de grandes *strongylus* [65, 69]. Otro factor que contribuye al problema causado por *Cyathostomas* es el hecho de que la inmunidad es lenta de desarrollar y

es incompleta, por lo tanto, la mayoría de los caballos requieren tratamiento antihelmíntico regular a lo largo de su vida [54]. Además, la mayor parte de la selección natural, la presión sobre la población equina, la tolerancia, la resistencia del nematodo y la inmunidad han sido eliminadas por la frecuente aplicación de tratamientos antihelmínticos. La excepción a esto puede ser en algunas zonas subdesarrolladas del mundo en el que un pequeño número de caballos a menudo se utilizan para fines agrícolas y se mantuvo en relativo aislamiento.

Este tipo de caballos de trabajo a menudo no reciben el mismo nivel de atención veterinaria así como placer, por lo tanto su rendimiento es típico en estos caballos. Estos factores combinados con la amplia y creciente prevalencia de la resistencia a antihelmínticos han hecho importantes más patógenos a los Cyatostomas equinos, y su importancia es probable que crezca como la prevalencia y el espectro de resistencia antihelmíntico sigue en aumento.

ASPECTOS GENERALES DE ANTIHELMÍNTICOS.

La medicación antihelmíntica representa uno de los medios más eficaces para combatir el parasitismo en los animales y constituye una medida apropiada para disminuir la contaminación del medio (Pérez, 1992).

En algunas especies de nemátodos los huevos y/o larvas son bastante resistentes; a veces pueden hibernar en las pasturas, factor de gran importancia epidemiológica. Dado que en los establecimientos de cría de caballos las medidas sanitarias de los campos resulta a menudo difícil, la quimioterapia sistemática es la medida más utilizada y eficaz (Boch y Supperer, 1988).

Los medicamentos antiparasitarios se pueden clasificar de varias maneras, lo más conveniente es realizarlo de acuerdo a la familia química a la cual pertenecen ya que la resistencia, así como el mecanismo de acción, generalmente es común a toda la familia (Barriga, 2003).

Actualmente hay tres grandes clases de antihelmínticos utilizados para el control de nemátodos en los caballos: los **bencimidazoles** (fenbendazol, oxfendazol, Oxibendazol, otros), las **tetrahydropyrimidinas** (pirantel sales), y avermectina / milbemycins (lactonas macrocíclicas; ivermectina y moxidectina).

Piperazina y fenotiazina son medicamentos adicionales, pero estos rara vez se utilizan más. Cuando se introdujo por primera vez, todas estas drogas tienen muy buena a excelente eficacia contra cyathostomas. Sin embargo, ahora se ha documentado en todo el mundo que Cyatostomasson comúnmente resistentes a antihelmínticos, lo que está ganando reconocimiento como una grave preocupación en la gestión de la salud de los caballos.

RESISTENCIA A LA IVERMECTINA

La ivermectina se introdujo por primera vez como un antihelmíntico equino en 1981 [10] se mantuvo y sigue siendo la única AM de drogas utilizadas en los caballos hasta la reciente introducción de moxidectina (finales de 1990's). A pesar de ser usado como un antihelmíntico en equinos durante 20 años, y siendo la más comúnmente droga antihelmíntica administrada [61, 64, 79], hay informes de la resistencia a la ivermectina en parásitos de équidos. La única clase de droga antihelmíntica utilizada en los caballos en que no se conocía ninguna resistencia.

No hay ninguna indicación de que la eficacia la ivermectina haya disminuido con el tiempo [55]. Sin embargo, es cada vez mayor la dependencia a estos fármacos, y muchos parasitólogos prevén que es inevitable la resistencia [63, 86]. Esto es motivo de gran preocupación debido a la continua excelente eficacia de los fármacos llevado a un alto nivel de complacencia en el comunidad de salud equina.

Dado que la ivermectina y moxidectin son los principales fármacos utilizados en el control de los parásitos en los caballos, si la resistencia a estos fármacos se desarrolla en los parásitos de caballos, el impacto clínico de enfermedad parasitaria aumentaría de forma espectacular. se sugiere por la alta prevalencia de resistencia en *Haemonchus contortus* en el ganado ovino y caprino en todo el mundo [91, 100, 104], y los informes cada vez más común de parásitos resistentes a AM del ganado. A ivermectina resistentes *Cooperia* spp. han sido reportados en Nueva Zelanda [102, 103], el Reino Unido [16], y Argentina [1, 39]. *Haemonchus* y *Cooperia* (Trichostrongylidae) y las muchas especies de *Cyatostomas* (Strongylidae)

son muy estrechamente relacionadas pertenecientes a los parásitos el orden Strongylida [37].

La diversidad genética y el alto flujo de genes en los estrogilidos de caballos sugiere una gran oportunidad para la propagación de especies raras (alelos) que confieren resistencia antihelmíntica a las drogas. Teniendo en cuenta la gran similitud de los nematodos estrogilidos en su genética, características biológicas, características epidemiológicas, y sensibilidad a fármacos antihelmínticos, pareciera muy probable que mecanismos de acción del antihelmíntico y resistencia en estos nemátodos también fuera muy similar.

CARACTERÍSTICAS DE LA DROGA:

El efecto farmacológico final de un antihelmíntico depende de la relación entre sus comportamientos farmacocinéticos y farmacodinámicos. Un fármaco antihelmíntico será eficaz si logra alcanzar concentraciones tóxicas para el parásito en el sitio donde éste se localiza, por un período suficientemente prolongado, como para lograr la eliminación ó muerte del mismo. La llegada del antihelmíntico al interior del parásito es necesaria para que éste alcance su receptor específico y así asegurar su actividad farmacológica. A nivel farmacodinámico, el mecanismo de acción de un compuesto antihelmíntico determina el tiempo del efecto antiparasitario y el riesgo potencial para el desarrollo de resistencia a ese tipo de fármacos.

La ivermectina es una lactona macrocíclica perteneciente al grupo de las avermectinas, aparece en la década de 1980, junto con otro grupo denominado milbemicinas donde encontramos al moxidectin y milbemicina oxima, siendo efectivo frente a un gran número de parásitos tanto interno como externos, permitiendo además varias formas de administración. Dentro del grupo de la ivermectina, también encontramos otras drogas como son Doramectina, Eprinomectina, Abamectina y Selamectina. Las avermectinas se originan del *Streptomyces avermitilis* y se caracterizan por poseer una mezcla de cuatro componentes mayores (A1a, A2a, B1a y B2a) y cuatro componentes menores (Avermectina A1b, A2b, B1b y B2b).

MECANISMO DE ACCIÓN.

La entrada de la droga al parásito puede ser por vía oral o transcuticular. La primera esta íntimamente relacionada con su eficacia terapéutica y presenta mayor repercusión.

Las lactonas macrocíclicas ejercen su acción al unirse a los canales de Cl⁻, ligados al receptor de glutamato (GluCl), estos canales iónicos están compuestos por tres subunidades especiales que se combinan entre sí para formar un pentámero, presentando este grupo de drogas afinidad por la subunidad. Existen diferencias entre los receptores glutamato de los invertebrados y los de los mamíferos lo que determina la actividad selectiva de estas drogas y la seguridad que brinda su uso en estos últimos. Dichos receptores se encuentran localizados mayoritariamente en las neuronas, células musculares y en el útero de los invertebrados. Cuando la ivermectina se une selectivamente e irreversiblemente a estos receptores se produce un incremento en la permeabilidad al Cl⁻, lo que origina una hiperpolarización de la membrana celular.

Las lactonas macrocíclicas, a bajas concentraciones potencian el efecto del glutamato y a concentraciones elevadas producen, por sí mismas la apertura del canal, originando una hiperpolarización y un aumento irreversible de la conductancia de entrada al Cl⁻. Como consecuencia de esta acción se produce una parálisis flácida que origina pérdida de la motilidad y termina provocando la muerte del parásito; además a concentraciones mucho menores tienen la capacidad de inhibir el bombeo faríngeo en determinados parásitos, alterando ingestión de alimento.

CLASIFICACIÓN DE LOS AMINOÁCIDOS NEUROTRANSMISORES

Los aminoácidos neurotransmisores han sido clasificados en inhibitorios y excitatorios. Entre los inhibitorios tenemos: el gama amino butírico o GABA, la taurina, la glicina y la alanina. Actúan sobre receptores asociados a canales iónicos, abren canales de cloro, producen una hiperpolarización de la membrana post sináptica y disminuyen la actividad neuronal. Entre los excitatorios tenemos: el homocisteico, el aspártico y el glutámico. También actúan sobre receptores

asociados a canales iónicos, abren los canales de sodio, producen una despolarización de la membrana post sináptica y aumentan la actividad neuronal.

ORÍGEN DE LOS AMINOÁCIDOS.

Las fuentes principales de glutamato y aspartato son el ciclo de Krebs y sus intermediarios alfa oxoglutarato y oxalacetato. A través de la acción de enzimas transaminasas el alfa oxoglutarato se convierte en glutamato y el oxalacetato en aspartato. Estas reacciones ocurren en todas las células. Tanto el aspártico como el glutámico son aminoácidos no esenciales, no atraviesan la barrera hematoencefálica, son sintetizados a partir de la glucosa y de precursores como la glutamina.

CONCENTRACIONES DEL GLUTAMATO.

En condiciones de reposo, la concentración de glutamato en el espacio extracelular es de un micromol, en el citoplasma presináptico es de diez milimoles y en las vesículas de almacenamiento es de cien milimoles. El gradiente entre el espacio extracelular y el citoplasma presináptico es sostenido por un mecanismo sodio dependiente. El gradiente entre las vesículas de almacenamiento y el citoplasma celular depende de una bomba ATPasa.

NEUROTRANSMISIÓN GLUTAMATÉRGICA.

La glutamina se transforma en glutamato por acción de la glutamina sintetasa o glutaminasa en las vesículas de almacenamiento de las neuronas presinápticas las cuales migran hacia la membrana celular y por un proceso de exocitosis es excretado a la hendidura sináptica. Desde allí el glutamato puede seguir los siguientes caminos:

Recaptación glial. Vuelve a formar glutamina en la glía, por acción de la glutamina transferasa y se almacena como reserva en las mitocondrias de la primera neurona. Desde allí el ácido alfa ceto glutárico atraviesa la membrana mitocondrial y constituye el ciclo de la glutamina que tiene como función la energía neuronal.

Recaptación presináptica: mediante una bomba Na/K reingresa a la célula, pero una porción de lo recaptado, por proceso de recaptación reversa y acción de

una bomba K/Na, vuelve a salir a la hendidura con gran liberación de radicales libres.

Agonismo AMPA: se ubica en el sitio del agonista glutamato del receptor ácido propiónico alfa amino 3 hidroxil 5 metil 4 isoxazol, abriendo el canal de sodio.

Agonismo NMDA: se ubica en el sitio del agonista glutamato del receptor n-metil d-aspartato, intentando estimular el canal iónico para la entrada de calcio.

Agonismo de otros receptores: se ubica en el sitio de los agonistas glutamato de los receptores kainato y quisqualato.

Agonismo metabotrópico: a este nivel el glutamato actúa como aminoácido excitatorio a nivel del receptor proteico en el glicocálix de la neuroteca y se combina con la adenil ciclasa para activar el segundo mensajero: cAMP.

ESPECTRO.

En general los parásitos afectados son nemátodos y artrópodos, careciendo de actividad frente a cestodos, trematodos y protozoos, debido a la falta de receptores GluCl. Existen determinadas especies y estadios del ciclo de vital de los parásitos que son sensibles al tratamiento o cuya localización dificulta el acceso de estos compuestos; se denominan especies y estadios limitantes a la dosis. Entre ellos hay que destacar los géneros *Cooperia* y *Nematodirus* en rumiantes, *Tricuris* en suidos y los *Cyathostoma* en equinos como menos sensible y las fases hipobióticas de los géneros *Ostertagia* y *Haemonchus*, larvas de *Cyathostomas* y las fases adultas de *Tricuris* y *Onchocerca*, como fases resistentes, dentro del ciclo vital del parásito.

FARMACOCINÉTICA

Se caracterizan por presentar una amplia distribución y una larga persistencia en el organismo. La *absorción* en general es buena, dependiendo de la vía de administración, de la formulación farmacéutica y de la especie, siendo en bovinos la vía *per os* no recomendada debido a que presenta escasa absorción. Debido a que son compuestos muy liposolubles su *distribución* es muy buena presentando un elevado porcentaje de unión a proteínas plasmáticas, concentrándose principalmente en grasa e hígado. La *metabolización* se realiza en hígado, siendo

eliminados los metabolitos mayoritariamente por las heces, orina y leche (5%), siendo esta ultima importante en animales en estabulación.

