



# SEMINARIO DE ACTUALIZACION "PARASITOSIS GASTROINTESTINALES EN OVINOS Y BOVINOS

**CLUB TACUAREMBÓ**

**19 de Agosto de 2004**

**2da. Edición**



**TABLA DE CONTENIDO**

	Página
- PRESENTACIÓN	
Fabio Montossi .....	1
- MÉTODOS INTEGRADOS DE CONTROL DE PARÁSITOS GASTROINTESTINALES: MANEJO DEL PASTOREO	
Daniel Castells .....	2
- MÉTODOS INTEGRADOS DE CONTROL DE PARÁSITOS GASTROINTESTINALES: RESISTENCIA GENÉTICA DEL OVINO	
Daniel Castells .....	6
- EFECTO DE LA UTILIZACIÓN DE UNA LEGUMINOSA CON TANINOS CONDENSADOS EN EL MANEJO INTEGRADO DE LOS PARÁSITOS GASTROINTESTINALES DE LOS OVINOS EN PASTOREO	
América Mederos, Fabio Montossi, Ignacio de Barbieri y Robin Cuadro .....	11
- RESISTENCIA ANTIHELMÍNTICA EN OVINOS: Antecedentes y situación actual	
Jorge Bonino .....	20
- OPTIMIZACIÓN DE NUEVOS ANTIHELMÍNTICOS EN DESARROLLO: APROXIMACIÓN MOLECULAR	
Pablo Mendina, Jenny Saldaña, Ivana Núñez, Mauricio Silveira, América Mederos, Eduardo Manta y Laura Domínguez.....	32
- PRUEBA DE CAMPO CON UNA DROGA COMBINADA	
América Mederos y Diego Irazoqui.....	36
- TRIMIX. COMBINACIÓN DE DROGAS ANTIHELMÍNTICAS	
Diego Irazoqui .....	40

---

- EFECTO DE LAS PARASITOSIS EN TERNERAS DE REPOSICIÓN  
Carlos Entrocasso ..... 44
  
  - PRINCIPIOS FARMACOLÓGICOS PARA UN ADECUADO USO DE LAS  
DROGAS ANTIPARASITARIAS  
Adrián Luis Lifschitz ..... 52
  
  - MONITOREO SANITARIO DE LAS RECRÍAS VACUNAS  
Alejandro Saravia, Déborah César, Oscar Correa, Diego Irazoqui,  
Martín J. Juan, Pablo Socca ..... 57
  
  - RESISTENCIA ANTIHELMÍNTICA EN VACUNOS EN URUGUAY:  
PRIMERA COMUNICACIÓN  
Juan Salles, Mauricio Rodríguez, Natalia Cardozo, Eduardo Rizzo, Herculano  
Cardozo ..... 65
  
  - ESTADO ACTUAL DE LA RESISTENCIA ANTIHELMÍNTICA (NEMA-  
TODES GASTROINTESTINALES) EN BOVINOS DE LA ARGENTINA  
O.S. Anziani, C.A. Fiel ..... 69
-

## PRESENTACIÓN

La situación de la ganadería del Uruguay está en un proceso de auge, con más mercados abiertos para nuestras carnes a nivel mundial y con la gran expectativa de terminar este año con record histórico en cuando a las divisas generadas por concepto de exportaciones. También se debe destacar el momento favorable de precios para las lanas del Uruguay.

Este contexto positivo, es un momento particularmente propicio para encarar estrategias de incorporación de tecnologías que nos permitan mejorar la competitividad de las Cadenas Cárnica y Textil.

En ese sentido, a nivel del sector primario, existen importantes “fugas” de competitividad, dentro de las que se destacan aquellas ligadas al efecto de las pérdidas producidas por manejo sanitario de ovinos y vacunos. Dentro de aquellas enfermedades de mayor importancia que afectan la productividad de ambas especies, se destacan ampliamente los parásitos gastrointestinales.

Este Seminario de actualización técnica tiene como objetivo presentar la información generada por los Institutos de Investigación y Transferencia de Tecnología que contribuyen con el área de Sanidad Animal y con especial énfasis en el control de los parásitos gastrointestinales. Es importante recordar, que si en este momento de “viento a favor” para la ganadería nacional se presenta este importante cúmulo de información, es porque las Instituciones mantuvieron con mucho esfuerzo sus trabajos de investigación, particularmente durante el período tan desfavorable que sufrió recientemente el sector y por ende toda la sociedad de nuestro país, dada la importancia de aquel para el desarrollo económico y social de la Nación.

Es importante mencionar que la inquietud de realizar este Seminario nace sobre la base de dar respuesta a los “demandantes” de la información tecnológica sobre los temas sanitarios que se tratan en el mismo. En el caso de INIA, cabe resaltar el importante papel que tienen los Grupos de Trabajo y Consejos Asesores Regionales (donde instituciones, productores y técnicos son consultados en el proceso de priorización de los temas a investigar y de transferencia de tecnología) de las diferentes estaciones experimentales ubicadas a lo largo y ancho del País, Este es un buen ejemplo de este proceso tan enriquecedor y tan necesario.

En este marco de dificultades, se rescatan muchos otros aspectos favorables aprendidos durante la crisis mencionada; entre ellos debemos destacar el esfuerzo de las autoridades y equipos técnicos de la Instituciones por coordinar y colaborar con el objetivo de realizar un uso más eficiente y responsable de los recursos que la Sociedad vierte a las mismas. También es de destacar la visión estratégica más amplia y moderna que la tradicional para encarar la búsqueda de respuestas tecnológicas a los problemas sanitarios que debemos enfrentar, donde interesa resaltar: enfoque de Cadena de las propuestas, trabajo multidisciplinario, visión de un control integrado abarcando aspecto productivos y de sustentabilidad de los sistemas, evaluación económica y una importante colaboración entre el sector público y privado.

En nombre de los organizadores de este evento y de aquellas empresas que nos acompañan en la difusión de esta información disponible, nuestro sincero agradecimiento por vuestra participación, con el mejor deseo que la información que se presenta aquí sea de utilidad para mejorar el manejo sanitario de los rodeos y majadas nacionales,



Ing. Agr. PhD. Fabio Montossi  
Jefe del Programa Nacional de Ovinos y Caprinos.

## MÉTODOS INTEGRADOS DE CONTROL DE PARÁSITOS GASTROINTESTINALES: MANEJO DEL PASTOREO.

Daniel Castells Montes<sup>1</sup>

### Introducción

Los sistemas de producción pastoriles de bovinos y ovinos en las áreas tropicales, subtropicales y templadas del mundo, presentan intrínsecamente el desafío de nematodos gastrointestinales.

En general el método de control mas frecuentemente usado ha sido el químico, utilizando diferentes estrategias de dosificación. No obstante, el escenario actual, donde la resistencia antihelmíntica, los residuos y la sustentabilidad, son elementos a tener muy en cuenta, han cambiado el enfoque del control de los nematodos. Es por ello que hoy se habla *de control integrado de parásitos (CIP)*, apuntando a una disminución en la frecuencia del uso de drogas con un uso cada vez más estratégico y a la integración de otras medidas de control.

Por esto, algunas medidas de control ya disponibles para el productor (manejo del pastoreo), pero que permanecían soslayadas, pasan a cobrar actualidad. Paralelamente se han acelerado las investigaciones sobre otras medidas de control, como la selección de animales resistentes, el desarrollo de vacunas (sobretudo moleculares), el control por organismos vivos (hongos nematófagos, bacterias, insectos) y el manejo de la alimentación (proteínas, taninos) entre otros.

El manejo del pastoreo consiste en diseñar estrategias que disminuyan la posibilidad de contacto entre las formas infestantes del parásito y el hospedero.

Posiblemente, el mas antiguo de los sistemas de pastoreo, el nómada, aunque desarrollado por motivos socioculturales, era y es en sí mismo un sistema de control parasitario.

Actualmente los sistemas de pastoreo pueden ser: **alternos**, donde se alternan especies (bovino y ovino) o categorías (adultos y jóvenes) o **rotativos** donde la subdivisión en parcelas determina que se disminuya la permanencia o se aumenten los períodos de descanso.

### Pastoreo alterno

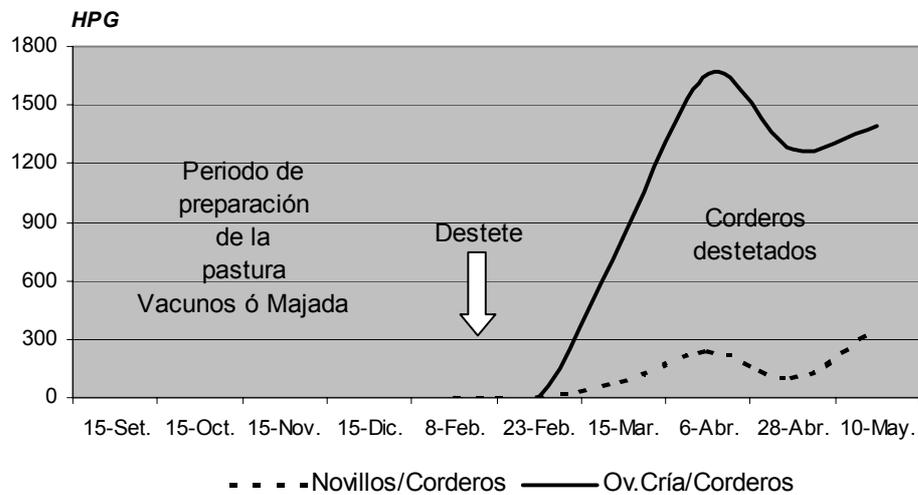
En Uruguay, país de clima templado y sistemas de producción mixtos, ha sido claramente demostrado, los beneficios de obtener pasturas seguras (bajo nivel de contaminación/infestación), para ovinos, mediante el pastoreo alterno previo con bovinos.

El principio de este sistema, está basado en que la tendencia a desarrollar nematodos entre las dos especies de rumiantes es diferente, por lo que en el tiempo en que los bovinos están pastoreando no se esta produciendo contaminación para los ovinos y los niveles de oferta de L3 disminuyen fundamentalmente por la acción de los factores climáticos y el tiempo.

Como esto implica, una priorización del manejo parasitario por sobre el manejo nutritivo se debe orientar a momentos muy puntuales y estratégicos como son el cordero al destete (Gráficas 1 y 2) o la parición de la majada de cría (Gráfica 3).

---

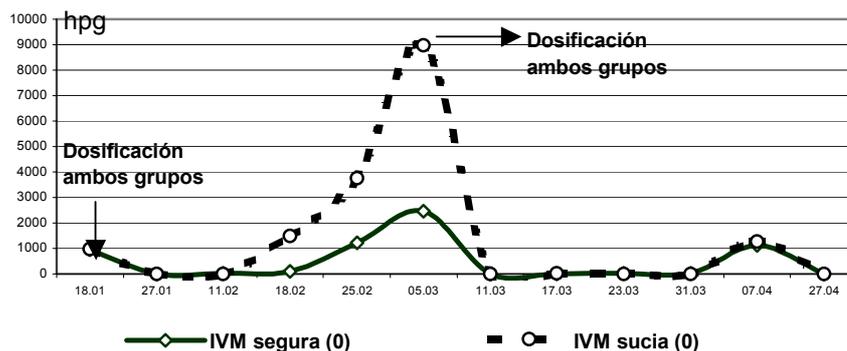
<sup>1</sup> DMV. Dpto. Producción Ovina del Secretariado Uruguayo de la Lana - Rambla Baltasar Brum 3764  
Montevideo. Uruguay.  
E-Mail : [castells@adinet.com.uy](mailto:castells@adinet.com.uy)



**Gráfica 1.-** Evolución de los recuentos de huevos por gramo (hpg media aritmética) de corderos dosificados al destete y luego pastoreando una pastura que ocuparon previamente (entre set. y dic.), novillos u ovejas con cordero al pie (majada). Fuente Castells y Nari 1993.-

En la experiencia de la Gráfica 1, la baja evolución de los niveles de *hpg*, de los corderos destetados sobre pasturas ocupadas en los 3 meses previos al destete por bovinos, está determinando una potenciación de la dosificación del destete (8 de febrero) y una racionalización del control químico ya que los valores no justificaron repetir el tratamiento hasta por lo menos 3 meses luego del destete.

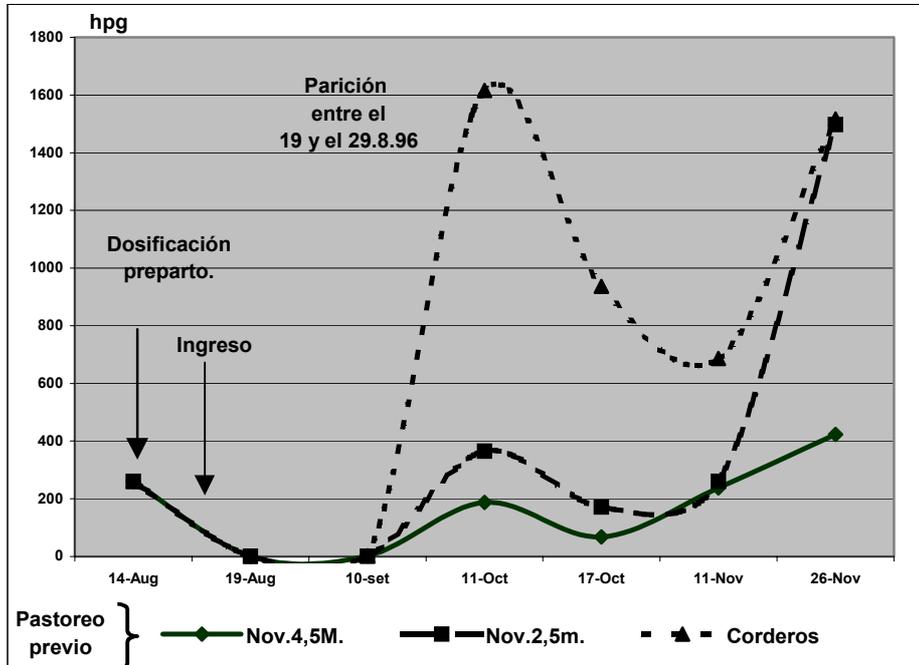
Sin embargo en años epidemiológicamente favorables para los parásitos, los resultados no fueron tan alentadores. Tal cual se observa en otra experiencia (Gráfica 2), a pesar de que las diferencias entre la pastura segura y la sucia son estadísticas y biológicamente significativas, la pastura segura no cambió el momento en que debió incluirse una dosificación táctica (5 de marzo). Inclusive la pastura fue solo segura por un período de 46 días.



**Gráfica 2.** Evolución de los recuentos de hpg en corderos destetados, sobre pasturas seguras (pastoreo previo bovinos) o sucias (pastoreo previo con ovejas de cría). Fuente: Castells et al 1999.-

En la Gráfica 3 se observa la diferente evolución en los recuentos de hpg de ovejas que paren en potreros con diferente historia de pastoreo previo. Si bien en el alza de lactación (7ª semana posparto), se reconoce que intervienen la infección preparto (hipobiosis) y la postparto, en este caso los niveles de

contaminación de la pastura, determinaron que el alza de lactación se produjera en los 3 grupos pero con diferente intensidad.



**Gráfica 3.-** Evolución de los recuentos de huevos por gramo (hpg media geométrica), en ovejas pariendo en potreros con diferente historia de pastoreo previo (novillos 4,5 meses, novillos 2,5 meses y corderos 4,5 meses-Testigo). Fuente, Castells y Nari 1995.-

En países o áreas, donde no se cuenta con otra especie para realizar pastoreos alternos, se han obtenidos buenos resultados a través del pastoreo alternativo previo de categorías resistentes. Sin embargo, en nuestra experiencia (ver Gráfica 1) los capones adultos no proporcionaron pasturas seguras para los corderos destetados.

### Pastoreo rotativo

No parecen existir dudas en que el pastoreo continuo, ofrece todas las posibilidades para que los ciclos parasitarios se desarrollen. Por otro lado, los sistemas de pastoreo rotativo pueden favorecer el control parasitario por 2 mecanismos, el tiempo de permanencia o el tiempo de descanso.

Por un lado tiempos de permanencia cortos (menos de 7 días), determinan que la contaminación de los propios animales no tenga tiempo de reinfestarse, ya que cuando las larvas están disponibles los animales ya abandonaron el potrero. Estos sistemas tienen más éxito en climas tropicales donde se produce una mortalidad importante de L3 hacia la cuarta a sexta semana luego de la contaminación. Sin embargo en climas templados, donde los ciclos son más lentos, parece ser más importante el tiempo de descanso. Así en Uruguay, sistemas de pastoreo con 28 días de permanencia y 90 a 120 días de descanso han mostrado resultados satisfactorios.

Sin embargo cuando las condiciones epidemiológicas son muy favorables a los parásitos, los 28 días pueden ser suficientes para cerrar el ciclo antes de que los animales abandonen la parcela, es por ello

que los resultados a veces son contradictorios. En definitiva la variación climática parece influir mas fuerte que el sistema de pastoreo en si mismo y es esta misma variación climática la que impide elaborar propuestas generales y efectivas.

### **Conclusiones**

- Existe suficiente información acerca de cómo diferentes sistemas de pastoreo, pueden determinar “pasturas seguras” y como ellas benefician desde el punto de vista del control parasitario.
- El mayor beneficio del uso de pasturas seguras está por lado de la potenciación y racionalización del control químico.
- Los sistemas a aplicar dependen de algunas variables, donde la información epidemiológica es básica.
- La mayor limitante está por el lado de poder integrar estas medidas a sistemas reales de producción.

### **Bibliografía**

- Barger, I.A. 1998. The role of the epidemiological knowledge and grazing management for helminth control in small ruminants. *International journal for parasitology* 1998.
- Castells D. y Nari A. 1996.- Sanidad ovina - Alternativas de control. In: Seminario taller de carne ecológica 24-25 de agosto de 1996 Montevideo-Uruguay.-
- Nari A. y Cardozo H. 1987. Nematodos Gastrointestinales. In : Enfermedades de los lanares Bonino; Duran y Mari. Hemisferio Sur Montevideo-Uruguay.
- Waller, P.J. 1998. International approaches to the concept of integrated control of nematode parasites of livestock. *International journal for parasitology* 1998.

---

## MÉTODOS INTEGRADOS DE CONTROL DE PARÁSITOS GASTROINTESTINALES: RESISTENCIA GENÉTICA DEL OVINO

Daniel Castells Montes

### Introducción

El desarrollo de resistencia antihelmíntica, por parte de los nematodos parásitos de ovinos, es un fenómeno ampliamente distribuido en los países ovejeros del hemisferio sur. Existen muchas causas (algunas conocidas y otras no), que pueden explicar este fenómeno, pero uno de ellos es la dependencia exclusiva durante mucho tiempo de una sola medida de control, los antihelmínticos. Ante esto, hoy existe consenso en integrar la mayor cantidad posible de medidas de control. Lamentablemente la investigación, es mas lenta de los que los productores necesitan y muchas de las medidas de control se encuentran en la etapa de investigación y aún no están disponibles para el productor. Es así que se investiga sobre utilización racional de los antihelmínticos, manejo antiparasitario (pasturas seguras), selección de ovinos resistentes (resistencia y resiliencia genética), desarrollo de vacunas (moleculares), control biológico por hongos (*Artrobotris*, *Duddingtonia*) o insectos, pasturas (taninos condensados) y efectos de la nutrición (proteínas). El impacto y las posibilidades de adopción de cada uno de estos métodos es variado, pero están pensados para ser utilizados en forma integrada.

### Antecedentes

Los primeros reportes sobre variación genética del ovino a los nematodos gastrointestinales, se remontan a trabajos de Clunies-Ross en 1932 y de Withlock en 1958. Sin embargo, el tema queda soslayado y pasa mucho tiempo sin que se realicen investigaciones de importancia, hasta que en 1970 Le Jambre y Piper comienzan a profundizar los estudios y desarrollan en Merino Australiano líneas divergentes (resistentes, control y susceptibles). Por otro lado en Nueva Zelanda, en 1979 Baker comienza estudios para el Romney Marsh, que son actualmente continuados por Morris, Bisset y otros. Paralelamente a estos trabajos de genética cuantitativa, otros grupos de investigadores están desarrollando trabajos de genética molecular en la búsqueda de los genes y alelos que determinan la resistencia.

En Uruguay, los estudios comienzan en 1994, con el desarrollo mismo de las Centrales de Prueba de Progenie (CPP). En ellas son evaluados genéticamente los carneros a través de sus progenies, utilizando un protocolo estricto de funcionamiento, de levantamiento de datos y análisis de estos a través de la mejor predicción lineal incesgada (BLUP). Para la raza Corriedale actualmente hay 2 CPP, que están conectadas entre si y entre años por carneros de referencia.

Resistencia, es la habilidad del animal de resistir la infección parasitaria. Esto se logra a través de un fuerte componente inmunológico, disminuyendo el establecimiento de L III infectivas a L IV, reduciendo el pasaje de L IV a adultos, eliminando adultos y disminuyendo el nivel de postura de las hembras. Resiliencia, es la habilidad del animal de mantener niveles productivos aceptables a pesar de la infección parasitaria. Tolerancia, es la habilidad de mantener niveles productivos aceptables, pero sin la intervención del sistema inmunitario.

## **Métodos para determinar la resistencia genética**

La determinación de la resistencia de un animal se puede determinar directamente a través de la genética molecular o indirectamente a través de la genética cuantitativa. La genética molecular apunta sobretodo al estudio del complejo principal (mayor) de histocompatibilidad (MHC), que se encuentra estrechamente vinculado a la respuesta inmune. Si bien existen, fuera del MHC, otros genes que también son responsables de la respuesta a parásitos, la detección de alelos del MHC sería de suma utilidad en la identificación de los animales resistentes.

La genética cuantitativa, se basa en estudiar la respuesta fenotípica del animal y determinar el componente genético de dicha respuesta. Esta se puede determinar a través de la estimación de la carga parasitaria a través del recuento de parásitos o indirectamente a través de recuento de huevos por gramo (HPG), estudio del hematocrito (Ht), titulación de anticuerpos, estudio de los antígenos linfocitarios ovinos (OLA) y recuento de eosinófilos. De todas estas medidas, ha sido el HPG la mas estudiada y aplicada.

Debido a que estos métodos indirectos, deben medirse en animales parasitados, los métodos de infección pueden ser naturales o artificiales a través de la dosificación de niveles determinados de LIII infectivas.

## **Variación genética**

La heredabilidad de esta característica ha sido estudiada por numerosos autores y presenta valores diferentes según la población estudiada y la metodología de obtención y de análisis de los datos. De todas maneras siempre se encuentra, en valores medios: 0.34 (Windon 1991), 0.23 y 0.21 (Woolaston et al 1991), 0.34 (Baker et al 1991), 0.23 (Woolaston y Piper 1996), 0.14 (Howells et al 1998) y 0.28 (Morris et al 2000). Otro aspecto además de los ya mencionados, que influye sobre la heredabilidad es la edad de muestreo. Es este sentido, a edades tempranas, como menos de 5 meses las heredabilidades son bajas, por otro lado cuando el animal es adulto la heredabilidad puede ser mas alta, pero la variación entre individuos es baja. Por ello se considera que existe una ventana de oportunidad para la detección de los animales resistentes en una población y ella esta relacionada al desarrollo del sistema inmunitario del animal y estaría comprendida entre los 8 y los 12 meses de edad. En Uruguay en estudios preliminares, sobre 3861 progenies de 61 carneros provenientes de 28 cabañas, Castells et al (2002) encontraron una heredabilidad de 0.18 con un error estándar de 0.54. Referente a la edad de muestreo, en los primeros 5 años de estudio de la CPP "Tornero", cuando la edad del primer muestreo fue en promedio 6.8 meses, la heredabilidad fue sensiblemente baja (0.02), pero sobre los mismos animales y con la misma metodología a los 9.6 meses de edad promedio la heredabilidad fue de 0.18 (Swan 2000).

La resiliencia, o sea la capacidad de un individuo de mantener niveles productivos aceptables a pesar de la infección parasitaria, puede ser medida de diferentes formas según el parásito en estudio. Es así que para *Haemonchus contortus* se puede utilizar el Hematocrito (Ht) y para *Trichostrongylus colubriformis* un score de diarrea (Dag Score). Inclusive en Nueva Zelanda involucran varios parámetros y utilizan el nivel de requerimiento de tratamiento (TDR Total Drench Requirement). Fundamentalmente, debido al nematodo estudiado y por ende el parámetro chequeado la correlación entre resistencia y resiliencia no es igual. Woolaston y Piper (1996) describen una correlación fenotípica de 0.48 entre HPG y PCV (Ht) y Albers et al en 1987 encuentra una alta correlación (0.56) entre resistencia y resiliencia. Por otro lado Bisset y Morris (1996), no encuentran que haya asociación significativa entre resistencia y resiliencia.

Las correlaciones genéticas con características productivas han sido estudiadas en numerosas oportunidades y la información es algo contradictoria. En Nueva Zelanda la mayoría de los trabajos concluyen en una correlación genética desfavorable (Morris et al 2000 y Williamson et al 1995), mientras que en Australia se habla de correlación no diferente de “cero” (Eady 1994). En Uruguay estudios preliminares de Castells et al (2002), encontraron una correlación fenotípica entre el HPG y Peso de Vellón Limpio (PVL), Peso de Vellón Sucio (PVS), Diámetro de fibra (D) y Peso Vivo (PV) de  $-0.0075$ ;  $0.0024$ ;  $-0.0513$  y  $-0.0364$  respectivamente. No son menores las implicancias que estos aspectos tienen, ya que van a estar directamente vinculadas a la elaboración de índices de selección y al progreso genético que se logre en cada una de las características involucradas. De todas maneras aunque la correlación sea algo desfavorable, esto no implica que no se pueda avanzar en ambas características a la vez, de hecho existen muchos ejemplos como puede ser lo que pasa con PVL y D. En el caso específico de resistencia genética y producción hay en Australia productores que han involucrado la resistencia genética, PVL y D en sus planes de selección, logrando progreso genético para las 3 características al cabo de 10 años (Eady 1996). Por otro lado analizando la diferencia estimada en la progenie (DEP ó EPD), de las CPP Corriedale del Uruguay podemos encontrar carneros con DEP/HPG de  $-0.39$  (altamente resistente) y EPD's muy buenos para características productivas PVS + 4.69; PVL + 3.36; D - 0.48.

Las evaluaciones de reproductores a través de CPP han permitido en Uruguay, contar con datos de DEP/HPG para la resistencia genética a nematodos. De 136 carneros evaluados a través de 5.169 progenies y provenientes de 33 planteles, se encuentra un amplio rango de valores que van desde  $-0.39$  a  $+0.40$ .

### **Progreso genético**

Las posibilidades y velocidad de progresar genéticamente para una o varias características va a estar determinado por varios factores. En el caso de la resistencia genética a nematodos en ovinos, la heredabilidad del HPG a mostrados valores medios y en algunos caso medio/bajos, de todas maneras otro componente importante es el coeficiente de variación que es muy alto y permite seleccionar y progresar rápidamente. De hecho en Australia (Nemesis 2001) y Nueva Zelanda (Morris 2001), se han creado líneas divergentes que seleccionadas por HPG han logrado progreso genético significativo y sostenido por varios años. También existen ejemplos en productores comerciales (Nemesis 2001). En Uruguay estos trabajos comenzaron en 1999, a raíz de la creación por parte del SUL de un núcleo resistente a los efectos de: a) Seleccionar reproductores de la raza Corriedale con alta resistencia a nematodos gastrointestinales y aceptable productividad. B) Poner a disposición de todos los productores dicho material genético. C) Evaluar los cambios genéticos operados tanto en resistencia como en características productivas. D) Poner a punto determinadas técnicas parasitológicas, incluido el desafío artificial y medidas de resiliencia. E) Transferir a los productores los resultados. F) Extraer muestras (ADN), para estudios de genética molecular.

### **Conclusiones**

- La resistencia genética del ovino a los nematodos, se presenta como una opción válida dentro del control integrado de parásitos.
- La medición a través del HPG muestra una heredabilidad media, con un coeficiente de variación alto que permite hacer selección y progresar genéticamente.
- La correlación neutra o levemente negativa con características productivas no es una limitante, para la incorporación de la resistencia genética en un índice de selección.
- El hecho de que los logros se aprecian en el mediano y largo plazo, es un desafío para la adopción por parte de los productores.