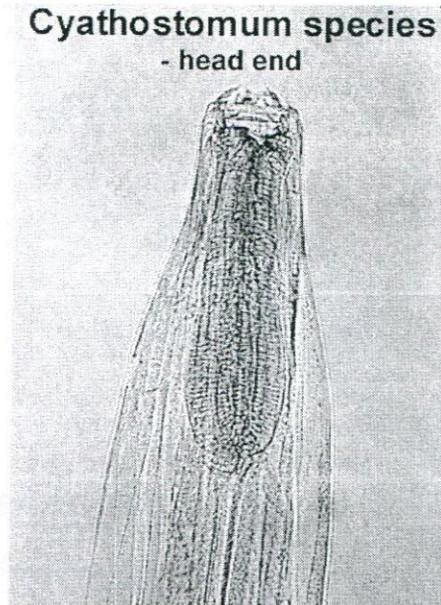
GENERALIDADES DE LOS STRONGYLUS PEQUEÑOS.

Uno de los factores que limitan la explotación de los equinos es el parasitismo, fundamentalmente el gastrointestinal. Los parásitos gastrointestinales provocan por lo general alteraciones crónicas, afectándose la producción al disminuir las ganancias en peso, la producción láctea y el aprovechamiento del forraje disponible (Pino et al., 1988)

Los *Strongylus* pequeños incluyen aproximadamente 40 especies que infectan comúnmente el ciego y colon de caballos y asnos, aproximadamente 30 de estos son asignados a la subfamilia **cyathostominae**. por lo común llamados los **Cyatostomas**. Varían en tamaño de 6 a 22mm en longitud con una cápsula bucal bien desarrollada que también es más pequeña de los *Strongylus* grandes.

Cyatostomas. Especies son comúnmente encontradas por todo el mundo y son de importancia particularmente en caballos de Norte America. El lugar predilecto de todas las especies es el ciego y colon y á causa de sus tamaños son poco visibles en necropsia.. Todas son patógenos importantes de caballos. Estados adultos son comedores destructivos de la mucosa del ciego y colon y las larvas parasitarias emigran extensivamente en sus hospedadores equinos causando daño significativo a los órganos durante sus emigraciones. Son especialmente patogénicos en potros y potros añales que son susceptibles. Estas especies son diferenciadas en base del tamaño, características de la cápsula bucal y, en particular, el orden de las coronas de hojales internas y externas.

MORFOLOGÍA.

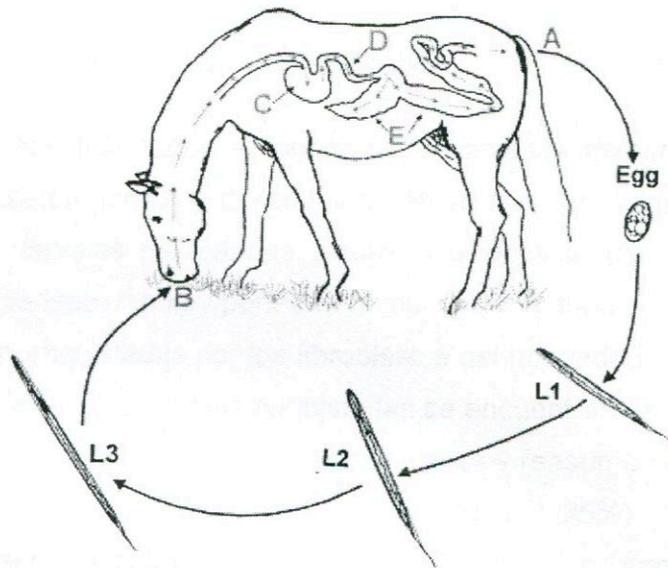


Un cyatostoma con su cápsula bocal obvia y con una corona de hojas bien prominente en su ápice

CUADRO TAXONÓMICO.

Superfamilia	Familia	Subfamilia	Género - ejemplos
Strongyloidea	Strongylidae	Strongylinae (etrongilos grandes)	<i>Strongylus</i>
			<i>Triodontophorus</i>
		Cyathostominae (Strongylus pequeños)	<i>Cyathostomum</i>
			<i>Cylicostephanus</i>
			<i>Cylicocyclus</i>
			<i>Cylicodontophorus</i>
			<i>Poteriostomum</i>
			<i>Gyalocephalus</i>

CYATHOSTOMES - LIFE CYCLES



CICLO BIOLÓGICO DE CYATOSTOMAS

La especie de cyatostomas tienen ciclos de vida similares. El ciego y el colon de los caballos son las lugares preferidas para todas las especies. Todos los ciclos biológicos son directos.

FASE PREPARASÍTICA.

Huevos "tipos Strongylus" son puestos por los gusanos hembras, los mismos pasan en los excrementos de los caballos infectados (---> A). La primera etapa larvaria (L1) se desarrolla dentro de cada huevo, y luego sale del cascarón. Esta L1 se desarrolla y pasan por una muda para transformarse en una larva de segunda etapa (L2), la cual se desarrollará y de igual manera pasará por una muda para convertirse en una larva de tercera etapa (L3), pero retiene la cutícula de L2 como una vaina(capa) protectora. Las L3 envainadas son las etapas infectivas para los hospedadores definitivos (caballos) de estos cyatostomas.

La temperatura y la humedad controlan tanto el desarrollo y la supervivencia de estas etapas de vida libre. El desarrollo óptimo toma lugar a una temperatura aproximada de 25°C y una humedad de 80%. Bajo condiciones óptimas, el

desarrollo desde los huevos hasta alcanzar la etapa infectiva (tercera etapa larval) puede llevarse a cabo de 2 a 3 días.

FASE PARASITARIA.

Los caballos son infectados al ingerir **L3** envainadas mientras pastan (B). Estas pasan por el estómago (C) y desenvainan en el intestino delgado (D). Luego, las terceras etapas larvales parasitarias pasan al ciego y al colon (E), en donde entran a las criptas de Lieberkhun y penetran la mucosa y la submucosa. Es aquí en donde las larvas son enquistadas por los fibroblastos del hospedador y mudan a **L4**.

La mayoría (98%) de las larvas enquistadas se encuentran en las paredes del ciego y el colon ventral. Las **L4** emergen de los quistes y reasumen el desarrollo en el lumen del intestino grueso. La mayoría (alrededor del 95%) de los adultos maduros pueden ser encontrados en el lumen del colon dorsal y ventral. Dependiendo de la especie, el periodo prepatente es de 6 a 14 semanas. El mismo puede ser considerablemente extendido cuando las larvas se retrasan en emerger de la mucosa a consecuencia de la detención del desarrollo ó hipobiosis en la tercera etapa larvaria temprana (**EL3**).

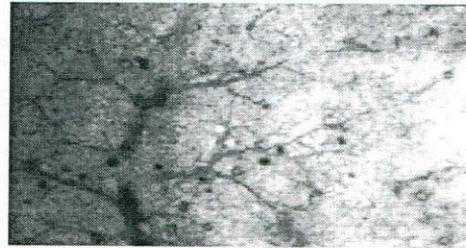
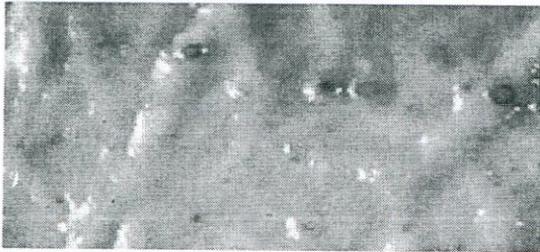
PATOGÉNESIS - FASES LARVARIAS.

Las larvas de la mayoría de las especies de cyatostomas penetran la pared del intestino hasta la mucosa pero no más lejos, pero unas pocas de especies van hasta la mucosa muscular, donde se encapsulan en nódulos pequeños en donde se continúan con su desarrollo. Estos nódulos son visibles en la necropsia y pueden ser bastante numerosos. (Poynter de, 70) ha notado 60 nódulos por centímetro cuadrado en mucosa. Con el uso de antihelmínticos más efectivos en programas para controlar enfermedades parasitarias se han reducido menos los nódulos en necropsias.

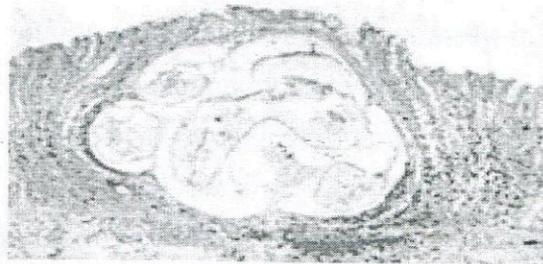
El tamaño y localidad de los nódulos dependen en las especies implicadas. Por ejemplo, *Cylicostephanus* los nódulos que se desarrollan en la mucosa son nódulos pequeños que tienen una variedad de color de rojo a negro y miden 2-3 mm de diámetro. Sin embargo en las especies *Cylicocyclus* y *Gyalocephalus* penetran la submucosa y provocan nódulos más grandes que miden de 3 a 6 mm de diámetro.

Las larvas que habitan la mucosa se ponen en circulación por fibroblastos. Secciones histológicas muestran hipertrofia de las células ocupadas e hiperplasia alrededor de la cápsula con una infiltración de linfocitos y eosinófilos. En lo último es particularmente intenso cuando las larvas salen de sus cápsulas para reentrar el lumen del intestino.

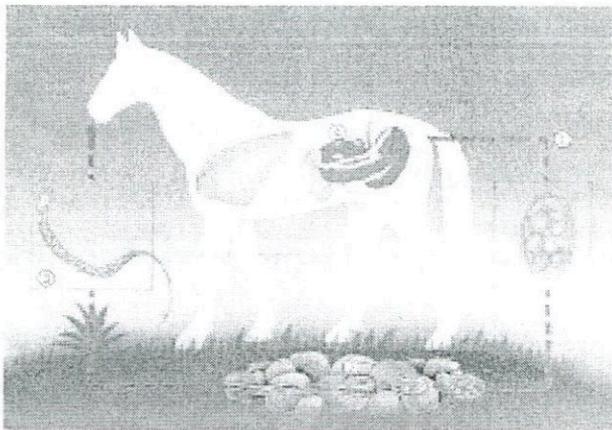
Las larvas en la submucosa provocan una reacción mas intensa y la cápsula es más espesado. En caballos con infecciones ligeras, los cambios patológicos tienden ser mas restringidos a las larvas encapsuladas en los lugares a sus alrededores. En infecciones mas duras, los cambios patológicos son más serios. En un rompimiento con una infiltración celular más intensa existiendo edema y producción copioso de moco. Las ulceraciones superficiales pueden ser comunes y resultan de larvas escapándose de sus nódulos.



Larvas de strongylos pequeños encapsulados en la pared del ciego como se aparece en necropsia.
Larvas de strongylos pequeños encapsulados son demostrado via iluminación trans-mucosal



Sección histológica del intestino grande demostrando una larva de estrongilo pequeño encapsulado en la mucosa.



CICLO BIOLÓGICO

La prevención de la infestación por pequeños estrógilos requiere la utilización de antiparasitarios activos contra los estados larvarios. Los periodos más favorables para los tratamientos son el fin del otoño (periodo en el que las larvas comienzan a enquistarse) y el principio de la primavera cuando las larvas emergen de sus quistes para transformarse en adultos. Para reducir el nivel de infestación de los pastos se utilizarán antiparasitarios activos contra los adultos en junio y septiembre. Es decir, 4 desparasitaciones anuales.

Los cambios patológicos tienden ser más severos en equinos menores de dos años de edad. En estos animales, las infecciones pueden producir cambios en el ciego y colon que son caracterizados por una enteritis hemorrágica catarral y fibrinosa. La mucosa puede estar ulcerosa y edematosa con un número de varias úlceras producidas por larvas escapando de sus nódulos. El color de la mucosa varía de rojizo-gris normal con un número de varias hemorrágicas pequeñas a un rojo oscuro de las infecciones severas. La producción de moco tiende ser significativa y unos lugares de la mucosa pueden tener depósitos fibrinosos.

PATOGÉNESIS.