**Bibliografía**

- Albers G.; Gray G.; Piper L.; Barker J.; Le Jambre L. and Barger I. 1987 The genetic of resistance and resilience to *Haemonchus contortus* infection in young Merino sheep. *International journal for parasitology* **17** 1355-1363
- Baker R.; Watson.; Bisset S.; Vlassoff A. and Douch P. 1991 Breeding sheep in New Zealand for resistance to internal parasites: research results and commercial application. . In "Breeding for disease resistance in sheep" Wool research and development Corporation Australia. 19-32.
- Bisset S. and Morris C. 1996 Feasibility and implications of breeding sheep for resilience to nematode challenge *International journal for parasitology* **26** 857-868
- Castells D. 2002. Resistencia genética en ovinos. In: "Resistencia genética del ovino a los nematodos gastrointestinales y su aplicación a futuros sistemas de control integrado" FAO Technical publications En prensa.
- Clunies-Ross I. 1932 Observations on the resistance of sheep to the infestation to the stomach worm *Haemonchus contortus*. *Journal of the council for scientific and industrial research* **5** 73-80.
- Eady S.; Woolaston R. and Burgess A. 1996 Genetic trend for fleece traits and worm resistance in Merino studs. *Proceedings of the Genetic congress*.
- Howells K.; Wolf B.; Haresign W.; Lewis R. and Davies M. 1998 Genetic resistance to internal parasites in lambs. *Animal science*...
- Morris C.; Vlassoff A.; Bisset S.; Baker R.; Watson T.; West C. and Wheeler M. 2000 Continued selection of Romney sheep for resistance or susceptibility to nematode infection: estimates of direct and correlated responses. *Animal Science* **70** 17-27.
- Morris C.; Bisset S.; Vlassoff A.; Mackay A.; Betteridge K.; Alderton M.; West C. and Devantier B. 2001 Genetic studies of resilience of Romney sheep to nematode challenge in New Zealand.
- Nemesis 2001. Breeding for worm resistance: Sustainable control of internal parasites. CSIRO Livestock industries
- Swan A. 2000. Mission report of TCP/URU8921 "Resistencia genética del ovino a los nematodos gastrointestinales en el Uruguay". FAO 19 pgs.
- Whitlock J. 1958 The inheritance of resistance to *Trichostrongylidosis* in sheep. Demonstration of validity of the phenomena. *Cornell Veterinarian* **48** 127-133.
- Williamson J.; Blair H.; Garrick D.; Pomroy W.; Douch P.; Green R and Simpson. 1995 Parasitism and production in fleece-weight-selected and control sheep. *New Zealand Journal of Agricultural Research*. **38** 381-387
- Winton R. 1991 Resistance mechanism in the *trichostrongylus* selection flock . In "Breeding for disease resistance in sheep" Wool research and development Corporation Australia. 77-86

Woolaston R.; Windon R. and Gray G. 1991 Genetic variation in resistance to internal parasites in Armidale. In "Breeding for disease resistance in sheep" Wool research and development Corporation Australia. 1-10

Woolaston R. and Piper L. 1996 Selection of merino sheep for resistance to *Haemonchus contortus*: genetic variation. *Animal Science* **62** 451-460.

**EFFECTO DE LA UTILIZACION DE LEGUMINOSAS CON TANINOS  
CONDENSADOS EN EL MANEJO INTEGRADO DE LOS PARASITOS  
GASTROINTESTINALES EN OVINOS: RESULTADOS PRELIMINARES**

América Mederos<sup>2</sup>, Fabio Montossi<sup>3</sup>; Ignacio De Barbieri<sup>4</sup>; Robin Cuadro<sup>5</sup>

**Introducción y antecedentes**

Las parasitosis gastrointestinales continúan siendo una de las restricciones sanitarias más importantes para los sistemas de producción ovina en todo el mundo. Desde la década de los años 60s, cuando el thiabendazol fue introducido en el mercado como la primera droga antihelmíntica de amplio espectro, el uso de drogas químicas ha sido usado como la única estrategia de control de las parasitosis gastrointestinales. Sin embargo, el desarrollo de cepas parasitarias resistentes a los antihelmínticos y la restricción en el uso de químicos en los sistemas ecológicos y considerando la seguridad alimentaria, ha incrementado las demandas sobre alternativas de control que reduzcan o eliminen el uso de drogas químicas (Athanasiadou *et al*, 2000).

Las alternativas que se encuentran bajo investigación, incluyen el uso de vacunas, selección de animales genéticamente resistentes, manejo del pastoreo, control biológico de los nematodos, mejora en la nutrición y uso de plantas con propiedades antihelmínticas.

En el uso de plantas con propiedades antihelmínticas, se encuentra la utilización de plantas forrajeras con contenido medio a alto en taninos condensados (TC), los cuales se los considera como responsables de reducir los niveles de parasitismo sobre todo en rumiantes jóvenes (Kahn, 1999, Niezen 1995). Los TC son metabolitos secundarios de plantas y han sido asociados como parte de la defensa de las plantas contra insectos y herbívoros, siendo estos responsables por un número de propiedades tanto favorables como desfavorables cuando son incluidos en la dieta de rumiantes. Parece probable que el consumo de plantas con contenidos medio a alto de TC puede tener un efecto en la disminución de los parásitos gastrointestinales y aumento en la producción animal (Kahn *et al.*, 1999).

Trabajos realizados en Nueva Zelanda (Niezen, *et al*, 1995) han mostrado que el consumo de forrajes con contenidos medio a alto en TC por los ovinos parasitados, resultó en una reducción de los conteos de HPG (huevos por gramo) y parásitos adultos.

Observaciones similares fueron realizadas en red deer (ciervos colorados) infectados con parásitos gastrointestinales (GI) y pulmonares los cuales fueron alimentados con leguminosas en forma fresca y cortadas, con alto contenido de TC (Hoskin *et al*, 2000).

También ha sido reportado que el extracto de TC extraídos de la planta tropical Quebracho (*Schinopsis spp*), tuvo un efecto antihelmíntico directo cuando fue administrado a ovinos como parte de su dieta durante una semana (Athanasiadou *et al*, 2000).

En otro trabajo realizado usando el mismo extracto de Quebracho como fuente de TC en cabras experimentalmente infectadas con larvas de *T. colubriformis*, comprobaron un efecto de los mismos sobre la reducción de parásitos adultos como se había demostrado previamente en ovinos. De los

<sup>2</sup> DMV., Programa Nacional Ovinos y Caprinos – INIA Tacuarembó – email: amed@inia.org.uy

<sup>3</sup> Ing. Agr., Jefe Programa Nacional Ovinos y Caprinos – INIA Tacuarembó – email: fabio@inia.org.uy

<sup>4</sup> Ing. Agr., Programa Nacional Ovinos y Caprinos – INIA Tacuarembó – email: nachodb@inia.org.uy

<sup>5</sup> Ing. Agr., Programa Nacional Plantas Forrajeras – INIA Tacuarembó – email: rcuadro@inia.org.uy

principales resultados encontrados en dicho trabajo, se destaca una disminución en los HPG, sobre la población de parásitos adultos y un impacto en el establecimiento de las larvas 3 (Paolini *et al*, 2003).

Hasta el momento se han desarrollado dos hipótesis del efecto de los TC sobre los parásitos:

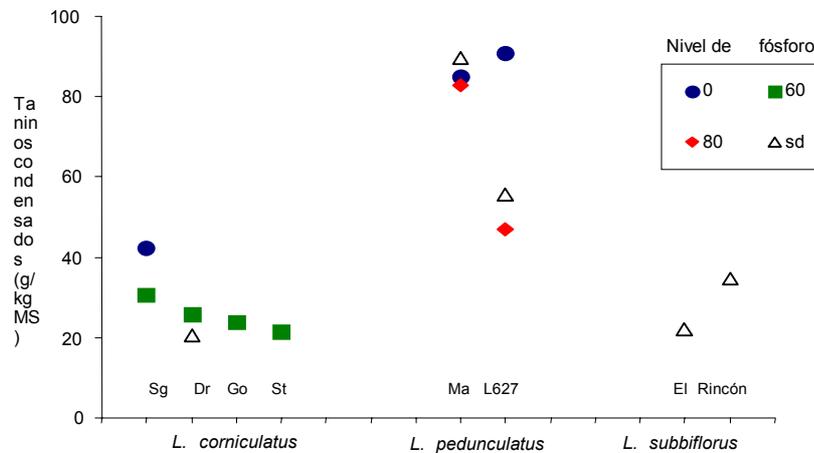
a) La primera hipótesis sugiere un efecto directo de los TC sobre las larvas parasitarias, parásitos adultos y/o la fecundidad de los mismos. Bajo esta hipótesis es que se ha mostrado el efecto antihelmíntico directo del extracto de Quebracho sobre la población de *T. Colubriformis* mencionado por Athanasiadou.

b) La segunda hipótesis sugiere un efecto indirecto de los TC sobre los parásitos a través de una mejora de la nutrición del huésped. Los TC tienen la habilidad de unirse a las proteínas de la dieta y protegerla de la degradación ruminal. Datos de Martin *et al*, citado por Athanasiadou (2000) indican que la presencia de agentes surfactantes pueden ser muy importantes para la disociación de complejos, por lo que surfactantes tales como ácidos biliares que son excretados en intestino delgado, hacen posible que los complejos tanino-proteína se disocien en el intestino delgado. La proteína es así liberada, aumentando la disponibilidad proteica en el huésped. Está descrito que la suplementación proteica puede ser responsable de estimular la respuesta inmunitaria contra los nematodos gastrointestinales en rumiantes (Coop *et al*, 1996). Sin embargo, si la alimentación suministra niveles de proteína que apenas excede los niveles de requerimientos del animal, los beneficios de la suplementación podrían no observarse en animales parasitados.

En Australia, Kahn *et al* (1999) evaluaron el efecto de *Lotus pedunculatus* cv *Maku* y *Trifolium repens* (Trébol blanco), sobre la resistencia y/o la resiliencia de los nematodos GI en corderos de la raza Merino Australiano desafiados experimentalmente con *T. colubriformis*. Los resultados de dicho experimento mostraron diferencias significativas en los niveles de HPG a favor de los animales que pastorearon en T. blanco, sugiriendo un importante efecto de dicha leguminosa en la resiliencia a las infecciones parasitarias debidas al alto contenido proteico de la misma (Kahn, 1999).

En Uruguay, en 1994 se reportan los primeros trabajos para evaluar el efecto de diferentes pasturas mejoradas con contenido bajo-medio en TC, sobre la performance productiva y el efecto sobre los nematodos GI en ovinos (Montossi, 1995). En este trabajo se evaluó el uso de una pastura mejorada mezcla *Ryegrass/Lotus corniculatus* (San Gabriel) y *Holcus lanatus/Lotus corniculatus*, y en esta oportunidad complementariamente a los parámetros productivos, se evaluó el efecto de las pasturas sobre el HPG y la carga parasitaria adulta. Al final del experimento se obtuvieron diferencias significativas y menores tanto en HPG como en parásitos adultos totales en aquellos corderos que pastorearon en mejoramientos de *Holcus lanatus* (cuyo contenido de TC es de bajo a medio) versus aquellos asignados a pasturas de *Ryegrass* (Montossi, *et al*, En: Mederos, 2003).

En años siguientes se continuó evaluando otras leguminosas con contenido medio-alto en TC como es el caso de *Lotus pedunculatus* (Maku), en suelos de Basalto, y en el año 2003, Iglesias y Ramos complementariamente a los parámetros productivos, monitorearon la carga parasitaria en un sistema de engorde de corderos sobre mejoramientos de campo de *Lotus corniculatus* cv. INIA *Draco*, *Lotus pedunculatus* cv. Grasslands Maku, *Lotus subbiflorus* cv. El Rincón y *Trifolium repens* cv. L.E. Zapicán. Los resultados obtenidos por dichos autores fueron valores bajos de HPG durante el período experimental (junio-setiembre 2001) probablemente debido en este caso a los altos niveles de proteína de las diferentes pasturas, ya que no se observaron diferencias significativas en el contenido de TC en las cuatro especies forrajeras evaluadas. Lo contrario fue citado por Ayala (2001) de trabajos a nivel nacional que se muestran en la Figura 1.



Cultivares: Sg, San Gabriel; Dr, INIA Draco; Go, Grasslands Goldie; St, Steadfast; Ma, Maku; L627, Línea experimental; Nivel de fósforo expresado en Unidades de  $P_2O_5$ /ha aplicadas en el año; sd, sin determinar

**Figura 1.** - Niveles de taninos condensados (g/kg MS) en el forraje de diferentes especies de Lotus, creciendo en diferentes condiciones de fertilidad en Uruguay. (Fuente, Ayala, W., comunicación personal)

## Objetivo

El objetivo del presente trabajo fue el de estudiar el efecto de la leguminosa *Lotus pedunculatus* cv. Maku con alto contenido de taninos condensados, sobre el nivel de infestación de parásitos gastrointestinales de corderos pesados en engorde.

## Materiales y Métodos

En este experimento se utilizaron 60 corderos de la raza Corriedale infectados naturalmente con nematodos gastrointestinales. El número de tratamientos fueron 2 especies de leguminosas y 2 niveles de parásitos (tratado y sin tratar) y cada tratamiento disponía de 3 repeticiones.

Pastura: Siembra de marzo del 2002 con las especies *Lotus pedunculatus* cv. Maku (LM) y *Trifolium repens* cv. LE Zapicán (TB), en forma pura. Las mismas fueron resemebradas en octubre del 2002. El área experimental total es de 4há. (2 há por pastura). Dichas pasturas tuvieron pastoreos previos con ovejas de cría, con el objetivo de limpiar los mejoramientos y contaminar las parcelas para asegurar la fuente de infección parasitaria a los corderos del experimento.

## Tratamientos

Cada pastura se subdividió en parcelas iguales, mediante mallas electrificadas y en cada una de ellas pastorean 10 corderos en forma continua durante el período experimental (15 corderos /há) desde el 27 de mayo a fines de octubre.

Los animales fueron identificados y sorteados al azar para cada tratamiento, balanceando por peso vivo (PV) inicial, condición corporal (CC) y niveles de HPG (huevos de parásitos por gramo de materia fecal). Al inicio del experimento los corderos del grupo asignado TB y LM sin tratar ingresaron con

promedios de HPG de 913 y 1707, respectivamente y los grupos a tratar en TB y LM presentaron promedios de HPG de 776 y 407, respectivamente.

A su vez, dentro de cada parcela 5 animales recibieron un tratamiento antihelmíntico supresivo cada 14 días (control) y los restantes no fueron dosificados (grupo tratamiento). En resumen, los tratamientos fueron los siguientes:

**TB NO** = Trébol blanco no dosificado; **TB SI** = Trébol blanco dosificado; **LM NO** = Lotus Maku no dosificado y **LM SI**: Lotus Maku dosificado.

## **Determinaciones**

### **En los animales:**

Cada 14 días se realizaron determinaciones de Peso Vivo (PV), condición corporal (CC) y toma de muestras para análisis Coproparasitarios : HPG, según la técnica de McMaster modificada y cultivos de larvas siguiendo la técnica utilizada en CSIRO (comunicación personal).