Los cambios patológicos hechos por los adultos de *Strongylus* pequeños pueden ser menos severos que los hechos por sus larvas ó adultos de *Strongylus* pequeños. Sus cápsulas bucales someras significan que comen principalmente por pastoreo en superficie de la mucosa, en contraste con las lesiones producidas por los *Strongylus* grandes. Pero, los *Strongylus* pequeños pueden ser más numerosos

que los *Strongylus* grandes así sus efectos acumulativos pueden ser más serios especialmente cuando los programas de control de parasitosis son implementados malos ó inefectivos. Pero, las emigraciones larvarias de *Strongylus vulgaris* son potencialmente más patogénicos a través del sistema arterial mesentérica.

EPIDEMIOLOGÍA DE INFECCIONES POR STRONGYLUS EQUINOS.

Los *Strongylus* grandes y pequeños son parásitos cosmopolitas, Parece que se adaptan a una extensión de cambios climáticos anchos y, sin propios programas de control de parásitos, son común en caballos, asnos, y mulos por todo mundo. Las características biológicas de la forma preparasitaria de los *Strongylus* pequeños y de *Strongylus vulgaris* son bien sabidos y se presume que son similar a los otros dos especie de *Strongylus* grandes de equinos, *Strongylus equinus* y *Strongylus edentatus*. La mayoría de la información viene de estudios que fueron conducidos en zonas de clima templado del hemisferio norte con condiciones de temporadas con cambios bien pronunciados

DESARROLLO DEL HUEVECILLO.

Los huevos de los *Strongylus* equinos solamente se desarrollan en las temperaturas entre 8°C (46°F) y 38°C (100°F). Esto propone que en la mayoría del hemisferio norte los huevos solamente encuban entre Marzo y Octubre. Pero, entre esta extensión de temperatura hay comentarios contrarios en relación a la cantidad de huevos que encuban y cuantos pueden desarrollar larva hasta la forma infectiva (L3s). Estudios de laboratorios han señalado que unas pocas larvas evolucionan y pueden vivir en los extremos de temperaturas más elevados y más bajos de su propia extensión de temperatura, y entre esta extensión el numero de larvas evolucionadas que alcanzan a la forma L3 tan bien depende directamente en la temperatura ambiente.

Tabla 1.

EFECTOS DE LA TEMPERATURA SOBRE EL DESARROLLO DE LAS LARVAS DE STRONGYLUS INCUBACIÓN A L3S INFECCIOSAS		
Temperatura	% larvas empolladas desarrollando a L3s	Tiempo para larvas empolladas a desarrollar a L3s
<8'C (46'F)	0%	-----
10'C (50'F)	3%	>35días
12'C (54'F)	17%	26días
15'C (59'F)	35%	16días
20'C (68'F)	55%	8 días
22'C (72'F)	65%	6 días
25'C (77'F)	68%	5 días
28'C (82'F)	44%	4 días
30'C (86'F)	32%	3 días
35'C (95'F)	10%	2 días
>38'C (100'F)	0%	-----

La hilera marcada en la tabla enseña que la temperatura óptimo (**25'C/77'F**) en que la cantidad maximo de L1s empollados (**68%**) desarrollan a L3s durante un corto rato (**5 days**).

Se puede observar la transmisión de los strongylus equinos en los Estados Unidos ocurre en las mayores de las regiones a mediados de Abril hasta mediados de Noviembre.

En el noreste, oeste medio y los estados medios de la costa atlántica, la transmisión de los Strongylus en equinos generalmente siguen ese evento. Pero en los meses de mucho calor como Julio y Agosto cuando las temperaturas frecuentemente exceden 85'F y algunas veces pueden alcanzar 100'F, la transmisión declina. Por lo tanto las temperaturas en esta región sudeste será óptima en Mayo y Junio cayendo en Julio y Agosto y subiendo mas otra vez en Septiembre y Octubre. Con una transmisión minima que ocurre desde Noviembre hasta Marzo.

En los estados del sureste, sugieren que la transmisión de Strongylus en equinos pueden ser significativa por todo el año excepto por las meses más calientes

como Julio y Agosto cuando la transmisión será mínima porque las temperaturas predominantes frecuentemente exceden 90°F y pocas larvas sobreviven por un largo periodo en los pastos con estas temperaturas.

DETENCIÓN DEL DESARROLLO.

Algunas especies de *Cyatostomas* pueden pasar por hipobiosis (detención del desarrollo o larvas enquistadas) primitivas del tercer estado. Las EL3s en la mucosa intestinal de caballos infectados.

Como sucede con *Ostertagia* y *Haemonchus* y otros nemátodos en rumiantes. La hipobiosis en los *cyatostomas* en el ciclo biológico dentro del hospedador espera las condiciones ambientales predominantes para continuar con su ciclo de vida.

En los lugares nortes templados del mundo esto ocurre en el invierno y es claro que hipobiosis es un mecanismo que estos nemátodos usan para sobrevivir. Se sabe que la biología de la hipobiosis en *Cyatostomas* es un signo de detención por las L3s del pasto y este signo se presenta con temperaturas predominantes en otoño y principio de invierno. Las L3s estimuladas así pasan por hipobiosis y son deglutidos por equinos pastoreándose antes del invierno.

La emersión sincrónica de muchas cantidades de L4s anteriormente detenidas ocurre en el principio de la primavera y es la causa del síndrome clínico conocido como **cyathostomosis larvaria**. Pero también se sabe que la emersión de larvas en hipobiosis puede ocurrir durante todo el año y en teoría se usa como un mecanismos de control de cantidades del parásito adulto en el intestino. Esta hipótesis es mantenida por la observación en el trato a los caballos con un antihelmíntico para eliminar adultos *Cyatostomas* del intestino estimulando el desarrollo de las EL3s hipobioticas a repoblar el ciego y el colon con parásitos adultos.

La Hipobiosis en *Cyatostomas* es una consideración muy importante en el progreso de un programa de control parasitario porque estas larvas detenidas son muy difíciles tratar con muchos de los antihelmínticos usados en caballos,

incluyendo Ivermectina y Moxidectina. Los pequeños estróngilos (Cyathostominae) son los nemátodos más frecuentes de los equinos de todas las edades.

Los BZ producen un efecto letal en los parásitos nemátodos al detener la polimerización de la tubulina; en cambio, los mismos productos presentan una afinidad menor a la tubulina del huésped mamífero y, por ello, no son afectados (Martin y col., 1997).

Para detectar resistencia frente a los BZ se usan, por ejemplo, la prueba de reducción de oviposición o FECRT (faecal egg count reduction test) y la prueba de eclosión de huevos o EHA (egg hatch assay) (Várady y Corba 1999). La prueba de FECR determina el efecto letal que el antihelmíntico tiene sobre los estados adultos de los nemátodos, mientras que la prueba EHA se basa en la actividad ovida de los BZ. Según Coles y col. (1992) una reducción de oviposición <90% en la prueba FECRT y una dosis letal 50 (DL50) a una concentración >0.1 µg BZ/ml en la prueba EHA indican la presencia de una población de pequeños estróngilos resistentes.

El primer informe sobre resistencia de los pequeños estróngilos del equino a los BZ proviene de los Estados Unidos (Drudge y Lyons, 1965). Luego se suceden informes de todo el mundo: Nueva Zelanda (Hope y Kemp, 1980), Australia (Kelly y col., 1981), Canadá (Slocombe y col., 1989), Sudáfrica (Van Wyk y Van Wijk, 1992), Europa (Ullrich, 1987; Dorny y col., 1988; Nilsson y col., 1989; O'Brien y Geraghty, 1990; King y col., 1990; Fisher y col., 1992; Ihler, 1995; Borgsteede y col., 1997; Craven y col., 1999; Várady y col., 2000), Estados Unidos (Young y col., 1999) y en Brasil (Luz Pereira y col., 1994).

LA RESISTENCIA EN LOS CYATOSTOMAS.

Los pequeños estróngilos, Cyatostomas, son los nemátodos más frecuentes de los equinos de todas las edades. La represión frecuente, parcial y subterapéutica de estos parásitos con antihelmínticos ha causado el desarrollo universal de resistencia frente a dichos productos. Según Prichard y col. (1980) hay resistencia cuando, frente a una dosis terapéutica de un antihelmíntico, sobrevive un mayor número de individuos que los que sobreviven en una población normal de parásitos.

Esta resistencia es hereditaria, y el uso repetido de antihelmínticos con el mismo mecanismo de acción selecciona los individuos resistentes aumentando su población en forma creciente (Prichard, 1994; Sangster, 1999).

La resistencia antihelmíntica ha sido definida como la capacidad heredable de la población parasitaria de reducir su sensibilidad a la acción de una o más drogas, que en condiciones normales causarían la inhibición del crecimiento o la muerte. Esta particularidad se da por algún tipo de cambio genético en el individuo que hace posible evadir o resistir el efecto inducido por un determinado fármaco.

La resistencia a los antihelmínticos es un fenómeno generalizado y motivo de preocupación creciente en la producción debido a las grandes pérdidas económicas que produce sobre la ganancia de peso. La resistencia puede clasificarse como intrínseca o adquirida. Un parásito que es naturalmente insensible al efecto de una droga es intrínsecamente resistente. Este fenómeno puede deberse a la falta de receptor ó a que la droga no puede entrar en la célula y así llegar a su sitio de acción. La resistencia adquirida se da cuando poblaciones que son inicialmente susceptibles a la acción de un fármaco, dejan de serlo tras la ocurrencia de cambios genéticos heredables de generación en generación. La resistencia adquirida es percibida cuando una droga que es inicialmente efectiva para un fin terapéutico determinado, deja de serlo.

Esta reducción en la acción de la droga se expresará en un aumento significativo de individuos, dentro de una misma población de parásitos, capaces de tolerar dosis de droga que han probado ser letales para la mayoría de los individuos de la misma especie. La resistencia a los antihelmínticos es un fenómeno generalizado y motivo de preocupación creciente en la producción debido a las grandes pérdidas económicas que produce sobre la ganancia de peso.

IMPACTO DE LAS ENFERMEDADES PARASITARIAS EN LA SALUD EQUINA.

La mayoría de propietarios de caballos comparten una gran preocupación por el impacto de las enfermedades parasitarias en la salud equina. La importancia dada por los propietarios de caballos sobre el control de Parásitos quedó demostrado por el Estudio "98" en equinos realizado por Sistema de vigilancia

Nacional de Sanidad Animal, en los Estados Unidos (USA), donde se informó de que el 96,8% de todos los propietarios de equinos realizaron operaciones de desparasitación en la mayoría de sus caballos durante los anteriores 12 meses, en donde un 49,2% de caballos recibieron 4 o más tratamientos [73].

En los manejos de sus equinos, el motivo principal fue la desparasitación de sus caballos como una medida preventiva general, con un, 98,6% de sus operaciones. Esa preocupación, combinada con la disponibilidad de antihelmínticos seguros, eficaces, y de bajo costo ha dado lugar a un más dramático uso de estos fármacos. El miedo general a las enfermedades parasitarias por la comunidad equina a menudo se traduce en una mentalidad de no parásitos, en la que el objetivo es tratar con la suficiente frecuencia para mantener la cuenta fecal de huevos (FEC) cerca de cero. Esta actitud no se limita a los Estados Unidos, pero está muy extendida en gran parte del Mundo donde el rendimiento en las carreras de caballos es un placer.

El trato con propietarios de caballos que se negaron para saltar un tratamiento antihelmíntico, programado fue negativo incluso cuando se les mostraron datos indicando un FEC de cero. Ahora nos encontramos en una situación en la que la resistencia a antihelmínticos es muy importante, pero a menudo es pasada por alto la cuestión de control de nemátodos en caballos. Si bien la resistencia a los medicamentos es a menudo considerada como una cuestión teórica en el diseño de rotación de los programas de tratamiento, la mayoría de propietarios de caballos y los veterinarios tienen pocos conocimientos sobre la verdadera prevalencia de la resistencia antihelmíntica y de su situación actual. Por lo tanto, esas mismas personas se niegan a saltar tratamientos innecesarios y no dudará, sin saberlo, a utilizar una droga que es totalmente ineficaz como resultado de la resistencia.

En la década de 1960, un enfoque epidemiológico para el control de parásitos, fue la disponibilidad del uso de benzimidazol (BZ), dado lugar a recomendaciones para tratamiento de los caballos cada 6 a 8 semanas [29]. Este enfoque, conocido como el intervalo de dosis sistema, fue diseñado principalmente para el control *Strongylus* spp. («Grandes strongylus») nematodos, sobre todo para

el patógeno *Strongylus vulgaris*. Este programa se convirtió en rutina ampliamente adoptada con gran éxito en la reducción de la morbilidad y la mortalidad de la enfermedad parasitaria.