Autopsias parasitarias: Se realizó al final del experimento (3 de noviembre) en el proceso de faena en el Frigorífico San Jacinto, y se eligió una muestra de 20 animales para autopsias parasitarias elegidos por niveles de HPG alto en los grupos TB NO y LM NO y al azar en los TB SI y LM SI, donde se realizó recuento de parásitos adultos totales.

Los parámetros correspondientes a la producción de lana, se evaluaron mediante metodología de parches (Montossi, 1995).

### **En la pastura**

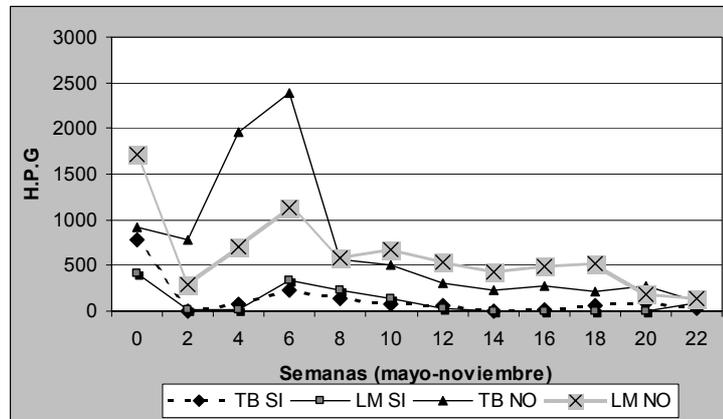
Se efectuaron determinaciones del forraje disponible al inicio y cada 28 días, así como su composición botánica, aplicando pastoreo continuo.

## **Resultados**

### **Niveles de HPG y parásitos adultos**

Para el análisis estadístico, los datos de HPG fueron transformados mediante raíz cúbica y se realizaron análisis de varianza usando el paquete estadístico Medcalc.

Al inicio del experimento se partió de niveles promedio de HPG medios a bajos en algunos tratamientos y lo que se observó a lo largo del período experimental fue que los niveles de HPG del grupo LM sin dosificar (LM NO) fueron bajando hasta el final del ensayo donde los promedios totales fueron de 617 HPG. Los animales del grupo TB sin dosificar (TB NO), presentaron un incremento del HPG hasta la semana 7, cuando comenzaron a bajar alcanzando un promedio al final de todo el experimento de 708 HPG (Figura 2).



**Figura 2.-** Distribución de las medias aritméticas de H.P.G. de los 4 tratamientos, durante las 22 semanas de mediciones.

Cuando se analizaron los datos de HPG de los grupos LM NO y TB NO durante todo el período de ensayo, los valores de HPG promedio fueron de 471 y 477, respectivamente, no detectándose diferencias significativas ( $p= 0.9372$ ). Estos resultados indican que el manejo en ambas pasturas permitió mantener los niveles de HPG bajos durante el período de engorde de los corderos.

Los resultados de HPG de los grupos tratados en ambas pasturas se mantuvieron bajos (105 y 136 HPG para LM SI y TB SI, respectivamente) lo cual era el objetivo de mantener el control con niveles bajos de contaminación parasitaria.

Los géneros parasitarios predominantes durante el periodo experimental determinados mediante cultivos de larvas de materias fecales fueron principalmente *Haemonchus spp* y *Trichostrongylus spp*, no habiendo variaciones significativas entre las 2 pasturas.

En el Cuadro 1, se presentan los de los recuentos de parásitos adultos promedios en los distintos tratamientos y en el Cuadro 2 se muestran los porcentajes de las especies parasitarias en cada tratamiento.

Cuando se analizó el número de parásitos adultos de Abomaso, Intestino delgado e Intestino grueso de los animales de la muestra, en el grupo LM NO se encontró 15162 parásitos adultos totales versus 2407 de los grupos TB NO, siendo esta diferencia significativa ( $p=0.05$ ) (Cuadro 1). En los grupos tratados y cuyos niveles de HPG se mantuvieron muy bajos, el número de parásitos adultos fue de 7476 y 1178 para los grupos dosificados de LM y TB respectivamente y tales diferencias no fueron significativas ( $p=0.124$ ).

**Cuadro 1.** - Número de parásitos adultos encontrados en abomaso, intestino delgado e intestino grueso y parásitos totales, promedio de los animales necropsiados en cada tratamiento

	ABOMASO	INTESTINO DELGADO	INTESTINO GRUESO	PARASITOS TOTALES
TB NO (n=6)	2035	354	19	2407
LM NO (n=5)	6208	8986	7	15201
TB SI (n=4)	25	1153	0	1178
LM SI (n=5)	258	7218	0	7476

**Cuadro 2.-** Especies parasitarias identificadas en Abomaso, I.Delgado e I. Grueso, expresadas en porcentaje y promedio de cada uno de los tratamientos

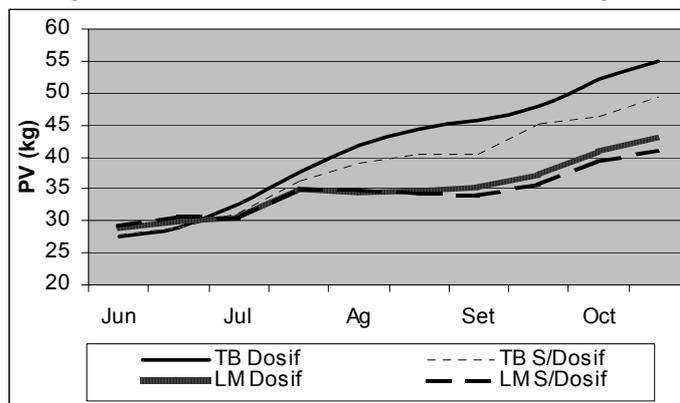
	ABOMASO			I.DELGADO			I. GRUESO	
	<i>H.cont</i> (%)	<i>T. ax.</i> (%)	<i>T.cir.</i> (%)	<i>T. col.</i> (%)	<i>Coop.</i> (%)	<i>Nem.</i> (%)	<i>Oes.</i> (%)	<i>Trich.</i> (%)
TB NO	9	90	1	80	19	-	76	24
LM NO	7	77	7	90	-	10	98	2
TB SI	30	70	-	94	-	1	-	-
LM SI	71	27	2	89	-	11	-	-

*H. cont.* = *Haemonchus contortus*, *T. ax.* = *Trichostrongylus axei*, *T. cir.* = *Teladorsagia circumcincta*, *T. col.* = *Trichostrongylus colubriformis*; *Coop.* = *Cooperia*, *Nem.* = *Nematodirus*, *Oes.* = *Oesophagostomum* y *Trich.* = *Trichuris*

En el Cuadro 2, vemos que la especie parasitaria predominante en abomaso fue *T. axei*, mientras que en I. Delgado fue *T. colubriformis*, así como *Oesophagostomum* en I. Grueso. De acuerdo a la interpretación de los recuentos de parásitos adultos (Hansen, 1994), los resultados obtenidos para *T. axei* en los tratamientos de TB NO y LM NO, corresponden a infecciones moderadas y las de *T. colubriformis* en TB NO son bajas y moderadas para LM NO. En los tratamientos TB SI y LM SI, los recuentos obtenidos en Abomaso son bajos y los de I. Delgado son bajos a medios.

### **Peso vivo (PV) y Condición corporal (CC)**

En la Figura 3, se muestra la evolución del PV promedio de los animales de los 4 tratamientos, durante todo el período experimental y en el Cuadro 3, se presentan los resultados de PV inicial, final, promedio y CC promedios generales de los tratamientos, así como de las ganancias de peso diarias.



**Figura 3.-** Evolución de los promedios de PV de los 4 tratamientos durante el período experimental.

Como se puede apreciar, los animales de todos los tratamientos ganaron peso durante el experimento. Sin embargo, se dieron diferencias de PV significativas cuando se compararon los tratamientos no dosificados de TB y LM ( $p=0.05$ ) siendo superiores los correspondientes a TB NO. Al comparar los promedios de los tratamientos dosificados y no dosificados dentro de pasturas, se encontraron diferencias de PV significativas ( $p=0.007$ ) a favor del grupo tratado versus el parasitado. Sin embargo, cuando se comparan los animales tratados y no tratados de LM, no se encuentran diferencias significativas en PV al contrario de lo que sucede entre los animales tratados y no tratados de TB. Las mismas tendencias se encuentran para la CC, como se puede apreciar en el mismo cuadro.

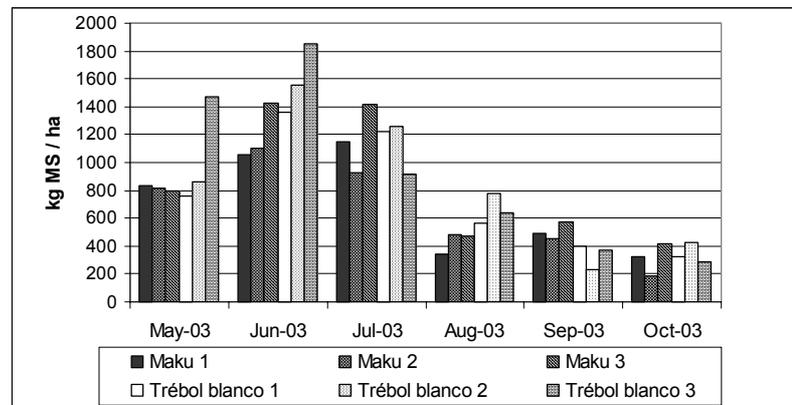
**Cuadro 3.-** Resultados de PV inicial, final, ganancia diaria (GD) y CC promedio de los tratamientos

	PV inicial (kg)	PV final (kg)	GD (gramo/día)	CC (puntos)
TB NO	23.9 a	49.4b	162 a	3.6 b
LM NO	23.9 a	41.9c	115 c	3.2 c
TB SI	23.8 a	54 a	192 b	4 a
LM SI	24 a	43.2c	122 c	3.3 c

a, b y c = medias con letras diferentes entre columnas son significativamente diferentes ( $p<0.05$ )

En la figura 4, se presenta los resultados de los promedios de las disponibilidades de las dos pasturas (TB y LM), agrupadas por tratamiento durante los meses del ensayo.

Las disponibilidades iniciales promedio fueron de 800 kg de MS/ha para LM y 1030 para TB, llegando a valores límites al final del ensayo de 308 para LM y de 347 para TB.



**Figura 4.** - Evolución de la disponibilidad de forraje promedio en kg de MS/ha de LM y TB.

Evolución de

## Discusión

Los resultados presentados anteriormente, muestran que corderos con niveles de parasitosis gastrointestinales medias, pastoreando por un período de 22 semanas en mejoramientos de campo de TB y LM, fueron capaces de realizar buenas ganancias de PV y CC, llegando la mayoría de ellos con los pesos adecuados para la faena. Al analizar los resultados de PV de los animales en TB tratados y no tratados, se obtuvo una diferencia de peso significativa a favor del grupo tratado, sin embargo en los grupos pastoreando LM tratado y sin tratar, no hubo diferencias en el PV, lo cual podría indicar un probable efecto positivo de los TC sobre la producción. Las ganancias logradas, se consideran

alineadas con la información presentada por Montossi *et al* (2003) sobre este tipo de mejoramiento de campo.

Cuando se estudio el comportamiento de ambas pasturas sobre el control parasitario medido a través del HPG, se vio que ambos niveles de nutrición fueron capaces de controlar dichas parasitosis sin tratamiento antihelmíntico. Sin embargo, los niveles de HPG no se vieron beneficiados como era de objetivo, por el efecto de los TC presentes en el LM, ya que no se dieron diferencias significativas en los grupos parasitados de ambas pasturas, por lo cual esto concuerda con los resultados obtenidos en Australia por Kahn, quien concluye que existe un efecto de la proteína sobre el control de las parasitosis. Si bien se obtuvo una diferencia de PV, CC y GD significativa entre los grupos dosificados y no dosificados en TB, que no se dieron en los mismos tratamientos en LM, habría que considerar los costos de tratamiento, los costos de presión a la resistencia antihelmíntica y la seguridad alimentaria, ya que igualmente todos los animales llegaron a los pesos de faena sin comprometer su producción ni el bienestar animal de los mismos.

Al evaluar la carga de parásitos adultos sobre una muestra de corderos de los 4 tratamientos, se vio que aquellos animales asignados al LM no tratado, presentaron una carga parasitaria mayor que los testigos en TB.

El nivel de parásitos adultos encontrado principalmente en los animales de LM no tratado, contrastan con la no diferencia en niveles de HPG entre LM y TB no tratado. Este resultado concuerda con lo publicado por Paolini *et al* (2003), quien observa que usando extractos de Quebracho como fuente de TC en forma preventiva, podría afectar la fecundidad de las hembras de nematodos gastrointestinales en cabras, ejerciendo un efecto sobre la disminución en la disponibilidad de larvas en las pasturas y por lo tanto se requiere de mayor investigación para confirmar esta hipótesis en nuestras condiciones.

Como principal conclusión, podemos decir que el uso de leguminosas con alto valor proteico, pueden ser usadas en el control integrado de los nematodos de los ovinos, en etapas como el engorde de corderos, disminuyendo así el uso de drogas antihelmínticas

### **Agradecimientos**

Se agradece la colaboración de los Tec. Agr. Hildo González, Liria Silva, H. Martínez, J. Levratto, J. Lima, J. Frugoni y W. Zamit.