Veterinarios especialistas en equinos cuya experiencia clínica abarcó la transición en la era moderna de la eficacia de compuestos anti-strongylus hicieron notar una dramática reducción de casos clínicos de cólico; una vez que la afección común del verminoso cólico se convirtió en un inusual caso [31].

A principios de 1980 se reconoció que la presencia del *S. vulgaris* se está convirtiendo poco frecuente y los cyathostomas aparecen con más frecuencia representando prácticamente el 100% de la producción de huevos de parásitos de caballos en pastoreo [50].

A raíz de la introducción de la ivermectina en 1983, cuyos resultados fueron más eficaz contra las larvas migran etapas de *Strongylus* spp., una nueva y dramática reducción en la prevalencia y la intensidad of *S. vulgaris* ocurrió[47]. Como resultado, *S. vulgaris* ya no se considera una causa importante de cólico en los caballos gestionados y es poco frecuente diagnosticado en las explotaciones, salvo que el control de parásitos es muy descuidado. Lamentablemente, la sustitución al azar sobre el control de parásitos con el intervalo del programa de tratamiento se vio profundamente afectado, y ahora las poblaciones de parásitos strongylus está causando importantes problemas para el control de estos parásitos [46].

Cuando el intervalo de dosis sistema fue implementado por primera vez, los cyathostomas (pequeños strongylus) se consideraban poco más que una molestia en comparación con el parásito *S. vulgaris* [29]. Sin embargo, casi al mismo tiempo de la aprobación del intervalo programa de dosis llegaron los primeros informes de la resistencia a antihelmínticos en los nematodos de caballos en especial a la resistencia del tiabendazol en los cyathostomas [28]. La resistencia a otros BZ seguida, y, más recientemente, la resistencia al pirantel ha surgido en una situación en la que se han desarrollado altas tasas de resistencia en cyathostomas a todos los comúnmente utilizados con excepción de los antihelmínticos avermectina /

milbemycins (AM) [12, 20, 88, 90, 106]. La disminución de *S. vulgaris* y el aumento de la droga-resistentes cyathostomas han cambiado nuestro punto de vista de la importancia relativa de estos nematodos; cyathostomas ahora se consideran los principales parásitos patógenos de caballos [46, 65, 95].

A pesar de estos hechos, una encuesta reciente de veterinarios australianos comprobó que una mayoría de los veterinarios considero a *S. vulgaris* como el más importante de los parásitos internos de los caballos [76]. Es probable que estos mismos conceptos erróneos sean compartidos por una gran proporción de veterinarios en todo el mundo. Los signos clínicos de infecciones por cyathostome incluyen disminución del nivel de rendimiento, disminución de las tasas de crecimiento, pérdida de peso, cólicos, pelo áspero, y la debilidad [96]. La Infección con larvas de cyathostomas también puede causar una amenaza para la vida (cyathostomosis larvaria), que se caracteriza por la grave pérdida de peso, diarrea crónica, y edema. [70].

Sin embargo, la mayoría de los caballos no presenten ninguna manifestación clínica de la enfermedad, incluso en caballos fuertemente infectados por cyathostomas. En cambio, la infección provoca generalmente alteración subclínica en la función gastrointestinal caracterizada por amiloidoenteropatía inflamatoria [65].

Esto puede dar lugar a alteraciones de la microcirculación intestinal y la motilidad, conduciendo a una enteropatía perdedora de proteínas. Dado que la mayoría de las veces los cyathostomas, son leves agentes patógenos y es probable que el potencial patógeno de los cyathostomas no fuese conocido la realidad, fue que hasta hace poco, se estableció que estos efectos estaban enmascarados por la presencia de grandes *Strongylus* [65, 69]. Otro factor que contribuye al problema causado por *Cyathostomas* es el hecho de que la inmunidad es lenta de desarrollar y es incompleta, por lo tanto, la mayoría de los caballos requieren tratamiento antihelmíntico regular a lo largo de su vida [54].

Además, la mayor parte de la selección natural, la presión sobre la población equina, la tolerancia, la resistencia del nematodo y la inmunidad han sido eliminadas por la frecuente aplicación de tratamientos antihelmínticos. La excepción a esto puede ser en algunas zonas subdesarrolladas del mundo en el que un

pequeño número de caballos a menudo se utilizan para fines agrícolas y se mantuvo en relativo aislamiento. Este tipo de caballos de trabajo a menudo no reciben el mismo nivel de atención veterinaria así como placer, por lo tanto su rendimiento es típico en estos caballos.

Estos factores combinados con la amplia y creciente prevalencia de la resistencia a antihelmínticos han hecho importantes más patógenos a los cyathostomas equinos, y su importancia es probable que crezca como la prevalencia y el espectro de resistencia antihelmíntico sigue en aumento. Actualmente hay tres grandes clases de antihelmínticos utilizados para el control de nemátodos en los caballos: los **bencimidazoles** (fenbendazol, oxfendazol, Oxibendazol, otros), las **tetrahydropyrimidinas** (pirantel sales), y avermectina / milbemycins (lactonas macrocíclicas; ivermectina y moxidectina).

Piperazina y fenotiazina son medicamentos adicionales, pero estos rara vez se utilizan más. Cuando se introdujo por primera vez, todas estas drogas tienen muy buena a excelente eficacia contra cyathostomas. Sin embargo, ahora se ha documentado en todo el mundo que cyathostomas son comúnmente resistentes a antihelmínticos, lo que está ganando reconocimiento como una grave preocupación en la gestión de la salud de los caballos.

PREVALENCIA DE LA RESISTENCIA ANTIHELMÍNTICA EN HELMINTOS EQUINOS.

La resistencia de los caballos parece ser confinado a la cyathostomas. A lo largo de los años ha habido informes de posible resistencia en *Strongylus* spp. a BZ [41, 94] y pirantel. [17], sin embargo, en cada caso la sospecha de resistencia nunca fue confirmado. Es muy probable que estos casos representen la falta de eficacia en lugar de la resistencia ya la eficacia de pirantel y BZ contra grandes strongylus, especialmente *S. edentatus* es inferior al de otras especies de strongylus [32, 67, 69]. No hay informes publicados de resistencia a antihelmínticos en cualquier otro parásito de los caballos.

RESISTENCIA A LA IVERMECTINA.

Ivermectina se introdujo por primera vez como un antihelmíntico en equinos en 1981 [10] se mantuvo y sigue siendo la única AM de drogas utilizadas en los caballos hasta la reciente introducción de moxidectina (finales de 1990's). A pesar de ser usado como un antihelmíntico en equinos durante 20 años, y siendo la más comúnmente droga antihelmíntica administrada [61, 64, 79], no hay todavía informes de la resistencia a la ivermectina en parásitos de équidos. La única clase de droga antihelmíntica utilizada en los caballos en que aún no existe ninguna resistencia. De hecho, FEC en la reducción de dos semanas después del tratamiento con ivermectina siguen siendo prácticamente 100% [19, 90, 101, 106], aunque muchas granjas tienen una larga historia de la utilización de ivermectina cuatro a seis veces al año. Un reciente estudio controlado con eficacia la ivermectina confirmó que la ivermectina contra la eficacia equina de nematodos parásitos sigue siendo extremadamente alto (99-100%); no hay ninguna indicación de que la ivermectina eficacia ha disminuido con el tiempo [55]. Sin embargo, es cada vez mayor la dependencia a estos fármacos, y muchos parasitólogos prevén que es inevitable la resistencia [63, 86]. Esto es motivo de gran preocupación debido a la continua excelente eficacia de los fármacos llevado a un alto nivel de complacencia en la comunidad de salud equina.

Dado que la ivermectina y moxidectin son los principales fármacos utilizados en el control de los parásitos en los caballos, si la resistencia a estos fármacos se desarrolla en los parásitos de caballos, el impacto clínico de enfermedad parasitaria aumentaría de forma espectacular. La probabilidad de que dicha resistencia desarrollar a en algún momento futuro se sugiere por la alta prevalencia de resistencia en *Haemonchus contortus* en el ganado ovino y caprino en todo el mundo [91, 100, 104], y los informes cada vez más común de AM resistentes parásitos del ganado. Avermectina resistentes *Cooperia* spp. han sido reportados en Nueva Zelanda [102, 103], el Reino Unido [16], y Argentina [1, 39]. *Haemonchus* y *Cooperia* (*Trichostrongylidae*) y las muchas especies de *cyathostomas* (*Strongylidae*) son muy estrechamente relacionadas pertenecientes a los parásitos el orden *Strongylida* [37]. Estudios de caracterización molecular de rDNA and

ribosomal interior de las secuencias transcritas spacer sugiere que la divergencia genética entre taxa en el Strongylida es notablemente baja [13, 26]. En cambio, los estudios que comparaban mtDNA secuencias sugieren que la genética la diversidad dentro de las poblaciones de cada uno de los trichostrongyle especies es bastante grande [7].

Debido a la gran población, a la diversidad genética, y el alto flujo de genes en el strongilidos de caballos sugiere una gran oportunidad para la propagación de especies raras alelos que confieren resistencia antihelmíntica a las drogas. Teniendo en cuenta la gran similitud de los nematodos strongilidos en su genética, características biológicas, características epidemiológicas, y sensibilidad a fármacos antihelmínticos, pareciera muy probable que mecanismos de acción del antihelmíntico y resistencia en estos nemátodos también fuera muy similar.

BIOLOGÍA DE CYATHOSTOMAS: FACTORES RELACIONADOS CON LA EVOLUCIÓN DE LA RESISTENCIA A ANTIHELMÍNTICAS.

Especies de cyathostomas reportados podrían ser resistentes. Más de 40 especies de cyathostomas (Cyathostominae) se han descrito en caballos [62], sin embargo, sólo 12 especies (Cyathostomum (Cya.) catinatum, Cya. pateratum, Coronocylus (Cor.) coronatus, Cor. labiatus, Cor. labratus, Cylicocylus (Cyc.) nassatus, Cyc. leptostomus, Cyc. insigne, Cylicostephanus (Cys.) longibursatus, Cys. Goldi, CyS. calicatus, y CyS. minutus) son muy prevalentes, que comprende alrededor del 99% cyathostome total de la carga [8, 68, 74, 80, 87].

Otras especies poco comunes y no en esta lista a veces pueden estar presente en mayores niveles y menos común que estos 12, pero siempre en la relativamente baja prevalencia y / o intensidad. Es interesante observar que la prevalencia relativa y la intensidad de la especies más comunes es bastante similar Mundialmente en todo, a pesar de la gran variación en el clima entre los lugares de estudio. Además, la prevalencia relativa y la intensidad común de estas especies no ha demostrado notables cambios a lo largo de las últimas décadas a pesar de los frecuentes usos de antihelmínticos y la creciente prevalencia de parásitos resistentes. Estudios realizados en Gran Bretaña [74], Estados Unidos [80], Australia [8], y Brasil [87] que abarca el período 1976 a 1999, todos los informes

concluyeron que las tres especies más abundantes; fueron *CyS. longibursatus*, *CYA. catinatum*, y *Cyc. nassatus*.

Estas tres especies con frecuencia representan aproximadamente el 70-80% de la población total. Un estudio realizado en Louisiana EE.UU. que compararon la prevalencia y la intensidad de las especies en cyathostome 1981 y 1999 no se encontró diferencias importantes en la prevalencia relativa [11]. Todos los 24 especies presentes en el estudio anterior [93] También se encontraron en un estudio reciente. Además, las 13 especies más frecuentes fueron la misma en ambas encuestas, aunque ocupó el algo diferente. *Cylicostephanus longibursatus* fue la especie más prevalente y tuvo la intensidad de la gran mayoría ambos estudios.

La única diferencia significativa entre estos estudios eran en general reducciones en la intensidad de las infecciones y en la prevalencia de la mayoría de las especies en el estudio más reciente. De las 12 especies enumeradas anteriormente, 10 y 8 de estos han demostrado ser resistentes a BZ [9, 34, 68, 88, 92] y pirantel, [12, 71], respectivamente. Adicional especies reportadas para ser resistentes a incluir BZ *Cyc. brevicapsulatus*, y *Petrovinema poculatus* [9, 88]. Esta lista es probable que sea incompleta ya que la mayoría de estudios se realizó utilizando la técnica de reducción de cuenta de huevos en heces para determinar la presencia de parásitos resistentes. Pocos son los reportes han identificado las especies que son resistentes.