### **Referencias**

- Athanasiadou, S., Kyriazakis, I., Jakson, F., Coop, R.L., (2000). Consequences of long-term feeding with condensed tannins on sheep parasitised with *Trichostrongylus colubriformis*. *International Journal for Parasitology* 30 1025-1033.
- Coop, R.L., Holmes, P.H., (1996). Nutrition and Parasite Interaction. *International Journal for Parasitology*. Vol. 26, N° 8/9, pp 951-962.
- Hansen ,J., Brian, P. 1994. The Epidemiology, Diagnosis and Control of Helminth Parasites of Ruminants. ILRAD 1994

- Iglesias, P., Ramos, N. 2003. Efecto de los taninos condensados y la carga sobre la producción y calidad de carne y lana de corderos pesados Corriedale en cutro especies de leguminosas (*Lotus corniculatus*, *Lotus pedunculatus*, *Lotus subbiflorus* y *Trifolium repens*). Tesis Ing. Agr. Facultad de Agronomía, Universidad de la República, Uruguay
- Kahn, L, Diaz-Hernandez, A., (1999). Tannins in Livestock and Human Nutrition. Proceedings of an International Workshop, Adelaide, Australia, May 31-June 2.
- Kahn, L., Walkden-Brown, S., Lea, J. 2001. Pastures enriched with *Lotus pedunculatus* do not enhance resistance and resilience to helminth infection. World Advanced Association Veterinary Parasitology.
- Mederos, A., Montossi, F., De Barbieri, I., San Julián, R., Risso, F. 2003. Métodos de control integrado de las parasitosis gastrointestinales: Nutrición e interacción con los parásitos. Proceedings del 12° Congreso Mundial de la Raza Corriedale. Montevideo, Uruguay.
- Montossi, F., (1995). Comparative studies on the implications of condensed tannins in the evaluation of *Holcus Lanatus* and *Lolium* spp. Swards for sheep performance. A thesis presented in partial fulfilment of the requirements for the degree of Doctor of Philosophy at Massey University, Palmerston North, New Zealand..
- Montossi, F., San Julián, R., Brito, G., De los Campos, G., Ganzábal, A., Dighiero, A., De Barbieri, I., Castro, L., Robaina, R., Pigurina, G., De Mattos, D., Nolla, M.
- Hoskin S.O, Wilson P.R, Barry T.N, Charleston, W.A.G, Waghorn, G.C, (2000). Effect of forage legumes containing different condensed tannin content on internal parasites in young red deer (*Cervus elaphus*). Res Vet Sci.
- Niezen, J.H., Waghorn, T.S., Charleston, W.A.G. and Waghorn, G.C., (1995). Growth and gastrointestinal nematode parasitism in lambs grazing either lucerne (*Medicago sativa*) or sulla (*Hedysarum coronarium*) which contains condensed tannins. Journal of Agricultural Science, Cambridge, 125: 281-289.
- Paolini, V., Frayssines, A., De La Farge, F., Dorchies, P., Hoste, H., 2003. Effects of condensed tannins on established populations and incoming larvae of *Trichostrongylus colubriformis* and *Teladorsagia circumcincta* in goats. Vet. Res. 34 (2003) 331-339

## RESISTENCIA ANTIHELMINTICA EN OVINOS:

### Antecedentes y situación actual

Jorge Bonino Morlán<sup>6</sup>

#### Introducción

Relevamientos, trabajos de investigación, así como la experiencia de muchos años del Secretariado Uruguayo de la Lana (S.U.L.) en la especie ovina, permitieron definir que el principal problema sanitario en los sistemas de producción del Uruguay, son las parasitosis gastrointestinales.

Los parásitos gastrointestinales afectan la producción ovina, ocasionando pérdidas económicas de magnitud, al disminuir significativamente la producción de lana y carne.

El clima y los sistemas de producción del Uruguay determinan la presencia de diferentes géneros de nematodos parásitos tales como *Haemonchus spp.*, *Trichostrongylus spp.*, *Ostertagia (Teladorsagia) spp.*, *Nematodirus spp.*, *Strongyloides spp.*, *Cooperia spp.*, *Trichuris spp.* y *Oesophagostomun spp.* de los cuales las especies *Haemonchus contortus* y *Trichostrongylus colubriformis* son las mas prevalentes.

Atento a esta realidad, la Institución destinó recursos y se integró con otras Instituciones públicas y privadas para generar, validar y transferir tecnologías sustentables para levantar esta restricción, mejorando la productividad y que se reflejen en mayores ingresos para el productor, sin afectar el medio ambiente y el bienestar animal.

Estudios realizados por S.U.L. y D.L.A.V.E., demuestran que el impacto potencial de los nematodos gastrointestinales en la cría ovina puede alcanzar: 50% de mortandad, 23,6 % de retrasos en el crecimiento y 29,4 % de disminución en producción de lana

El encare de este problema es complejo, demandando gran atención por parte de productores y técnicos, donde además de las pérdidas productivas se generan graves consecuencias de resistencia y residuos.

No existe una receta común, pues se deben considerar ciertos aspectos como son: categorías de animales, dotación, carga, estado fisiológico, nivel nutritivo, condiciones climáticas, manejo, etc.

El ovino elimina en sus materias fecales, huevos de parásitos que van al campo (contaminación), donde sufren una serie de transformaciones hasta llegar a larva III o infestante, la cual es ingerida por el lanar (traslación), quién se infesta, desarrollando los parásitos adultos que ponen huevos.

Este ciclo biológico directo, con una fase parasitaria en el animal y una fase extraparasitaria en la pastura, determina la posibilidad potencial de controlar los parásitos en cualquiera de las etapas.

---

<sup>6</sup> DMV - S.U.L. Coordinador de SALUD ANIMAL. Rbla. B. Brun 3764. e mail: [jbm@adinet.com.uy](mailto:jbm@adinet.com.uy)  
F.V. Dpto. de Patología y Clínica de Rumiantes y Suinos. Avda. Lasplaces 1550.

---

El control de las parasitosis gastrointestinales se puede realizar por a): productos químicos ; b) manejo antiparasitario; c) vacunas; d) resistencia genética del ovino; e) biológico por hongos nematófagos f) nutrición.

El control químico a base de drogas antihelmínticas es la medida más difundida, existiendo dos grandes grupos: 1) amplio espectro y 2) espectro reducido.

El manejo antiparasitario comprende a todas las medidas de sistema de pastoreo que tiendan a disminuir la contaminación de huevos o infestación de larvas III de los potreros. Esto se basa en alternar especies (bovino/ovino), categorías (adultos/jóvenes) o difiriendo el pastoreo (diferido/rotativo).

La producción de vacunas está en etapas de investigación en la industria privada y no se conocen resultados exitosos, a no ser para lombrices pulmonares.

La resistencia genética es un área donde se está incursionando, buscando líneas resistentes a los nematodos gastrointestinales. Existen estudios avanzados en Nueva Zelanda y Australia, mientras que en el Uruguay, se está desarrollando a nivel de las Centrales de Pruebas de Progenie, en un proyecto S.U.L. junto a F.A.O. y D.I.L.A.V.E.

El control biológico en base a escarabajos estercoleros, hongos nematófagos (*Arthrobotrys* y *Duddingtonia*) es una opción que se está desarrollando en otros países y tratando de superar los inconvenientes encontrados en la variabilidad de la respuesta y de su aplicación práctica en sistemas pastoriles.

El uso de pasturas con niveles altos de proteínas o con importante contenido de taninos condensados (*Holcus lanatus*, *Lotus pedunculatus* y *Lotus corniculatus*), tienen efectos antiparasitarios y se están estudiando ante la realidad de la resistencia antihelmíntica (RA).

De todos los métodos de control mencionados, el químico, es sin duda el más difundido por ser económico y de resultados fácilmente apreciables, sin embargo, el uso incorrecto y continuo de las drogas antihelmínticas ha generado a nivel mundial, graves problemas de resistencia de los parásitos a las mismas.

### **Resistencia Antihelmíntica**

Se entiende por resistencia antihelmíntica (RA), a la habilidad de una población de nematodos para resistir dosis de antihelmínticos significativamente mayores a las necesarias para matar una población normal. En suma, cuando se administra una droga, a dosis y en forma correcta, a animales enfermos clínicos o subclínicos y no actúa convenientemente, estamos ante problemas de RA.

Esta es la definición más difundida de resistencia, pero no considera cuando la misma comienza a desarrollarse, al no poder diagnosticar la aparición de genes resistentes en una población de nematodos pequeña, por lo hay que estar alertas y concientes que la RA empieza antes de que pueda ser detectada por los test disponibles.

La resistencia antihelmíntica (RA), es uno de los mayores problemas en los sistemas productivos ovinos, caprinos y está emergiendo en bovinos.

Se han realizado muchos estudios en ovinos, pero los resultados varían rápidamente fundamentalmente influidos por el clima (cálido – húmedo), la intensificación de los sistemas de producción (altas cargas y numerosas categorías), limitantes de manejo (abigeato y predadores), a lo que se suma que el nematodo más involucrado (*Haemonchus contortus*) es altamente patógeno en esta especie.

### **Antecedentes**

En 1981, los Dres. Bonino y Sienna ya vislumbraban esta limitante y consultaban al Señor Veterinary Research Officer del Department of Agriculture Victoria, Profesor N.J. Campbell.

En 1985, en Seminario de Producción Ovina (Salto), el Dr. Nari expresaba: “Las nuevas tecnologías por otra parte, no ha garantizado que se eliminen los riesgos de una posible aparición de resistencia de las lombrices a cualquier grupo químico”.

En 1989, Nari y col. realizaron los primeros diagnósticos de resistencia antihelmíntica, en establecimientos de la zona noroeste del país.

A partir de ese momento nuevos casos son diagnosticados, lo cual determina que se advierta sobre la problemática del control de las parasitosis gastrointestinales en ovinos y la Comisión Nacional Honoraria de Sanidad Animal (CO.NA.H.S.A) solicite a D.I.L.A.V.E., la elaboración de un informe: “Preguntas y respuestas sobre un problema de creciente importancia en Uruguay”.

Similar situación comenzó a detectarse en países de la región, pero al igual que en Uruguay, aún se desconocía la extensión e importancia del problema.

En 1994, para obtener una verdadera evaluación de la prevalencia de la resistencia antihelmíntica de los parásitos gastrointestinales de los ovinos frente a los grupos químicos más utilizados en la región – Bencimidazole (BZ), Levamisole (LVM) y Avermectina (AVM), se elaboró con el apoyo de la F.A.O., un Proyecto de Cooperación Técnica (P.C.T.).

El relevamiento abarcó la región templada de Argentina, el Estado de Río Grande Do Sul de Brasil, parte del territorio de Paraguay y todo el Uruguay, totalizando 536 establecimientos agropecuarios. Cabe destacar que este proyecto es el de mayor magnitud a nivel mundial, realizado hasta la fecha, sobre el tema de resistencia antihelmíntica.

En Uruguay se relevaron 252 establecimientos, procesándose un total de aproximadamente 11.000 muestras de corderos diente de leche, en el período comprendido entre marzo y setiembre de 1994.

El diseño y coordinación del Proyecto en nuestro país estuvo a cargo de la División Parasitología de la D.I.L.A.V.E. “Miguel C. Rubino”. Para la ejecución del mismo se contó con la co-participación del S.U.L. -componente campo -; y de la Facultad de Veterinaria (Regional Norte), Departamentos Regionales de la D.I.L.A.V.E. “Miguel C. Rubino” y Laboratorios Privados, en el componente laboratorio.

El relevamiento para Uruguay abarcó todo el país, tomando como universo a todos aquellos establecimientos que al 30 de junio de 1990 tuvieran, según el Censo Agropecuario más de 600 ovinos adultos, lo que determinaba que:

- a) representan el 80% de la población ovina;
- b) ocupan un área total del 62% de la superficie útil del país;

c) representan el 16,4% del total de establecimientos.

El muestreo fue para 5 zonas con suelos y manejo diferenciales, comprendiendo 3 estratos:

- I - 600 - 2.499 ovinos (178 establecimientos);
- II - 2.500 - 5.000 ovinos (51 establecimientos);
- III - mayor de 5.000 ovinos (26 establecimientos).

Dicho estudio permitió trabajar con un diseño aleatorio estratificado sobre 15 subunidades, y una muestra total de 255 establecimientos con una confianza del 95% y una precisión del 5%.

Del total de predios sorteados, se procesaron 252, lo cual significó un 98,8% de cobertura.

Este estudio estuvo basado en el Test de Reducción de Contajes de Huevos Fecales (Lombritest), el cual consta de las técnicas de contaje de huevos (huevos por gramo de materia fecal = HPG) y cultivo de larvas.

Para ello a nivel de campo, se formaron cuatro grupos de 15 animales cada uno - Testigo, Bencimidazole, Levamisole y Avermectina -, que no hubiesen sido dosificados con una antelación de 4 semanas con antihelmínticos de amplio espectro y 10 semanas con Closantel (CLT).

Las materias fecales se recogieron individualmente de cada animal y las dosificaciones se realizaron en base al animal de mayor peso de todos los muestreados.

De los estudios realizados, se observa que en Uruguay, 86.1% de los predios tenía cierto grado de resistencia a Bencimidazoles, 71 % a Levamisoles y 1.2% a Invermectina (Cuadro 1).

**Cuadro 1.** Porcentaje (%) de Resistencia Antihelmíntica para los cuatro países.

País	N° Predios	BZ	LVM	BZ+LVM	Ivermectina	
					Inyectable	Oral
Uruguay	252	86%	71%	-	-	1.2%
Brasil	182	90%	84%	73%	-	13%
Argentina	65	40%	22%	11%	-	6%
Paraguay	37	73%	68%	-	47%	73%

BZ=Bencimidazoles, LVM=Levamisoles, BZ+LVM= Combinación Benzimidazol-Levamisol

Fuente: Nari et al. 1996.

Del total de los establecimientos muestreados en Uruguay, se observó que 92.5% manifestaban algún grado de resistencia y sólo 7.5% no tenían aún resistencia.

Analizado por principio activo, se apreció que 27.8% eran resistente a uno; 63.9% a dos y 0.8% a tres principios activos.

Los establecimientos analizados se distribuyeron por razas en: Corriedale 67,2%; Merino 14%; Cruzas 10%; Ideal 5,2%; Merilín 2,8%; y Romney Marsh 0,8%, lo cual es bastante representativo de la distribución existente en el país.

Paralelamente durante el relevamiento, se realizó una encuesta entre los productores de ovinos. Sobre un total de 200 encuestados, 171 manifestaron que luego de la dosificación los animales mejoraban, 28 que permanecían igual y sólo en 1 empeoraban. Estas respuestas evidencian que el fenómeno de resistencia no es fácil de observar, pues de los encuestados la mayoría de los predios tenían algún grado de resistencia.

En lo que respecta a la correlación entre el número de dosificaciones y resistencia para las diferentes categorías, se observó que es altamente significativa para los corderos, significativa para ovejas y no significativa para los capones.

Desglosando por categorías, se dan 7.29 dosificaciones por año para corderos; 6.59 para ovejas y 5.4 para capones, lo cual comparado con los últimos datos obtenidos por el S.U.L, marca un paulatino aumento en el uso de las dosificaciones.

Por último, el análisis detallado del relevamiento en nuestro país, permitió hacer las siguientes consideraciones que fueron ampliamente divulgadas.

- 1º) Existe una relación directa entre el número de dosificaciones y el grado de resistencia.
- 2º) Es un problema particular de cada establecimiento dependiendo principalmente de la utilización de cada grupo químico.
- 3º) Los mayores porcentajes de resistencia antihelmíntica se da con aquellos parásitos más patógenos tales como, *Thichostrongylus spp* y *Haemonchus spp*.
- 4º) Los diferentes grupos químicos han sido utilizados sin un fundamento epidemiológico. Dicho manejo nos puede llevar a situaciones similares a los porcentajes de resistencia de Brasil y/o Paraguay.
- 5º) Sin disponibilidad de antihelmínticos eficaces, las pérdidas productivas debidas a los parásitos gastrointestinales irán en aumento en forma progresiva.
- 6º) El productor agropecuario y la profesión veterinaria en sus distintos ámbitos de acción deberán ser actores fundamentales para evitar que la resistencia antihelmíntica, se transforme en un impedimento para el desarrollo de nuestra producción ovina.