Estos datos sugieren fuertemente que la mayoría, de los *Cyathostomas* tienen diversidad genética necesaria para responder con éxito a la presión de selección de antihelmínticos. Por lo tanto, el potencial para desarrollar cyathostomas antihelmíntico resistencia a la AM las drogas y cualquier nuevo desarrollo de drogas parece siendo elevado.

CUESTIONES RELACIONADAS CON LA APARICIÓN DE LA RESISTENCIA A LA IVERMECTINA.

Las cuestiones en torno a la cuestión de avermectinas (AM) si la resistencia se desarrollará en cyathostomas se ha examinado en detalle por Sangster [86]. Sin embargo, una breve discusión de algunas de las cuestiones importantes relativas a este tema se pueden discutir. un menor número de diferencias biológicas entre la Trichostrongylidae y Cyathostominae que afectan a la etapa específica eficacia de la ivermectina. En rumiantes se hospedan todas las etapas de nematodos trichostrongyle incluidos los detenidos mucosa larval estas etapas son aniquiladas con una alta eficacia por ivermectina. los sobrevivientes son, por lo tanto, los únicos que aportan materia fecal contaminada para los pastos.

Lo mismo no es cierto en el caso de la cyathostomas. Cyathostomas permanecer enquistados detenidos en estado larvario en la mucosa intestinal de los caballos durante largos períodos de tiempo después de la infección. Este período de detención puede durar por meses o más, resultando en una dinámica donde la infección por el Cyathostomas se vuelve mayoría al infectar a un caballo en la mucosa larval. A diferencia de rumiantes el fármaco no penetra estos quistes y por lo tanto no mata a estos en etapas de la mucosa. Sirve como refugios. Esto es uno de los factores que afectan a la tasa de selección del antihelmíntico [86, 99]. El gran mucosa sirve de refugios para los parásitos de caballos y de esta forma será de gran lentitud la selección del proceso de formación de genes resistentes lo suficientemente elevado como para producir la fenotípica expresión de fracaso del tratamiento. Esto puede ser especialmente cierto con una droga como ivermectina, que tiene el 99,9% de eficacia contra los adultos en etapas en el lumen intestinal.

Sin embargo, también podrían ser importantes diferencias genéticas que son responsables para el lento desarrollo de la resistencia a la avermectina en cyathostomas y otros trichostrongylidos. Un factor potencialmente importante es la medio herencia de la resistencia característica. La herencia de la resistencia a levamisol, y BZ, ivermectina en *H. contortus* y *Trichostrongylus colubriformis*, varía entre las drogas y los parásitos; y puede ser dominante incompleta, completa dominante, incompleta recesiva, ligada al sexo recesiva, y autosómica recesiva

herencia han sido reportados [24]. En *H. contortus*, la resistencia a la ivermectina ha sido demostrado ser heredado como un rasgo completamente dominante. [24, 60].

Un modelo computarizado ha demostrado que la resistencia evoluciona más rápido cuando se hereda como rasgo dominante, más lentamente cuando se co-dominante, y más lento cuando es recesivo [4]. Este hecho explica en parte el rápido y generalizado desarrollo de la resistencia a la ivermectina en el *H. Contortus*. Debe tenerse en cuenta, sin embargo, que el patrón de herencia de un rasgo sólo se determinará después de que el rasgo se expresa fenotípicamente. Por lo tanto, hasta resistencia a la ivermectina se demuestra en cyathostomas, no hay forma de predecir o determinar cuál es el patrón de herencia. Si la herencia de la resistencia a la ivermectina rasgo en cyathostomas es recesiva y, a continuación, esto también en gran disminución de la tasa de el proceso de selección hacia la resistencia. Un tercer factor importante puede ser el número de genes implicados en conferir la resistencia característica.

A pesar de que ha sido más de 35 años desde el primer informe de BZ en la resistencia cyathostomas equina, poco se ha hecho para determinar los mecanismos moleculares implicados. El único antihelmíntico asociados al gen que ha sido clonado y estudiado es el gen de la tubulina hasta la fecha es el *Cyc. nassatus* [52, 75]. Pape et al. [75] reportaron la organización del genoma completo de un gen que corresponde a la I-isotipo de genes de *H. contortus*, Kaplan et al. [52] reportaron sólo secuencias de cDNA, pero demostró la presencia de tanto isotipo-I y-II -tubulina isotipo tubulina se sabe que es un muy genes. conserva las proteínas, y, en el caso de la isotipo gen-I, se demostró que *Cyc. Nassatus* y *H. contortus* comparten un mayor% de proteínas como secuencia de identidad.

Como se mencionó anteriormente, cyathostomas resistentes a una amplia gama de antihelmínticos BZ siguen siendo sensibles a Oxibendazol para un limitado período de tiempo. El mecanismo de diferencial de sensibilidad sigue siendo desconocido. Recientemente hemos examinado esta cuestión en busca de tubulina y la secuencia de diferencias en la expresión isotipo que puede ser responsable para esta susceptibilidad diferencial de drogas.

CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE RESISTENCIA ANTIHELMÍNTICA EN LOS CABALLOS.

Ensayos controlados de eficacia [30] ofrecen el más alto nivel de exactitud en establecer la presencia de resistencia de parásitos en caballos. Estos métodos también permiten la identificación de especies resistentes. Sin embargo, la necropsia de los animales de ensayo es necesaria, por lo que es una restricción de estas pruebas a una investigación.

Otra cosa que complica la interpretación de los datos de ensayos in vitro es la presencia de múltiples especies de *Cyathostomas*, la mayoría de los cuales tienen larvas que son morfológicamente indistinguibles, falta de sensibilidad y algunas cepas resistentes de referencia.

En los ensayos moleculares, aunque existe poca información en este enfoque debe ser un futuro objetivo, ya que estas pruebas pueden detectar la resistencia (genotipo) antes de fracaso terapéutico (fenotípicas). Debido a las deficiencias de estos enfoques, la prueba de reducción de cuenta de huevos en heces (FECRT) es considerada el oro estándar para el diagnóstico clínico de resistencia antihelmíntica. Lamentablemente, la interpretación de los datos de FECRT a menudo en los caballos puede ser difícil, y para establecer puntos de corte la resistencia no han sido normalizados. Tomando en cuenta de que no hay medios prácticos para confirmar la presencia de la resistencia en el sector privado, y a pesar de la FECRT con sus propias deficiencias (no cuantificar la resistencia, pero sólo conduce a una fuerte sospecha de resistencia) sigue siendo la prueba estándar utilizada en declarar la presencia de resistencia en una ganadería. *Kaplan RM, et al., en el 2004.*

En nuestro país, los primeros informes sobre resistencia antihelmíntica para la ivermectina en bovinos fueron para las especies: *Cooperia pectinata*, *Cooperia oncophora*, *Trichostrongylus colubriformis* y *T. longispicularis*.

Las causas y consecuencias de la aparición de individuos resistentes a una droga tan usada como es la ivermectina esta actualmente en estudio.



Para detectar resistencia se usan, por ejemplo, la prueba de reducción de oviposición o FECRT (faecal egg count reduction test) y la prueba de eclosión de huevos o EHA (egg hatch assay) (Várady y Corba 1999). La prueba de FECR determina el efecto letal que el antihelmíntico tiene sobre los estados adultos de los nemátodos, mientras que la prueba EHA se basa en la actividad ovida de los fármacos. Según Coles y col. (1992) una reducción de oviposición $<90\%$ en la prueba FECRT y una dosis letal 50 (DL50) a una concentración $>0.1 \mu\text{g BZ/ml}$ en la prueba EHA indican la presencia de una población de pequeños *Strongylus* (*Cyathostominae*) resistentes. Kaplan RM, et al., en el 2004.

ANTECEDENTES PRELIMINARES AL PRESENTE ESTUDIO.

Sangster N.C., et al., en 1999, del Departamento de Anatomía y Patología Veterinaria de la Universidad de Sydney, NSW, Australia. En su estudio de referencia *Pharmacology of anthelmintic resistance in cyathostomes will it occur with the ivermectina y milbemycina*, sostiene que la resistencia a los Antihelmínticos se ha convertido en un problema en varios animales domésticos. En el caballo, la resistencia en cyathostomas de todos los tratamientos disponibles a excepción de la avermectina y milbemycina significa que estos fármacos constituyen la piedra angular del control. Ivermectina ha estado disponible durante varios años; los compuestos moxidectina es más reciente. Aunque no sabemos con certeza, de moxidectina aspectos tales como la persistencia de su acción y su eficacia contra la mucosa de las etapas de cyathostomas, puede aumentar la tasa de desarrollo de la

resistencia. Por otro lado, la presión de selección se vería reducido si la persistencia de moxidectina le permite ser utilizado con menos frecuencia en el campo. Recomienda que reducido el uso de antihelmínticos y la vigilancia del período de reaparición de huevo son herramientas útiles en la gestión de la resistencia.

Se realizó un estudio para evaluar y comparar la excreción fecal de moxidectina y la ivermectina en caballos después de la administración oral de preparados comercialmente disponibles. Diez adultos clínicamente sanos caballos, con un peso de 390-446 kg de peso corporal (pc), fueron asignados a dos grupos experimentales. Grupo I fue tratado con un gel oral de formulación de moxidectina en el fabricante de la dosis terapéutica recomendada de 0,4 mg / kg de peso corporal Grupo II fue tratado con una pasta de formulación oral de la ivermectina a la dosis recomendada de 0,2 mg / kg de peso corporal Muestras fecales se recogieron en diferentes momentos entre el 1 y 75 días post-tratamiento. Después de la extracción de drogas fecal y derivatization, las muestras fueron analizadas por cromatografía líquida de alta eficacia mediante detección por fluorescencia y análisis cinético computarizado. Para ambos fármacos el máximo nivel de concentración se alcanzó a 2,5 días después de la administración:-

La ivermectina en los grupos de tratamiento, sigue siendo las concentraciones fecales por encima del nivel detectable durante 40 días (0.6 ± 0.3 ng / g), mientras que el grupo de tratamiento moxidectina se mantuvo por encima del nivel detectable de 75 días (4.3 ± 2.8 ng / g). Ivermectina presentan una tasa de eliminación más rápida de moxidectina, alcanzando el 90% del total de la droga se excreta en las heces en cuatro días post-tratamiento, mientras que moxidectina alcanzado niveles similares en ocho días post-tratamiento. No se observaron diferencias significativas para los valores máximos de concentración fecal (C (max)) y el tiempo de C (max) (T (max)) entre ambos grupos de caballos, demostrando patrones similares de transferencia de drogas de plasma para el tracto gastrointestinal. Los valores de la zona en virtud de la concentración fecal tiempo se curva ligeramente mayor en el grupo de tratamiento moxidectina (7104 ± 2277 ng.day / g), pero no fueron significativamente diferentes de los obtenidos en el grupo de tratamiento con ivermectina (5642 ± 1122 ng.day / g).

Los resultados demuestran que, si bien un 100% más alto nivel de dosis de moxidectina fue utilizado, el logro de mayores niveles de concentración plasmática y la excreción más prolongada y la secreción intestinal de la ivermectina, la concentración en las heces sólo representaba $44,3 \pm 18,0\%$ del total de los padres de drogas administradas en comparación a $74,3 \pm 20,2\%$ para la ivermectina. Esto sugiere un mayor grado de metabolización de moxidectina en el caballo.

Meier A, y Hertzberg H. del Instituto de Parasitología de la Universidad de Zürich. en el 2005, Reportan a los Pequeños strongyles (cyathostomas) resistentes contra los antihelmínticos y que se han convertido en un problema importante en la medicina equina en los últimos años. En muchos países europeos cyathostomas benzimidazol resistentes se han generalizado y ahora están presentes en más del 50% de la población equina investigado. En contraste, la resistencia contra la ivermectina no ha sido reportada a pesar de su uso generalizado en los últimos años. Recomendando la optimización de la frecuencia de los tratamientos basados en el seguimiento cuantitativo fecal es de gran importancia para preservar la eficacia antihelmíntica restantes. Schweiz Arch Tierheilkd. 2005. Sep; 147(9):381-8.

Meier A, et al., 2005. del Instituto de Parasitología de la Universidad de Zürich. en el 2005, reportan la aparición de resistencia a antihelmínticos en Suiza Strongylus se investigó en 440 caballos en 90 explotaciones agrícolas en Suiza. La resistencia A los benzimidazoles (BZ)- estuvo presente en 40 de 82 explotaciones (49%). Al pirantel está por encima de 96% en 14 de 15 explotaciones. En el resto de la granja de la eficacia era sólo del 80%. La eficacia a la Ivermectina se investigó en 5 de explotaciones agrícolas y la eficacia se registró en un 98-100%. Cultivos fecales después del tratamiento puso de manifiesto casi exclusivamente larvas de la familia Cyathostominae. Los datos sobre las prácticas de gestión, la higiene y los pastos de uso antihelmíntico fueron obtenidos con un cuestionario. los caballos eran tratados en promedio 3,5 veces por año. Sólo el uso de BZ había una correlación significativa con la presencia de resistencia-BZ ($P < 0,01$). Las Recomendaciones para el control de los Strongylus deben incluir medidas que reduzcan al mínimo el

riesgo de desarrollo de resistencia eficaz contra el resto de antihelmínticos. Schweiz Arch Tierheilkd. 2005 Sep; 147 (9):389-96.

Traversa D, et al., 2007., reporta un estudio, con 276 caballos criados en 16 fincas ubicadas en el centro y el sur de Italia que fueron investigados por la presencia de cyathostomes resistentes a los fármacos con la prueba de Reducción del conteo de huevos en heces (FECRT). Dieciséis de 20 animales fueron seleccionados en cada granja y asignados al azar a uno de los cuatro por igual del tamaño de los grupos de tratamiento. Grupos fueron tratados con fenbendazol, pamoato de pirantel /, o ivermectina moxidectina. Resistencia a fenbendazol fue declarada en seis explotaciones agrícolas (37,5%) y dos sospechosos en las granjas (12,5%), FECR con valores que van desde 41% a 88,3%. Resistencia a pirantel se encontró en dos fincas (12,5%) y se sospecha en un caso (6,2%), con FECR valores que van desde 43% a 85,4%. Lactonas macrocíclicas sigue siendo eficaz en todas las explotaciones. Sólo cyathostome tercera fase larvas (L3) se encontraron en las culturas fecal después del tratamiento. En esta nota se informa el primer gran estudio realizado en Italia y la Aparición de resistencia equina antihelmíntico cyathostome poblaciones en el centro y el sur de Italia. por resistencia a antihelmínticos en cyathostomes equina. Los resultados indican que múltiples resistentes a los fármacos equina cyathostomes están presentes en las regiones central y meridional de Italia. Estos datos requieren una geográfica y numéricamente más amplia investigación de las granjas de caballos en todas las regiones y para el desarrollo y la aplicación-entre los veterinarios, los propietarios y gestores de un plan para reducir la expansión de estas poblaciones antihelmínticas resistentes y el control de estos importantes parásitos. Prev Med Vet. 2007 Dic 14; 82 (3-4) :314-20

Kaplan RM, et al., en el 2004. del Departamento de Enfermedades Infecciosas de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad de Georgia, Athens, GA 30602, EE.UU.. Determino la prevalencia de cyathostomas resistentes a antihelmíntico en caballo en las explotaciones agropecuarias , en 786 caballos en 44 granjas y establos en Georgia, Carolina del Sur, Florida, Kentucky y Louisiana. La cuenta fecal de reducción de huevos (FEC), se aplico en 44 grandes granjas y establos. Los Caballos en cada granja fueron tratados con una formulación oral de pasta de fenbendazol, Oxibendazol, pamoato de pirantel /, o ivermectina en dosis recomendada etiqueta. Un modelo mixto lineal fue instalado en el porcentaje de

reducción en la FEC, la contabilidad de las diferencias entre las explotaciones, los Estados, las edades, los tratamientos, y el tratamiento por interacciones de estado.

Mediante el uso de una medida conservadora de la resistencia (<80% de reducción), el porcentaje de explotaciones con antihelmíntico resistentes a cyathostomes fue 97,7%, 0%, 53,5% y 40,5% para fenbendazol, la ivermectina, Oxibendazol, y pamoato de pirantel /, respectivamente. La media de porcentajes de reducción en el FEC para todas las granjas fueron 24,8%, 99,9%, 73,8% y 78,6% para fenbendazol, la ivermectina, Oxibendazol, y pamoato de pirantel /, respectivamente. entre los estados para cada tratamiento y casos, no hubo diferencias significativas en los resultados entre los Estados.

Se llega a la conclusión que la prevalencia de resistencia encontrados en este estudio fue superior a la que se informó anteriormente, lo que sugiere que la resistencia a antihelmínticos en cyathostomes equina se está convirtiendo en un problema importante. Además, los datos de estos 5 estados del sur, que son geográficamente y Fisiográficamente distintos, fueron notablemente similares. Esto sugiere que la resistencia a los medicamentos en cyathostomes es altamente prevalente en todo el sur de los Estados Unidos y probablemente el país.

J Am Vet Med Assoc. 2004 Sep 15; 225 (6) :903-10.

Kaplan RM. En el 2002. Del Departamento Médico de Microbiología y Parasitología de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad de Georgia, Atenas 30602, EE.UU. en su artículo resistencia antihelmíntica en nemátodos de los equinos, comenta que las estrategias de tratamiento antihelmíntico originalmente diseñado para el control de *Strongylus vulgaris* en caballos fueron un gran éxito en la reducción de la morbilidad y la mortalidad por enfermedad parasitaria. Lamentablemente, esta estrategia ha resultado inadvertidamente en la selección de los resistentes a los medicamentos cyathostomes (Cyathostominea), que ahora se consideran los principales agentes patógenos parasitarias de los caballos. Resistencia en el cyathostomes benzimidazol a las drogas es altamente prevalente en todo el mundo, y la resistencia a pirantel parece ser cada vez más común. Sin embargo, todavía no hay informes de la resistencia a la ivermectina en los

nematodos parásitos de los caballos a pesar de 20 años de uso. Se desconoce por qué la resistencia a la ivermectina no ha surgido todavía, pero teniendo en cuenta que la ivermectina es el más comúnmente utilizado antihelmíntico en la mayoría de los caballos parasitólogos de acuerdo en que la resistencia es inevitable. La materia fecal de huevos de reducción de contar con la prueba se considera el estándar de oro para el diagnóstico clínico de resistencia a antihelmínticos en los caballos, pero el diagnóstico se complica por la falta de una norma aceptada para la realización de esta prueba o para el análisis y la interpretación de los datos.

Actualmente hay muy pocos datos disponibles sobre los mecanismos moleculares de resistencia a antihelmínticos en cyathostomes; beta-tubulina de genes es el único antihelmíntico de resistencia asociados gen que ha sido clonado. La cada vez más alta prevalencia de antihelmíntico resistentes cyathostomas debe tenerse en cuenta a la hora de diseñar los programas de control de gusano para caballos. Estrategias para desacelerar aún más la selección para la resistencia a los medicamentos antihelmínticos eficaces deben aplicarse siempre que sea posible. Teniendo en cuenta la naturaleza de la industria equina en los caballos que pastan a menudo comparten los pastizales con caballos de diversos lugares, la transmisión y dispersión generalizada de parásitos resistentes es prácticamente garantizada.

Concluye que un enfoque proactivo a este problema centrado en la comprensión de las bases moleculares de resistencia a antihelmínticos en cyathostomes es necesario si hemos de esperar que el control químico de nemátodos en los caballos para seguir siendo un elemento viable de control de parásitos en el futuro.

Vet. Res. 2002 Sep-oct.; 33 (5):491-507.

Lind EO, Uggla A, Waller P, J. Höglund del Departamento de Parasitología (SWEPAR), Universidad Sueca de Ciencias Agrícolas y del Instituto Nacional de Veterinaria en Suecia. En el 2005 hicieron un estudio de una prueba de Desarrollo larval para la detección de la resistencia a antihelmínticos en cyathostomas suecos de los caballos. El objetivo de este estudio era investigar una prueba ideal de desarrollo larvario (LDA) para la determinación de la resistencia a antihelmínticos en cyathostomas nemátodos del caballo. Además, la comparación de los resultados

entre regiones geográficas, los tipos de establecimiento, caballo, y el uso de antihelmínticos en Suecia, se estableció. Setenta ganaderías de caballos de diferentes partes de Suecia fueron incluidas en la muestra, y los huevos *Strongylus* de las heces de 54 de estos fueron investigados por un LDA (Drench Rite). Los siguientes antihelmínticos fueron probados: tiabendazol (TBZ), el levamisol (Lev), la ivermectina monosacárido (GIV-MS), la ivermectina aglycone (GIV-AG) y pirantel (PYR). Los valores LC50 de TBZ y LEV fueron en general inferiores a las previamente reportadas en otros estudios sobre LDA caballo nematodos.

Esto podría estar relacionado con el frecuente uso de estos compuestos durante los últimos 20 años en Suecia. En este estudio, hubo una gran variación dentro y entre las placas de ensayo que no podía explicarse. Sigue siendo el LC50 valores difieren significativamente entre las regiones para todos los antihelmínticos, a excepción de pirantel. La mayor LC50s se observaron parásitos en las poblaciones del sur de Suecia. No hubo diferencias significativas entre las escuelas de equitación y clavos. Las limitaciones de esta técnica existen, a saber, la falta de corte para los valores sensibles y resistentes a las poblaciones y los problemas de interpretación relacionados con la multi-especies de las infecciones. Aunque hay ventajas con LDA, como la posibilidad de probar varios compuestos simultáneamente sin interferir en los programas de eliminación de parásitos en las explotaciones agrícolas, se llegó a la conclusión de que la LDA no es actualmente una alternativa fiable a la prueba de cuenta de reducción de huevos.(FECRT). *Vet Parasitol.* 2005 Mar 31;128(3-4):261-9

MANEJO ESTRATÉGICO DEL PARASITISMO

Consideraciones para la preparación de un programa de control de parásitos en los caballos.

Las metas de un programa estratégico de control de parásitos incluyen lo siguiente:

- Minimizar las enfermedades parasitarias.
- Minimizar la contaminación de los pastos por larvas infectivas.
- Desarrollo de relativa tolerancia a los parásitos.
- Prevención del desarrollo de resistencia a los antihelmínticos.

Uno debe comprender completamente los principios descritos en la sección de epidemiología y resistencia de este manual para implementar con éxito un programa para el control estratégico del parasitismo. Debido a que dos fincas no son idénticas, un programa estratégico específico es mejor cuando está diseñado para cada finca por separado. Sin embargo existen conceptos generales aplicables al diseño de un programa de control parasitario estratégico para cada tipo de operación.

PASTOREO ESTACIONAL.

Para lograr las metas citadas antes, el momento estratégico para usar un antihelmíntico es antes de que se inicie la producción de huevos, el procedimiento interrumpe el ciclo de vida de los parásitos en un momento vital antes de que los pastos se contaminen. En la primavera, conforme los caballos estabulados son liberados a los pastos, gran número de larvas que soportan el invierno pueden estar presentes en los pastos donde se pastoreo el año previo, estas larvas sobrevivientes iniciarán la infección anual. Además, aquellos caballos que pastorean anualmente experimentarán un alza dramática en la carga de estrongilos pequeños en el intestino y la eliminación de huevos al inicio de primavera, debido a la emergencia de grupos sucesivos de larvas de cyatostomas enquistadas ingeridas el invierno previo.

Las yeguas de parto experimentan típicamente un incremento post parto, (IPP), en el conteo de huevos durante el cual, ellas eliminan gran número de huevos de parásitos y contaminan fuertemente los pastos, el tiempo debe considerar la actividad persistente del producto usado, por ejemplo:

Cuando los animales son movidos a pastos contaminados, Cuando los animales nuevos infectados son puestos a los pastos sin haber sido tratados primero. Cuando la estación de pastoreo es muy prolongada son necesarios tratamientos adicionales para eliminar el crecimiento menor del número de parásitos que sobrevivieron al tratamiento o que vienen de animales tratados o subdosificados. Cuando los animales son expuestos a parásitos únicos tales como ascarides y larvas, los que tienen cargas máximas en los caballos durante las condiciones

climáticas severas. Nuevamente, el momento para el tratamiento depende de la ocurrencia y grado de reinfeción en los pastos contaminados durante el pastoreo y las características del tratamiento usado, particularmente su eficiencia contra las larvas enquistadas o inhibidas y su persistencia en la prevención de la reinfeción.