En 1998, se realizó una encuesta en estos predios relevados y se concluyó:

- a) Si bien hay conocimiento del problema, hay poca concientización de su importancia y falta encare técnico.
- b) Se sigue realizando el control parasitario en base a drogas antihelmíntica sin potencializarlas con acciones de manejo parasitario.
- c) La adopción del Test de Resistencia (lombritest) es baja.
- d) En base a los resultados del relevamiento y disminución del precio de la Ivermectina, se optó por su uso y se redujo la utilización de Bencimidazoles .

En Uruguay, a partir de 1994, no existe información con significación estadística sobre la situación de la RA. Sin embargo, del análisis retrospectivo de trabajos realizados por distintos laboratorios ( S.U.L.-I.N.I.A.-Vet. Dondo), se observan resultados que indican que la situación de la resistencia antihelmíntica se agrava , detectándose en 1998 resistencia del *Haemonchus contortus* a las Ivermectinas.

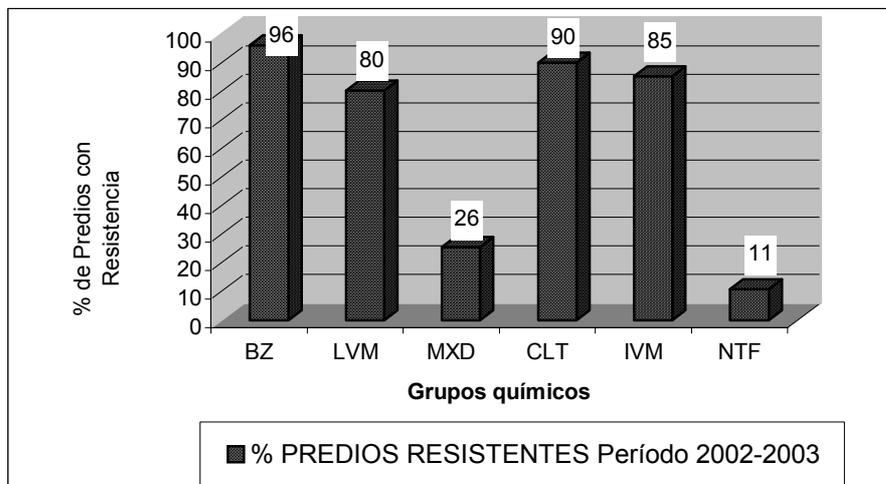
Durante los años 1999-2001, estos tres laboratorios estudiaron 23 predios y encontraron que el 91% presentó resistencia al grupo BZ; 65% al grupo LEV; 65% a las IVM y 62,5% al CLT. El chequeo del grupo Milbemicinas (Moxidectin-MXD) y Naftalophos (NFT), no mostró en ninguno de los casos resistencia.

En los años 2002-2003, en el laboratorio de Sanidad Animal de I.N.I.A. Tacuarembó, se realizaron y analizaron los resultados de 82 Tests de Resistencia (Lombritest). Los grupos químicos evaluados en

esta oportunidad fueron: Bencimidazol, Levamisol, Ivermectina, Closantel, Moxidectin y Naftalophos, (Figura 1).

Como se muestra en la Figura 1, de los 82 establecimientos analizados en el período 2002-2003, un 96% presentó resistencia al grupo BZ; 80 % al LEV; 90% al CLT; 85% a la IVM; 26% al MXD y 11% al NTF.

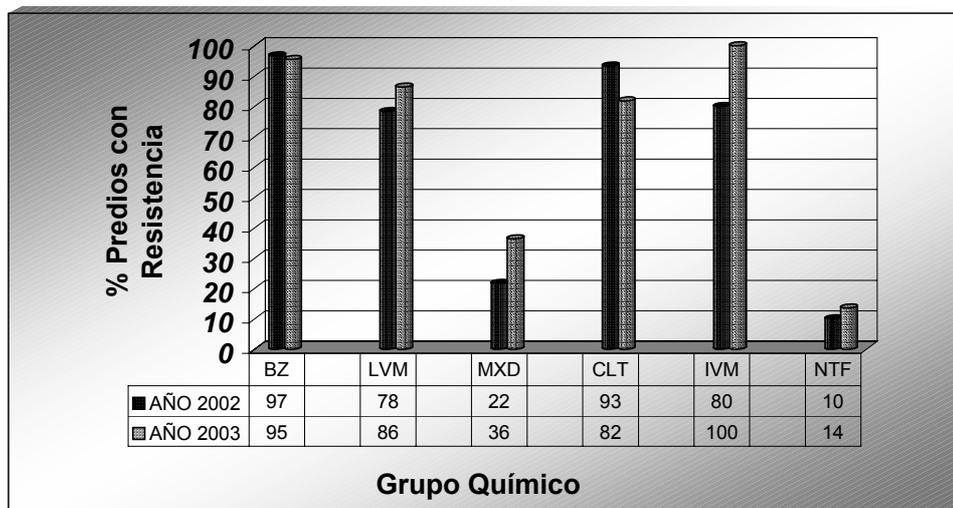
Con relación a los estudios realizados anteriormente, la diferencia más marcada es en lo que respecta a la IVM, así como la evidencia de los primeros casos de resistencia al grupo Milbemicinas y también Naftalophos, probablemente debido al uso de otros Organofosforados.



Fuente: Mederos 2003.

**Figura 1.** Resultados en porcentaje, de la resistencia a los antihelmínticos evaluados en 82 predios distribuidos en todo el país, durante el período 2002-2003.

En la Figura 2, se muestran los resultados discriminados por año, 2002 (60 predios) y 2003 (22 predios). En la misma, se observa que los casos de resistencia a IVM siguen aumentando en porcentaje, lo mismo ocurre con MXD y NTF. En todos estos casos, la principal especie parasitaria involucrada fue *Haemonchus spp.*, aunque en algunos casos se detectaron *Trichostrongylus spp.* y *Cooperia spp.* resistentes a IVM.



Fuente: Mederos (2003)

**Figura 2.** Resultado del análisis de resistencia de los parásitos gastrointestinales a los grupos químicos Bencimidazol (BZ), Levamisol (LVM), Ivermectina (IVM), Closantel (CLT), Moxidectin (MXD) y Naftalophos (NTF), discriminados por año: 2002 (60 predios) y 2003 (22 predios).

Resultados similares se evidenciaron en los Test de Resistencia realizados durante el mismo período en el laboratorio del C.I.E.D.A.G en S.U.L..

En el Cuadro 2 se observa el Porcentaje de Reducción en el Recuento de Huevos (% RRH) para 6 drogas, Levamisol (LVM), Ivermectina (IVM), Bencimidazol (Fenbendazol-FBZ), Moxidectin (MXD), Closantel (CLT) y Naftalofos (NTF) en el estudio de nueve cabañas durante el período 2002-2003. Se consideró 95% la eficacia límite de reducción de H.P.G. para considerar resistencia.

**Cuadro 2:** Resultado de la eficacia de 6 grupos químicos en 9 cabañas

<b>DROGA</b>	<b>CAB 1</b>	<b>CAB 2</b>	<b>CAB 3</b>	<b>CAB 4</b>	<b>CAB 5</b>	<b>CAB 6</b>	<b>CAB 7</b>	<b>CAB 8</b>	<b>CAB 9</b>
<b>LVM</b>	64	91	0	76	65	2	25	59	<b>99</b>
<b>IVM</b>	<b>95</b>	0	67.3	66	75	34	<b>94</b>	0	0
<b>FBZ</b>	0	<b>97</b>	34	27	77	0	26	0	0
<b>MXD</b>	<b>100</b>	33	<b>98.5</b>	<b>95</b>	<b>100</b>	<b>99</b>	<b>98</b>	50	<b>99</b>
<b>CLT</b>	8	63	55	32	0	0	23	0	54
<b>NFT</b>	<b>95</b>	<b>91</b>	<b>99.5</b>	<b>93</b>	<b>97</b>	<b>94</b>	<b>100</b>	<b>84</b>	<b>100</b>

En el cuadro 3 se puede apreciar la variación de predios resistentes y especies parasitarias con respecto al Relevamiento Nacional de 1994. Esto muestra una tendencia, pues corresponde al estudio de casos en 40 predios que fueron chequeados por los Laboratorios de S.U.L. e I.N.I.A en 2003, pero sirve para visualizar las variaciones e incrementos en la situación de la RA.

**Cuadro 3:** Datos de situación de RA y especies involucradas a 6 principios activos en 40 predios de estudios realizados por I.N.I.A. y S.U.L. durante 2003.

<b>GRUPOS QUIMICOS EVALUADOS</b>	<b>N° PREDIOS SUSCEPTIBLES (n=40)</b>	<b>N° PREDIOS RESISTENTES (n= 40)</b>	<b>ESPECIES PARASITARIAS INVOLUCRADAS</b>
Bencimidazol	2 (5%)	38 (95%) <b>(86%)*</b>	<i>Haemonchus spp</i> (90%) <i>Trichostrongylus spp</i> (100%) <i>Ostertagia spp</i> (40%) <i>Oesophagostomum spp</i> (10%)
Levamisol	5 (12.5%)	35 (87.5%) <b>(71%)</b>	<i>Trichostrongylus spp</i> (97%) <i>Haemonchus spp</i> (52%) <i>Ostertagia spp</i> (59%) <i>Oesophagostomum spp</i> (85%)
Ivermectina	10 (25%)	30 (75%) <b>(1.2%)</b>	<i>Haemonchus spp</i> (90%) <i>Cooperia spp</i> (10%)
Moxidectina	36 (90%)	4 (10%)	<i>Haemonchus spp</i> (100%)
Closantel	7 (17.5%)	30 (75%) 3 Dudosos (7.5%)	<i>Haemonchus spp</i> (100%)
Naftalophos (OF)	3 (9.6%)	28 (90.4%)	<i>Haemonchus spp</i> (100%)

\* Resultados del relevamiento del año 1994

Fuente: Laboratorios de INIA y SUL. 2003.

### Principales factores que contribuyen al desarrollo de la RA

El origen y desarrollo de la RA se basa en los siguientes aspectos:

#### 1) Frecuencia de dosificación

El control de los nematodos en base al uso de antihelmínticos es el método más sencillo y económico por lo que los productores apelaron al mismo en forma rutinaria sin tener un diagnóstico previo.

Los buenos precios de la lana; las altas dotaciones, cargas, relación lanar/vacuno; los sistemas criadores con categorías sensibles y la falta de potreros, llevó al uso indiscriminado del control por drogas, con una alta presión química sobre los parásitos, que estimuló la formación de individuos resistentes a los principios activos más utilizados.

Una vez instalada esta RA, obviamente que el problema se agrava aumentando la selección de nematodos resistentes, demostrando hoy a la luz de los resultados, que este control por sí sólo ha dejado de ser sustentable en el tiempo.

## 2) Subdosificación

El hecho de comercializar los ovinos por peso promedio sumado al no uso rutinario de la balanza, fueron otras de las causas que influyeron en la instalación de la RA.

Normalmente al dosificar, el productor y a veces con la complicidad de la posología existente en los prospectos de los productos, dosifica para 40 kilos en todas las categorías adultas y 20 kg para los corderos.

El cambio en la comercialización con el advenimiento del Cordero Pesado SUL, basado en pesos individuales, introdujo el uso de la balanza y evidenció los graves errores que se cometen en la determinación de los pesos en los ovinos y la diferencia existente dentro de una misma población.

Con las dosificaciones por peso promedio, quedaban un número importante de animales, los más pesados, subdosificados que predisponían a la instalación de la RA al quedar nematodos sin eliminar.

Otros errores frecuentes que se cometían y cometen al dosificar, son: a) mal estado de los instrumentos, b) mal uso de las drogas por no homogeneizarlas previamente y durante la dosificación (bencimidazoles que son suspensiones y c) manipulaciones caseras en cuanto a diluciones, concentraciones o mezclas que modifican la composición farmacocinética y eficacia de las drogas.

## 3) Calidad de las drogas

El registro de los diferentes productos comerciales se hace en base a bibliografía referida a experiencias extranjeras, sin un proceso de certificación analítica de los mismos por los Servicios Oficiales del M.G.A.P..

Esto sumado a la imposibilidad de realizar frecuentes controles de calidad por la inmensa cantidad de productos comerciales, la falta de recursos humanos y económicos, conllevó a la existencia de productos de baja calidad que favorecían a la RA, pues no cumplían con el rol de eliminar la totalidad de los nematodos.

Actualmente los Servicios Oficiales, a pesar de sus limitantes ajenas a los técnicos, son rigurosos en los registros y realizan controles de calidad de productos extraídos al azar en “boca de salida” (comercios de productos veterinarios), lo cual sin ser lo ideal, ha repercutido favorablemente en la preocupación de los laboratorios por comercializar productos con la concentración y calidad adecuada, haciendo desaparecer del mercado, “empresas” que mucho dejaban que desear.

## 4) Rotación de grupos químicos

El uso frecuente y sistemático del mismo principio activo durante muchos años genera nematodos resistentes al mismo.

Ante esta realidad, se recomendó la rotación anual de principios activos de amplio espectro, fundamentada en que a las poblaciones en refugio seleccionadas por el antihelmíntico usado en un año, al siguiente, al variar el principio activo con diferente modo de acción fueran eliminadas.

Esta recomendación es válida para drogas sin persistencia (BZ y LVM) pero en el caso de aquellas con mayor persistencia y poder residual (Grupo de AVM), se sugiere rotar el principio activo con diferente acción en el siguiente tratamiento y no en forma anual, para no presionar químicamente a las lombrices resistentes existentes.

### 5) Introducción de animales

La introducción de animales parasitados con poblaciones de lombrices con la información genética de resistencia adquirida en el predio de origen, es una causa de la aparición, incremento o variación de la RA en otro establecimiento.

Para prevenir este hecho y debido a que comunmente no se conoce la situación de RA del lugar de origen, es clave la dosificación al ingreso con drogas de probada eficacia o combinaciones, que adquieran un amplio espectro.

El chequeo post tratamiento (C.P.T.) a los 10 días, debe dar un HPG de 0, para confirmar el éxito del tratamiento.

### Consideraciones Finales

Partiendo de la premisa de que la RA es un proceso gradual y particular de cada predio, analizando los datos de los diferentes chequeos, se aprecia que los resultados han variado sustancialmente con respecto al Relevamiento Nacional de 1994.

La realidad actual, demuestra:

Resistencia a **Bencimidazoles** de *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Ostertagia* y *Oesophagostomum*.

Resistencia a **Levamisoles** de *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Ostertagia* y *Oesophagostomum*.

Resistencia a **Ivermectinas** de *Haemonchus*, *Trichostrongylus* y *Cooperia*.

Resistencia a **Closantel** de *Haemonchus*.

Resistencia a **Moxidectin** de *Haemonchus*.

Resistencia a **Naftalofos** de *Haemonchus* y *Trichostrongylus*.

En base a esta situación, se comprueba que el uso exclusivo de los antihelmínticos no es sustentable, evidenciado por el incremento de la R.A. y se debe pregonar por un Control Racional e Integrado de los Nematodos Gastrointestinales (C.R.I.N.G.I.), integrando diferentes medidas de control, muchas de las cuales aún se encuentran en etapas de investigación.

Las recomendaciones son:

- 1) Realizar un **correcto diagnóstico de situación** y basados en los síntomas, HPG y eventualmente autopsias parasitarias, confirmar que realmente existe una alta carga parasitaria y saber los géneros más prevalentes, no incurriendo en el común error de tratar ovinos en mal estado por limitantes nutritivas.
- 2) En base a los resultados del Test de Resistencia ( **Lombritest**), una medición objetiva del fenómeno de resistencia, determinar la eficacia de los diferentes principios activos, y elegir la droga o combinación de drogas que resulte efectiva.
- 3) **Dosificaciones estratégicas** ( preencarnerda, parto y destete), las que se aplican en determinados momentos del ciclo productivo, fijas e independientes de la carga parasitaria por cumplir un buen aporte en el control parasitario en base a los conocimientos epidemiológicos.
- 4) **Dosificaciones tácticas**, que se administran o no, entre las estratégicas, dependiendo de los síntomas y carga parasitarias (HPG).

En algunas ocasiones se puede utilizar la dosificación dirigida, sólo a aquellos animales que presentan síntomas (FAMACHA en caso de anemia por *Haemonchus*).

- 5) **Monitoreo continuo de la eficacia de las drogas**, lo que se realiza con análisis de HPG a los 10 días del tratamiento (Control Post Tratamiento- C.P.T.).
- 6) Manejo antiparasitario en momentos claves (Ej. destete de corderos) con **pasturas seguras** que presenten un grado de desafío parasitario bajo (nivel de infestación de larvas) que no implican riesgo en el corto plazo.

Otras medidas a considerar que ya se están desarrollando en el país son la resistencia genética, uso de dietas ricas en proteínas y pasturas con taninos condensados.

## Conclusiones

El diagnóstico de la RA en los ovinos, ha modificado el escenario del control parasitario en base exclusivamente a drogas antihelmínticas, las que demostraron no ser una medida sustentable. Como contrapartida ha permitido identificar a aquellos principios activos o combinación de ellos, para utilizar en cada situación, logrando eficacia y amplio espectro.

La RA es un proceso gradual y diferente en cada predio. Estudios a través de los años han demostrado como se incrementan y varían los porcentajes de reducción de recuentos de huevos y las especies parasitarias comprometidas.

El Control Racional e Integrado de los Nematodos Gastrointestinales se debe basar en la asociación de drogas antihelmínticas con manejo antiparasitario (pasturas seguras) y empezar a incluir la resistencia genética.

Instituciones públicas y privadas deben sumar esfuerzos y desarrollar líneas de investigación para trabajar en otros métodos de control como ser: vacunas, hongos nematófagos, dietas ricas en proteínas y pasturas con taninos condensados.

La profesión veterinaria en sus distintos ámbitos de acción deberá ser actor fundamental para generar y transferir conocimientos en el control de los N.G.I. y evitar que la RA se transforme en una restricción para el desarrollo de la producción ovina.

El productor ovino debe asesorarse y aplicar en forma estructural en su predio: diagnóstico correcto; uso del lombritest; monitoreos (HPG); dosificaciones estratégicas, tácticas y dirigidas; chequeos post tratamientos (C.P.T.); manejo antiparasitario (pasturas seguras) y evitar las causas más comunes de RA: uso irracional de antihelmínticos; subdosificaciones; errores en la administración e introducción de animales.

## Referencias

- Bonino J., Salles J. 1995. Resistencia Antihelmíntica de parásitos gastrointestinales en ovinos. Asociación Rural del Uruguay. 4p.
- Bonino, J., Salles, J., Gil, A.. 2001. Resistencia Antihelmíntica en Ovinos. Producción Ovina (14) 15 - 23.

- Bonino, J. 2002. Resistencia antihelmíntica de Parásitos Gastrointestinales en Ovinos. In: Resistencia genética del ovino y su aplicación en sistemas de control integrado de parásitos. FAO 2003. 55 - 60.
- Bonino J. 2002. Resistencia antihelmíntica de parásitos gastrointestinales en ovinos. INIA Tacuarembó. Serie de Actividades de Difusión 299. 6 - 10.
- Casaretto, A. 2002. Factores que contribuyen a la aparición de resistencia antihelmíntica. INIA Tacuarembó. Serie de Actividades de Difusión 299. 11 - 13.
- Castells D., Nari A., Rizzo E., Mármol E., Acosta D. 1995. Efecto de los nematodos gastrointestinales sobre diversos parámetros productivos del ovino en la etapa de recría. Año II 1991. Producción Ovina (8). 17 - 32.
- Castells, D., Mederos, A., Lorenzelli, E., Macchi, I., 2002. Diagnóstico de resistencia antihelmíntica de *Haemonchus* spp a las Ivermectinas en el Uruguay. En: Resistencia genética de ovinos y su aplicación en sistemas de control integrado de parásitos. FAO 2003. 61 - 66.
- Castro, E., Trenchi, H. 1954. Fauna parasitológica comprobada en el Uruguay. Laboratorio de biología animal "M.C.Rubino". 84 pp.
- Mederos, A. 2003. Evolución de la resistencia antihelmíntica en Ovinos. INIA Tacuarembó Serie de Actividades de Difusión INIA 359. 12-20.
- Nari, A., Cardozo, H., Berdie, J., Canabez, F., Bawden, R. 1977a. Dinámica de población para nematodos gastrointestinales para ovinos en el Uruguay. Veterinaria (14) 66.
- Nari A., Hansen J., Eddi C., Martins J. 2000. Control de la resistencia a los antiparasitarios a la luz de los conocimientos actuales. XXI Congreso Mundial de Buiatría, Punta del Este, Uruguay.
- Nari A., Salles J., Castells D., Hansen J. 1997. Control of gastro-intestinal nematodes in the farming systems of Uruguay. Proceedings of a workshop organized by FAO and the Danish Centre for Experimental Parasitology Ipoh, Malaysia. FAO N° 141. ISSN 0254-6019.
- Nari A.; Salles J.; Gil A.; Waller P.; Hansen J. 1996. The Prevalence of anthelmintic resistance in nematode parasites of sheep in Southern Latin America: Uruguay. Veterinary Parasitology (62) 213-222.

---

**OPTIMIZACIÓN DE NUEVOS ANTIHELMÍNTICOS EN DESARROLLO,  
APROXIMACIÓN MOLECULAR**

Pablo Mendina<sup>7</sup>, Jenny Saldaña<sup>8</sup>, Ivana Nuñez<sup>9</sup>, Mauricio Silvera<sup>10</sup>,  
América Mederos, Eduardo Manta<sup>3</sup> y Laura Domínguez<sup>7,9\*</sup>

La resistencia al arsenal terapéutico para el control de infecciones por helmintos en rumiantes, a drogas de amplio espectro tipo bencimidazoles<sup>1</sup> y avermectinas<sup>2</sup>, se ha tornado un fenómeno global, ampliamente descrito, como resultado de selección por tratamiento quimioterápico.<sup>3,4</sup>

El descubrimiento y desarrollo de nuevos modelos químico-farmacológico es estratégicamente necesario para preservar las ventajas económicas y sanitarias logradas a través de la quimioterapia. Si se consideran los costos y tiempo requerido para el desarrollo de nuevos agentes de manera tradicional, resulta claro que la inclusión de tecnologías nuevas, tales como aproximaciones moleculares a mecanismos, genética, etc., resultará beneficioso. Sin embargo, es conveniente tener presente la escasa información de que se dispone a nivel molecular de fisiología de helmintos, el principal obstáculo limitante del uso de estas estrategias.

Finalmente, no resulta menor el considerar el escaso interés de la Industria Farmacéutica en el desarrollo de nuevos antihelmínticos, frente a otras áreas de interés como la quimioterapia del cáncer, SIDA, etc.

En este contexto, atendiendo a una clara demanda de un país donde la producción ganadera resulta pilar de su economía, y donde las pérdidas que se registran por ausencia y/o ineficacia de antihelmínticos disponibles son cuantiosas, hemos iniciado en la Facultad de Química, una línea de Investigación dirigida a la **búsqueda de nuevos agentes antihelmínticos**. En un trabajo conjunto entre las Cátedras de: Química Farmacéutica y Farmacología y Biofarmacia, se diseñó, sintetizó, y evaluó la actividad antihelmíntica *in vitro* y toxicidad aguda en rata, de una nueva serie de compuestos tipo 2-amino-4-hidroxi- $\delta$ -valerolactama (**1**), estructuralmente relacionados a un grupo de metabolitos secundarios de origen marino (**2**).<sup>5</sup> Estudios fisicoquímicos (estabilidad, solubilidad, lipofilia), orientaron la selección de algunos de estos derivados para continuar las etapas de pruebas de actividad, ahora *in vivo*, en modelo de rata y lanar. La observación de pérdida de actividad de tales compuestos en ambos modelos *in vivo* respecto a la presentada en modelo *in vitro*, en estudios comparativos con albendazol (usado como droga de referencia), justifican la etapa actual de estudio. En esta, aspectos farmacocinéticos y moleculares (aproximación mecanística) son tenidos en cuenta para el diseño racional de modificaciones químicas sobre nuestros compuestos, dirigidas al aumento de permeación y tiempo de residencia en el parásito. De esta manera se pretenden optimizar estos nuevos antihelmínticos para su uso oral en la clínica veterinaria.

Las etapas cumplidas para estos nuevos antihelmínticos en desarrollo se pueden resumir según:

---

<sup>7</sup> Cátedra de Farmacología y Biofarmacia

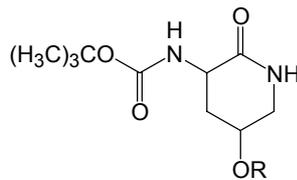
<sup>8</sup> Laboratorio de Experimentación Animal – e mail: [ldoming@fq.edu.uy](mailto:ldoming@fq.edu.uy) - Tel. 598 2 9246629

<sup>9</sup> Cátedra de Química Farmacéutica - Facultad de Química, Universidad de la República. Av. General Flores 124 -Montevideo, Uruguay

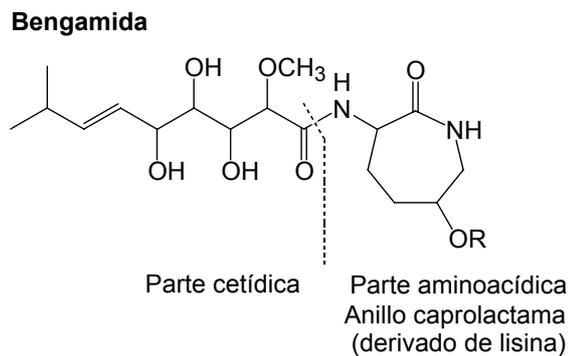
- 1- **Química y azahar:** el interés mostrado por la química novedosa presentada por una serie de metabolitos de origen marino descrito por Crews<sup>5</sup>, “bengamidas” (2) resultado de la fusión de una parte aminoacídica con una policetídica, sumado a presentar actividades farmacológicas interesantes (antitumoral, antihelmíntica, etc.<sup>5</sup>), motivó nuestro interés de desarrollar metodología sintética para su obtención. En particular, una simplificación estructural de la parte aminoacídica, llevó a la obtención de la serie de compuestos tipo  $\delta$ -valerolactama (1) antes mencionado<sup>6</sup>.

Producto 1a: R = H

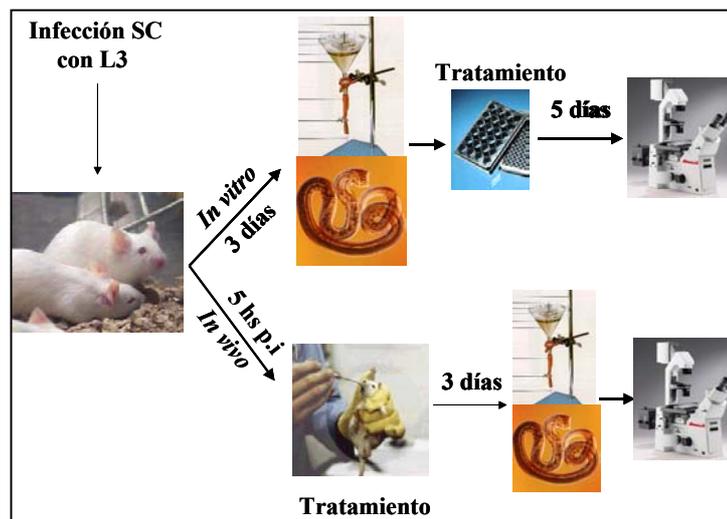
Producto 1b: R = Myr = C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>CH<sub>3</sub>



1  
2



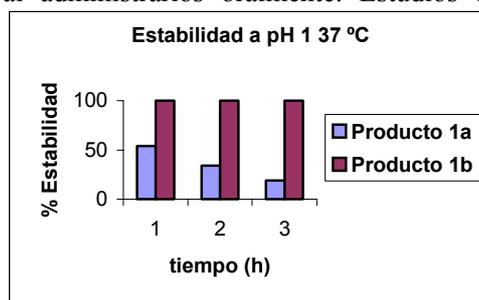
- 2- **Química vs actividad:** se impone el contar con un modelo farmacológico *in vitro* que permita ser usado como herramienta para búsqueda de nuevos agentes antihelmínticos, sensible, rápido y que requiera poca cantidad de muestra (mg). Con este propósito, se desarrollaron dos nuevos modelos, *in vitro* e *in vivo* ( en rata), utilizando el nematodo *Nippostrongylus brasiliensis* en su estadio parasitante L4<sup>6,7</sup>.