El antihelmíntico seleccionado para ser usado en un programa estratégico debe ser rotado ocasionalmente por una droga perteneciente a una clase química completamente diferente. Este procedimiento minimiza el desarrollo de resistencia y es especialmente efectivo en prevenir el desarrollo de parásitos que so resistentes a varios productos dentro de la misma química. *Kaplan R.M 2002.*

CONCLUSIONES.

Se concluye que la resistencia parasitaria en especies de *Ciatostomas de los equinos* en especial a la ivermectina está en pleno desarrollo en diversas partes del mundo, de acuerdo a lo señalado en el presente trabajo.



REFERENCIAS.

- [1] Anziani O.S., Zimmermann G., Guglielmo A.A., Vazquez R., Suarez V., Ivermectin resistance in *Cooperia pectinata* in cattle in Argentina, *Vet. Rec.* 149 (2001) 58-59.
- [2] Barger I.A., Steel J.W., Rodden B.R., Effects of a controlled-Release Albendazole Capsule on parasitism and Production from Grazing Merino wewes and Lambs, *Aust. Vet. J.* 70 (1993) 41-48.
- Barriga, O.O. y Marambio, C. 2003. Tendencias estacionales en la producción de huevos de estróngilos en caballos. Enviado para publicación en *Arch. Med. Vet.*
- [3] Barnes E.H., Dobson R.J., Population-dynamics of *Trichostrongylus colubriformis* in sheep –computer-model to simulate grazing systems and the evolution of anthelmintic resistance, *Int. J. Parasitol.* 20 (1990) 823-831.
- [4] Barnes E.H., Dobson R.J., Barger I.A., Wormcontrol and anthelmintic resistance – adventures with a model, *Parasitol. Today* 11 (1995) 56-63.
- [5] Bauer C., Merkt J., Janke-Grimm G., Burger H., Prevalence and control of benzimidazole-resistant small strongyles on German thoroughbred studs, *Vet. Parasitol.* 21 (1986) 189-203.
- [6] Beech R.N., Prichard R.K., Scott M.E., Genetic variability of the beta-tubulin genes in benzimidazole-susceptible and -resistant strains of *Haemonchus contortus*, *Genetics* 138 (1994) 103-110.
- [7] Blouin M.S., Yowell C.A., Courtney C.H., Dame J.B., Host movement and the genetic structure of populations of parasitic nematodes, *Genetics* 141 (1995) 1007-1014.
- [8] Bucknell D.G., Gasser R.B., Beveridge I., The prevalence and epidemiology of gastrointestinal parasites of horses in Victoria, Australia, *Int. J. Parasitol.* 25 (1995) 711-724.
- [9] Burger H.J., Bauer C., Efficacy of four anthelmintics against benzimidazole-resistant cyathostomes of horses, *Vet. Rec.* 120 (1987) 293-296.
- [10] Campbell W.C. (Ed.), Ivermectin and Abamectin, Springer, New York, 1989.
- [11] Chapman M., French D., Klei T., Intestinal helminths of ponies; a comparison of species prevalent in Louisiana pre- and post-ivermectin, in: *Proceedings 44th Annual Mtg. Am. Assoc. Veterinary Parasitologists*, New Orleans, Louisiana, July 10-13, 1999, pp. 74.
- [12] Chapman M.R., French D.D., Monahan C.M., Klei T.R., Identification and characterization of a pyrantel pamoate resistant cyathostome population, *Vet. Parasitol.* 66 (1996) 205-212.

- [13] Chilton N.B., Hoste H., Hung G.C., Beveridge I., Gasser R.B., The 5.8S rDNA sequences of 18 species of bursate nematodes (order Strongylida): Comparison with rhabditid and tylenchid nematodes, *Int. J. Parasitol.* 27 (1997) 119-124.
- [14] Coles G.C., Roush R.T., Slowing the spread of anthelmintic resistant nematodes of sheep and goats in the United Kingdom, *Vet. Rec.* 130 (1992) 505-510.
- [15] Coles G., Bauer C., Borgsteede F., Geerts S., Klei T., Taylor M., Waller P., 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 (1992) 35-44.
- [16] Coles G.C., Stafford K.A., MacKay P.H., Ivermectin-resistant *Cooperia* species from calves on a farm in Somerset [letter], *Vet. Rec.* 142 (1998) 255-256.
- [17] Coles G.C., Brown S.N., Trembath C.M., Pyrantel-resistant large strongyles in racehorses, *Vet. Rec.* 145 (1999) 408-408.
- [18] Cornwell R.L., Jones R.M., Critical tests in horse with anthelmintic pyrantel tartrate, *Vet. Rec.* 82 (1968) 483-484.
- [19] Craven J., Bjorn H., Henriksen S.A., Nansen P., Larsen M., Lendal S., Survey of anthelmintic resistance on Danish horse farms, using 5 different methods of calculating faecal egg count reduction, *Equine Vet. J.* 30 (1998) 289-293.
- [20] Craven J., Bjorn H., Barnes E.H., Henriksen S.A., Nansen P., A comparison of in vitro tests and a faecal egg count reduction test in detecting anthelmintic resistance in horse strongyles, *Vet. Parasitol.* 85 (1999) 49-59.
- [21] Dargatz D.A., Traub-Dargatz J.L., Sangster N.C., Antimicrobial and anthelmintic resistance, *Vet. Clin. N. Am.-Equine Pract.* 16 (2000) 515-536.
- [22] Dent J.A., Smith M.M., Vassilatis D.K., Avery L., The genetics of ivermectin resistance in *Caenorhabditis elegans*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97 (2000) 2674-2679.
- [23] Dipietro J.A., Daily anthelmintic therapy in horses, *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.* 14 (1992) 651-654.
- [24] Dobson R.J., LeJambre L., Gill J.H., Management of anthelmintic resistance: inheritance of resistance and selection with persistent drugs [published erratum appears in *Int. J. Parasitol.* 27 (1997) 141], *Int. J. Parasitol.* 26 (1996) 993-1000. 504 R.M. Kaplan
- [25] Dorny P., Meijer I., Smets K., Vercruyssen J., A survey of anthelmintic resistance on Belgian horse farms, *Vlaams Diergeneesk. Tijdschr.* 69 (2000) 334-337.
- [26] Dorris M., De Ley P., Blaxter M.L., Molecular analysis of nematode diversity and the evolution of parasitism, *Parasitol. Today* 15 (1999) 188-193.

- [30] Drudge J.H., Lyons E.T., Methods in the evaluation of antiparasitic drugs in the horse, *Am. J. Vet. Res.* 38 (1977) 1581-1586.
- [31] Drudge J.H., Lyons E.T., Large strongyles. Recent advances, *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 2 (1986) 263-280.
- [32] Drudge J.H., Lyons E.T., Swerczek T.W., Tolliver S.C., Cambendazole for strongyle control in a pony band: selection of a drug-resistant population of small strongyles and teratologic implications, *Am. J. Vet. Res.* 44 (1983) 110-114.
- [33] Drudge J.H., Lyons E.T., Tolliver S.C., Swerczek T.W., Use of oxibendazole for control of cambendazole-resistant small strongyles in a band of ponies: a six-year study, *Am. J. Vet. Res.* 46 (1985) 2507-2511.
- [34] Drudge J.H., Lyons E.T., Tolliver S.C., Fallon E.H., Phenothiazine in the origin of benzimidazole resistance in population-B equine strongyles, *Vet. Parasitol.* 35 (1990) 117-130.
- [35] Durette-Desset M.C., Beveridge I., Spratt D.M., The origins and evolutionary expansion of the Strongylida (Nematoda), *Int. J. Parasitol.* 24 (1994) 1139-1165.
- [36] Elard L., Comes A.M., Humbert J.F., Sequences of beta-tubulin cDNA from benzimidazole-susceptible and -resistant strains of *Teladorsagia circumcincta*, a nematode parasite of small ruminants, *Mol. Biochem. Parasitol.* 79 (1996) 249-253.
- FAO (2003). Resistencia a los antiparasitarios. Estado actual con énfasis en América Latina. Boletín 157. Roma.
- [37] Fiel C.A., Saumell C.A., Steffan P.E., Rodríguez E.M., Resistance of *Cooperia* to ivermectin treatments in grazing cattle of the Humid Pampa, Argentina, *Vet. Parasitol.* 97 (2001) 211-217.
- Fiel C, C Saumel, P Estefan, E Rodríguez, G Salaberry. 2000. Resistencia de los nematodos Trichostrongylideos -*Cooperia* y *Trichostrongylus*- a tratamientos con avermectinas en bovinos de la Pampa Húmeda, Argentina. *Rev Med Vet* 81, 310-315.
- [38] Fisher M.A., Jacobs D.E., Grimshaw W.T., Gibbons L.M., Prevalence of benzimidazole-resistance in equine cyathostome populations in south east England, *Vet. Rec.* 130 (1992) 315-318.
- [39] French D.D., Klei T.R., Benzimidazole resistant strongyle infections: A review of significance, occurrence, diagnosis and control. Proceeds, in: 29th Annual Mtg of the Am. Assoc. Equine Practitioners, Las Vegas, Nevada, Dec. 4-8, 1983, pp. 313-317.

- [42] Geary T.G., Sangster N.C., Thompson D.P., *Frontiers in anthelmintic pharmacology*, *Vet. Parasitol.* 84 (1999) 275-295.
- [43] Gibson T.E., Some experiences with small daily doses of phenothiazine as a means of control of strongylid worms in the horse, *Vet. Rec.* 72 (1960) 37-41.
- [44] Hennessy D.R., *Physiology, pharmacology and parasitology*, *Int. J. Parasitol.* 27 (1997) 145-152.
- [45] Hennessy D.R., *Modifying the formulation or delivery mechanism to increase the activity of anthelmintic compounds*, *Vet. Parasitol.* 72 (1997) 367-382.
- [46] Herd R.P., *Equine parasite control – problems associated with intensive anthelmintic therapy*, *Equine Vet. Educ.* 2 (1990) 41-47.
- [47] Herd R.P., Coles G.C., *Slowing the spread of anthelmintic resistant nematodes of horses in the United Kingdom*, *Vet. Rec.* 136 (1995) 481-485.
- [48] Herd R.P., Gabel A.A., *Reduced efficacy of anthelmintics in young compared with adult horses*, *Equine Vet. J.* 22 (1990) 164-169.
- [49] Herd R.P., Majewski G.A., *Comparison of daily and monthly pyrantel treatment in yearling thoroughbreds and the protective effect of strategic medication of mares on their foals*, *Vet. Parasitol.* 55 (1994) 93-104.
- [50] Herd R.P., Miller T.B., Gabel A.A., *A field evaluation of pro-benzimidazole, benzimidazole, and non-benzimidazole anthelmintics in horses*, *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 179 (1981) 686-691.
- [51] Ihler C.F., *A field survey on anthelmintic resistance in equine small strongyles in Norway*, *Acta Vet. Scand.* 36 (1995) 135-143.
- [52] Kaplan R.M., Goodman D., Tolliver S.C., Lyons E.T., *Characterization of two B-tubulin genes from *Cylicocyclus nassatus* (Cyathostominae) that correspond to the *Haemonchus contortus* isotype-1 and isotype-2 B-tubulin genes*, in: *Proceedings 44th Annual Mtg Am. Assoc. Veterinary Parasitologists*, New Orleans, LA, July 10-13, 1999, p. 81.
- [53] Kaplan R.M., Tolliver S.C., Lyons E.T., Chapman M.R., Klei T.R., *Characterization of Anthelmintic resistance in nematodes of horses 505 B-tubulin genes from cyathostome populations with differing sensitivities to benzimidazole anthelmintics*, in: *Proceedings of 45th Annual Mtg Am. Assoc. Veterinary Parasitologists*, Salt Lake City, Utah, July 22-25, 2000, p. 82.
- Kaplan RM, Klei TR, Lyons ET, Lester G, Courtney CH, French DD, Tolliver SC, Vidyashankar AN, Zhao Y. *Prevalence of anthelmintic resistant cyathostomes on horse farms*. *J Am Vet Med Assoc.* 2004 Sep 15;225(6):903-10.

- Kaplan RM. Anthelmintic resistance in nematodes of horses. *Vet Res.* 2002 Sep-Oct; 33(5):491-507
- [54] Klei T.R., Chapman M.R., Immunity in equine cyathostome infections, *Vet. Parasitol.* 85 (1999) 123-126.
- [55] Klei T.R., Rehbein S., Visser M., Langholff W.K., Chapman M.R., French D.D., Hanson P., Re-evaluation of ivermectin efficacy against equine gastrointestinal parasites, *Vet. Parasitol.* 98 (2001) 315-320.
- [56] Kwa M.S., Kooyman F.N., Boersema J.H., Roos M.H., Effect of selection for benzimidazole resistance in *Haemonchus contortus* on beta-tubulin isotype 1 and isotype 2 genes, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 191 (1993) 413-419.
- [57] Kwa M.S., Veenstra J.G., Roos M.H., Benzimidazole resistance in *Haemonchus contortus* is correlated with a conserved mutation at amino acid 200 in beta-tubulin isotype 1, *Mol. Biochem. Parasitol.* 63 (1994) 299-303.
- [58] Kwa M.S., Veenstra J.G., Van Dijk M., Roos M.H., Beta-tubulin genes from the parasitic nematode *Haemonchus contortus* modulate drug resistance in *Caenorhabditis elegans*, *J. Mol. Biol.* 246 (1995) 500-510.
- [59] Lacey E., Gill J.H., Biochemistry of benzimidazole resistance, *Acta Trop.* 56 (1994) 245-262.
- [60] Le Jambre L.F., Gill J.H., Lenane I.J., Lacey E., Characterisation of an avermectin resistant strain of Australian *Haemonchus contortus*, *Int. J. Parasitol.* 25 (1995) 691-698.
- [61] Lendal S., Larsen M.M., Bjorn H., Craven J., Chriel M., Olsen S.N., A questionnaire survey on nematode control practices on horse farms in Denmark and the existence of risk factors for the development of anthelmintic resistance, *Vet. Parasitol.* 78 (1998) 49-63.
- [62] Lichtenfels J.R., Kharchenko V.A., Krecek R.C., Gibbons L.M., An annotated checklist by genus and species of 93 species level names for 51 recognized species of small strongyles (Nematoda: Strongyloidea: Cyathostominae) of horses, asses and zebras of the world, *Vet. Parasitol.* 79 (1998) 65-79.
- Lind EO, Uggla A, Waller P, Höglund J. 2005. Larval development assay for detection of anthelmintic resistance in cyathostomins of Swedish horses. *Vet Parasitol.* 2005 Mar 31;128(3-4):261-9
- [63] Lloyd S., Soulsby L., Is anthelmintic resistance inevitable: back to basics?, *Equine Vet. J.* 30 (1998) 280-283.

- [64] Lloyd S., Smith J., Connan R.M., Hatcher M.A., Hedges T.R., Humphrey D.J., Jones A.C., Parasite control methods used by horse owners: factors predisposing to the development of anthelmintic resistance in nematodes, *Vet. Rec.* 146 (2000) 487-492.
- [65] Love S., Murphy D., Mellor D., Pathogenicity of cyathostome infection, *Vet. Parasitol.* 85 (1999) 113-122.
- [66] Lubega G.W., Klein R.D., Geary T.G., Prichard R.K., Haemonchus contortus: the role of two beta-tubulin gene subfamilies in the resistance to benzimidazole anthelmintics, *Biochem. Pharmacol.* 47 (1994) 1705-1715.
- [67] Lyons E.T., Drudge J.H., Tolliver S.C., Critical tests of 3 salts of pyrantel against internal parasites of horse, *Am. J. Vet. Res.* 35 (1974) 1515-1522.
- [68] Lyons E., Tolliver S., Drudge J., Stamper S., Swerczek T., Granstrom D., A study (1977- 1992) of population dynamics of endoparasites featuring benzimidazole-resistant small strongyles (population S) in Shetland ponies, *Vet. Parasitol.* 66 (1996) 75-86.
- [69] Lyons E., Tolliver S., Drudge J., Historical perspective of cyathostomes: prevalence, treatment and control programs, *Vet. Parasitol.* 85 (1999) 97-112.
- [70] Lyons E.T., Drudge J.H., Tolliver S.C., Larval cyathostomiasis, *Vet. Clin. N. Am.-Equine Pract.* 16 (2000) 501-513.
- [71] Lyons E.T., Tolliver S.C., Drudge J.H., Collins S.S., Swerczek T.W., Continuance of studies on Population S benzimidazole-resistant small strongyles in a Shetland pony herd in Kentucky: effect of pyrantel pamoate (1992-1999), *Vet. Parasitol.* 94 (2001) 247-256.
- Meier A, Hertzberg H. Equine strongyles. I. Development of anthelmintic resistance *Schweiz Arch Tierheilkd.* 2005. Sep; 147(9):381-8.
- Meier A, Hertzberg H. [Equine strongyles II. Occurrence of anthelmintic resistance in Switzerland *Schweiz Arch Tierheilkd.* 2005 Sep; 147(9):389-96.
- [72] Monahan C.M., Chapman M.R., Taylor H.W., French D.D., Klei T.R., Foals raised on pasture with or without daily pyrantel tartrate feed additive: comparison of parasite burdens and host responses following experimental challenge with large and small strongyle larvae, *Vet. Parasitol.* 73 (1997) 277-289.
- [73] NAHMS, Equine '98, Part I: Baseline reference of 1998 equine health and management, National Animal Health Monitoring System, USDA: APHIS: VS, 1998, Fort Collins.

- [74] Ogbourne C.P., The prevalence, relative abundance and site distribution of nematodes of the subfamily Cyathostominae in horses killed in Britain, *J. Helminthol.* 50 (1976) 203-214.
- [75] Pape M., von Samson-Himmelstjerna G., Schnieder T., Characterisation of the beta-tubulin gene of *Cylicocyclus nassatus*, *Int. J. Parasitol.* 29 (1999) 1941-1947.
Pino L., G. Morales, L. Perdomo y E. Aldana. 1988. Epidemiología de nematodos gastrointestinales en zonas áridas de Venezuela. *Turrialba* (1): 13-18
- [76] Pook J., Anthelmintic resistance in cyathostomes of horses. Masters Thesis in Veterinary Clinical Studies, University of Sydney, Sydney, 2001, p. 151.
- [77] Poynter D., Hughes D.L., Phenothiazine and piperazine, an efficient anthelmintic mixture for horses, *Vet. Rec.* 70 (1958) 1183-1188.
- [78] Prichard R.K., Genetic variability following selection of *Haemonchus contortus* with anthelmintics, *Trends Parasitol.* 17 (2001) 445-453.
- [79] Reinemeyer C.R., Rohrbach B.W., A survey of equine parasite control practices in Tennessee, *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 196 (1990) 712-716. 506 R.M. Kaplan
- [80] Reinemeyer C.R., Smith S.A., Gabel A.A., Herd R.P., The prevalence and intensity of internal parasites of horses in the USA, *Vet. Parasitol.* 15 (1984) 75-83.
- [81] Repeta D.L., Birnbaum N., Courtney C.H., Anthelmintic resistance on pleasure horse farms in north central Florida, *Equine Pract.* 15 (1993) 8-12.
- [82] Reuber K., Beelitz P., Gothe R., Anthelmintic resistance of small strongyles of horses in Upper Bavaria, *Tierarztl. Umsch.* 55 (2000) 216-222.
- [83] Rew R.S., Fetterer R.H., Mode of action of antinematodal drugs. in: Campbell W.C., Rew R.S. (Eds.), *Chemotherapy of Parasitic Diseases*, Plenum Publishing Company, New York, 1986, pp. 321-337.
- [84] Roos M.H., The Molecular Nature of Benzimidazole Resistance in Helminths, *Parasitol. Today* 6 (1990) 125-127.
- [85] Samson-Himmelstjerna G.V., Pape M., Schneider T., PCR for the cyathostome betatubulin codon 200 Phe/Tyr mutation, in: 18th International Conference of the World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology, pp. 111, Stressa, Italy, 26-30 August 2001.
- [86] Sangster N.C., Pharmacology of anthelmintic resistance in cyathostomes: will it occur with the avermectin/milbemycins?, *Vet. Parasitol.* 85 (1999) 189-204.
- [87] Silva A.V.M., Costa H.M.A., Santos H.A., Carvalho R.O., Cyathostominae (Nematoda) parasites of *Equus caballus* in some Brazilian states, *Vet. Parasitol.* 86 (1999) 15-21.

- [88] Slocombe J.O.D., Anthelmintic resistance in strongyles of equids. In Equine Infectious Diseases VI, in: Plowright W., Rosedale P.D., Wade J.F. (Eds.) Equine Infectious Diseases – 6th International Conference, Cambridge, UK, July 7–11, 1991, pp. 137-143.
- [89] Slocombe J.O.D., Cote J.F., Small strongyles of horses with cross resistance to benzimidazole anthelmintics and susceptibility to unrelated compounds, *Can. Vet. J.* 18 (1977) 212-217.
- Traversa D, Klei TR, Iorio R, Paoletti B, Lia RP, Otranto D, Sparagano OA, Giangaspero A. Occurrence of anthelmintic resistant equine cyathostome populations in central and southern Italy *Prev Vet Med.* 2007 Dec 14;82(3-4):314-20.
- [90] Tarigo-Martinie J.L., Wyatt A.R., Kaplan R.M., Prevalence and clinical implications of anthelmintic resistance in cyathostomes of horses, *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 218 (2001) 1957-1960.
- [91] Terrill T.H., Kaplan R.M., Larsen M., Samples O.M., Miller J.E., Gelaye S., Anthelmintic resistance on goat farms in Georgia: efficacy of anthelmintics against gastrointestinal nematodes in two selected goat herds, *Vet. Parasitol.* 97 (2001) 261-268.
- [92] Tolliver S.C., Lyons E.T., Drudge J.H., Stamper S., Granstrom D.E., Critical tests of thiabendazole, oxibendazole, and oxfendazole for drug resistance of population-B equine small strongyles (1989 and 1990), *Am. J. Vet. Res.* 54 (1993) 908-913.
- [93] Torbert B.J., Klei T.R., Lichtenfels J.R., Chapman M.R., A survey in Louisiana of intestinal helminths of ponies with little exposure to anthelmintics, *J. Parasitol.* 72 (1986) 926-930.
- [94] Uhlinger C., Johnstone C., Prevalence of benzimidazole-resistant small strongyles in horses in a southeastern Pennsylvania practice, *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 187 (1985) 1362-1366.
- [95] Uhlinger C.A., Effects of three anthelmintic schedules on the incidence of colic in horses, *Equine Vet. J.* 22 (1990) 251-254.
- [96] Uhlinger C.A., Equine small strongyles: epidemiology, pathology, and control, *The Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.* 13 (1991) 863-869.
- [97] Uhlinger C.A., Uses of fecal egg count data in equine practice, *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.* 15 (1993) 742-748.
- [98] Uhlinger C.A., Kristula M., Effects of alternation of drug classes on the development of oxibendazole resistance in a herd of horses, *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 201 (1992) 51-55.
- [99] VanWyk J.A., Refugia – overlooked as perhaps the most potent factor concerning the development of anthelmintic resistance, *Onderstepoort J. Vet. Res.* 68 (2001) 55-67.

- [100] Van Wyk J.A., Stenson M.O., Van der Merwe J.S., Vorster R.J., Viljoen P.G., Anthelmintic resistance in South Africa: Surveys indicate an extremely serious situation in sheep and goat farming, *Onderstepoort J. Vet. Res.* 66 (1999) 273-284.
- [101] Varady M., Konigova A., Corba J., Benzimidazole resistance in equine cyathostomes in Slovakia, *Vet. Parasitol.* 94 (2000) 67-74.
- [102] Vermunt J.J., West D.M., Pomroy W.E., Multiple resistance to ivermectin and oxfendazole in *Cooperia* species of cattle in New Zealand, *Vet. Rec.* 137 (1995) 43-45.
- [103] Vermunt J.J., West D.M., Pomroy W.E., Inefficacy of moxidectin and doramectin against ivermectin-resistant *Cooperia* spp. of cattle in New Zealand, *N. Z. Vet. J.* 44 (1996) 188-193.
- [104] Waller P.J., Anthelmintic resistance, *Vet. Parasitol.* 72 (1997) 391-405.
- [105] Webster J.H., Baird J.D., Gunawan M., Martin I.C., Kelly J.D., Resistance to benzimidazole anthelmintics in equine strongyles. 2. Evidence of side-resistance, and susceptibility of benzimidazole-resistant strongyles to nonbenzimidazole compounds, *Aust. Vet. J.* 57 (1981) 172-181.
- [106] Woods T.F., Lane T.J., Zeng Q.Y., Courtney C.H., Anthelmintic resistance on horse farms in north central Florida, *Equine Pract.* 20 (1998) 14-17. Anthelmintic resistance in nematodes of horses 507