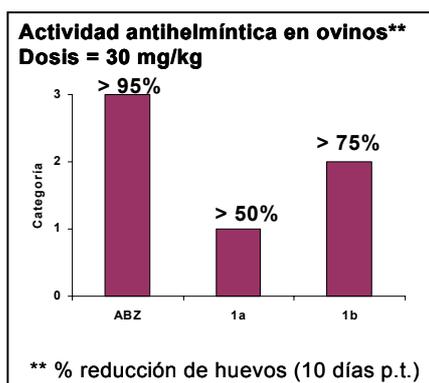
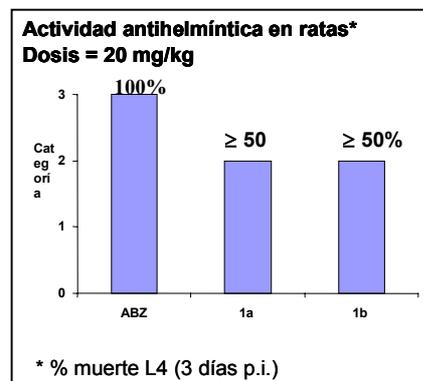
3. **Nuevos potenciales antihelmínticos:** curiosamente, y de manera casi azarosa, esta nueva serie de compuestos que presentan una sola de las partes estructurales (aminoacídica) de las bengamidas, resultaron más activos que éstas según lo reportado, y aún más, todos superaron a drogas de referencia, como albendazol (ABZ), al ser ensayados *in vitro*.<sup>6</sup> (CE<sub>50</sub>: concentración eficaz para matar 50% L4)

Producto	CE <sub>50</sub> (M)
ABZ	3.40E-07
1a	2.04E-10
1b	3.81E-09

4. **Desarrollo:** se diseñaron y ejecutaron etapas para la selección de los “mejores” compuestos candidatos para ensayar su actividad en lanares al administrarlos oralmente. Estudios de estabilidad y solubilidad, en fluidos biológicos simulados (gástrico, intestinal, plasma), sumado a una estimación de tiempo y costos de síntesis a escala de 100 gramos, llevó a la obtención de dos de estos compuestos (**1a**, **1b**). Para estos estudios se desarrollaron técnicas de análisis (HPLC), y validación de las mismas, por primera vez.



5. **Actividad en rata y oveja:** se realizaron estudios de actividad en el modelo de rata infectada que se dispone<sup>7</sup> para ambos compuestos, y de biodisponibilidad en orina, recuperando el 100% de la dosis administrada. Finalmente, se realizaron ensayos preliminares de actividad en modelo de infección natural múltiple en oveja, y la eficacia fue evaluada según guías de W.A.A.V.P.<sup>8</sup>. En los estudios realizados con ambos modelos, se incluyó el albendazol como referencia. Aún tratándose de dos modelos no comparables, los resultados preliminares sugieren para ambos productos, y a las dosis



ensayadas, menor actividad que la registrada para los tratamientos con albendazol a dosis similares, tanto en modelo de rata como de oveja; contrariamente a lo observado en modelo *in vitro*.

6. **Optimización de nuevos antihelmínticos para su uso oral:** para explicar la pérdida de actividad *in vivo* observada para estos compuestos, descartada como causa la biodisponibilidad (al menos en rata), se centró el estudio en dos aspectos básicos relevantes, la farmacocinética y una aproximación molecular al mecanismo de acción, en lo que se trabaja actualmente. De manera resumida, estos estudios llevaron al diseño de modificaciones químicas sobre los compuestos en desarrollo, con la hipótesis de que aumentar la permeación y tiempo de residencia en el parásito, favorecerá interacciones a nivel molecular en el blanco parasitario. Finalmente, nuevos estudios de actividad en lanares, de estos compuestos optimizados serán realizados para confirmar la mejora de la eficacia oral.

### Agradecimientos

Distintas Instituciones han financiado en el curso de este trabajo, contribuyendo a su avance, como a la capacitación de RR.HH.: PEDECIBA (proy. URU/97/016), CSIC (Universidad de la República), SAREC (Suecia), INIA (Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria).

### Referencias

- 1 Taylor M, Hunt K, Goodyear K (2002) The effects of stage-specific selection on the development of benzimidazole resistance in *Haemonchus contortus* in sheep. *Vet. Parasitol.* 109: 29-43
- 2 Gill J, Kerr C, Shoop W, Lacey E (1998) Evidence of multiple mechanisms of avermectin resistance in *Haemonchus contortus* – comparison of selection protocols. *Int. J. Parasitol.* 28: 783 – 789
- 3 Meinke P (2001) Perspectives in animal health: old targets and new opportunities. *J. Med. Chem.* 44(5): 641 – 658
- 4 Freeman A, Nghien C, Li J, Ashton F, Guerrero J, Shoop W, Schad G (2003) Amphidial structure of ivermectin-resistant and susceptible laboratory and field strains of *Haemonchus contortus*. *Vet. Parasitol.* 110:217 -226
- 5 Crews P, Hunter L (1993) The search for antiparasitic agents from marine animals. In: Attaway, D., Saborsky, O. (Eds.), *Marine Biotechnology Volume I: Pharmaceutical and Bioactive Natural Products*, Plenum Press, New York, USA, 343-387
- 6 Gordon S, Costa L, Incerti M, Manta E, Saldaña J, Domínguez L, Mariezcurrena R, Suescum L (1997) Synthesis and *in vitro* anthelmintic activity against *Nippostrongylus brasiliensis* of new 2-amino-4-hydroxy- $\delta$ -valerolactam derivatives. *Il Farmaco* 52(10): 603 – 608
- 7 Domínguez L, Saldaña J, Chernin J (2000) Use of L4 larvae of *Nippostrongylus brasiliensis* for the *in vivo* screening of anthelmintic drugs. *The Can. J. Vet. Res.* 64: 160-163
- 8 Wood I, Amaral N, Bairden K, Duncan J, Kassai T, Malone J, Pankavich J, Reincke R, Slocombe O, Taylor S, Vercruyse J (1995) World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P.) second edition of guidelines for evaluating the efficacy of anthelmintics in ruminants (bovine, ovine, caprine). *Vet. Parasitol.* 58: 181 – 213

---

## PRUEBA DE CAMPO CON UNA DROGA COMBINADA

América Mederos y Diego Irazoqui<sup>11</sup>

### Introducción

La resistencia antihelmíntica (RA) en ovinos, está ampliamente difundida en los sistemas de producción ovina y caprina de todo el mundo. En los últimos años, aparecen muchos artículos y revisiones en la literatura sobre la RA, las cuales pierden vigencia rápidamente al aparecer nuevos informes (Waller, 1997a). Desde el punto de vista técnico, una población de parásitos se considera resistente cuando la dosis recomendada, falla en alcanzar el 95% de eficacia.

Actualmente, las tres principales familias de antihelmínticos (Bencimidazoles, Levamisoles y Avermectinas), están en riesgo ya que se han desarrollado cepas parasitarias que son resistentes a algunas de ellas y otras que son resistentes a más de una familia. En Australia fue el primer país donde se reportó la presencia de una cepa de *Haemonchus contortus* múltiple resistente (Coles *et al*, 2002).

En Nueva Zelanda, se ha estimado mediante modelos de predicción que las pérdidas producidas por la RA a la industria ovina es de 18 millones de dólares neocelandeses (Leathwick, 2002).

En Uruguay, luego que la resistencia fue diagnosticada y se cuantificó la magnitud de la misma en nuestras majadas por Nari y col (1996), se han estado produciendo informes de diagnóstico permanentemente y hoy se sabe que los niveles de resistencia en predios a Bencimidazoles, Levamisoles e Avermectinas, alcanzan niveles importantes (Bonino, 2002; Casaretto, 2002; Castells, 2002; Mederos, 2003).

Hasta el momento no ha sido posible demostrar que la reversión de la RA pueda ocurrir (Le Jambre 1982, Martin, 1987, Prichard, 1980), por lo tanto, es necesario preservar la vida útil de aquellos compuestos que aún son eficaces en cada predio.

Aunque la aparición de la RA en un predio no es fácil de prevenir (solamente que dejando de usar antihelmínticos), el mismo puede ser retardado y su impacto puede ser manejado. Para lograr tales objetivos y maximizar la producción ovina, es importante no utilizar solo drogas para el control de los parásitos, sino que es recomendable utilizar medidas de control integradas como ser el manejo del pastoreo, mejoras en la nutrición, empleo de animales resistentes, entre otras.

En general, es reconocido por la mayoría de los expertos que la mejor estrategia para retardar la aparición de RA es usar drogas combinadas antes de que la resistencia se diagnostique. Se ha demostrado que la rotación anual de grupos químicos, sobre todo de aquellos con efecto residual, es una medida que acelera el desarrollo de cepas resistentes, por lo cual es aconsejable rotar de grupo químico después de cada tratamiento.

El objetivo de este trabajo fue evaluar el comportamiento de una molécula combinada de 3 grupos químicos (Bencimidazol, Levamisol e Ivermectina) en diferentes predios con resistencia a los grupos mencionados.

La metodología utilizada fue la de diagnóstico de resistencia in vivo mediante el Test de % de Reducción del Conteo de Huevos (%RCH) conocido en nuestro medio como "Lombritest". En

---

<sup>11</sup> DMV, Laboratorio Merial SA

resumen, la metodología implica un trabajo de campo, donde el día 0 (comienzo de la prueba) se formaron grupos de 10-12 corderos (categoría más susceptible) distribuidos al azar, con un nivel de infestación parasitaria media (medido previamente a través del HPG), identificándose los grupos. El grupo control quedo sin dosificar y se retiraron muestras de materias fecales individuales y a los distintos grupos se les dosificó con la droga correspondiente de acuerdo a la dosis establecida.

Al día 10, se volvió a retirar muestras de materias fecales individuales de todos los animales de cada grupo.

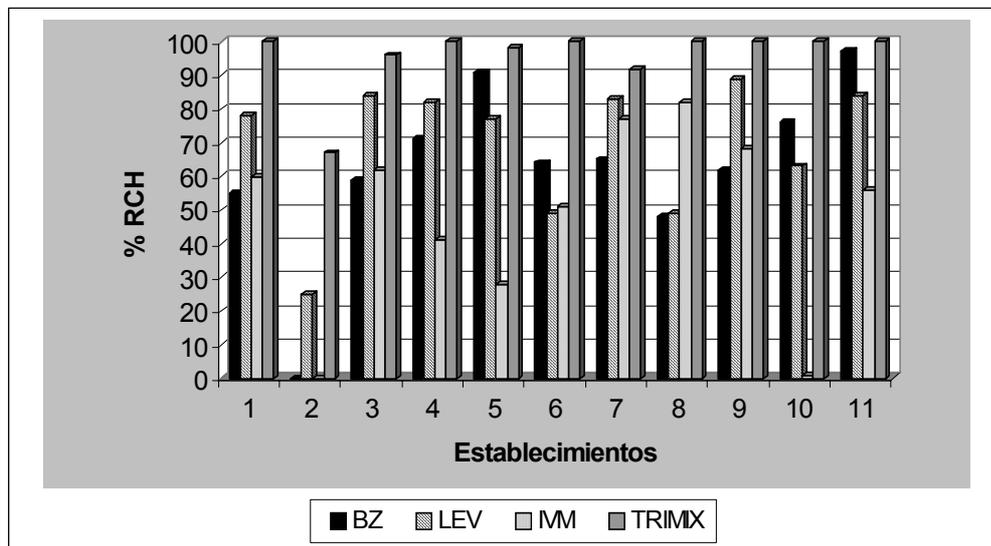
En el laboratorio, se realizaron los análisis de HPG mediante la técnica de McMaster modificada (según protocolos descriptos por D.I.L.A.VE "M.C. Rubino") y cultivos de larvas del grupo control Día 0 y control y demás grupos el día 10.

Los resultados de HPG obtenidos fueron procesados y mediante matemática se obtuvieron los resultados de la eficacia de las 4 drogas o sea el % RCH.

**Resultados de la evaluación de la droga triple combinada**

En la Gráfica 1 se muestran los resultados de los % RCH de la evaluación de 4 drogas: Bencimidazol (Bz), Levamisol (Lev), Ivermectina (Ivm) y Triple combinación (Bz+Lev+Ivm). Cabe destacar que los análisis de los establecimientos 1 a 10 se procesaron en el Laboratorio de INIA Tacuarembó y el establecimiento 11 en el Laboratorio de CIEDAG, SUL.

En el mismo se puede ver para el grupo Bz, solo un establecimiento tuvo un %RCH superior a 95%, mientras que en todos los establecimientos, los grupos LEV e IVM, no alcanzó ninguno el %RCH de 95, por lo tanto, estas drogas no están siendo eficaces contra los géneros parasitarios presentes en la muestra.



**Figura 1.-** Resultados de los %RCH para Bencimidazol, Levamisol, Ivermectina y Triple mezcla, en 11 establecimientos en diferentes departamentos del país.

Sin embargo, el grupo de la triple combinación, presentó buenos niveles de RCH en 9 de los establecimientos evaluados, en uno mostró una eficacia un poco debajo de 95 (92%) y otro establecimiento redujo solo el 62%, pero en este caso la eficacia para 2 de los 3 grupo químicos (BZ e IVM) fue nula.

**Cuadro 1:** Resultado del Test de % de Reducción del Conteto de Huevos, de una droga triple combinada (Trimix) en comparación con los 3 principios activos que la componen, por separado. En paréntesis, se muestra los géneros parasitarios que no fueron reducidos, para cada uno de los grupos, y en la última columna el grupo control

PREDIO	DPTO	% RCH (% de géneros parasitarios del cultivo de larvas)				Géneros larvarios Grupo control (%)
		BZ	LEV	IVM	TRIMIX Día 10	
1	T y TRES	<b>55</b> (H=97;T=3)	<b>78</b> (H=69;T=13, Oe=18)	<b>60</b> (H=99;T=1)	<b>100</b> (H=100,12 larvas)	(H=94;T=4; Oe=2)
2	Paysandú	<b>0</b> (H=100)	<b>25</b> (H=100)	<b>0</b> (H=100)	<b>67</b> (H=100)	(H=95, T=2)
3	Tacuarembó	<b>59</b> (H=100)	<b>84</b> (H=100)	<b>62</b> (H=100)	<b>96</b> (0)	(H=64; T=6)
4	Tacuarembó	<b>71</b> (40;T=60)	<b>82</b> (H=19;T=77, Oe=4)	<b>41</b> (H=100)	<b>100</b> (0)	(H=27;T=23; Os=4;Oe=18 Co=28)
5	Paysandú	<b>91</b>	<b>77</b>	<b>28</b>	<b>98</b>	H=19;T=46, Os=10;Oe=2 Co=23
6	Tacuarembó	<b>64</b> (H=37;T=63)	<b>49</b> (T=73; Oe=27)	<b>51</b> (H=79;T=15 Co=6)	<b>100</b>	(H=25;T=60; Co=15)
7	Paysandú	<b>65</b> (H=100)	<b>83</b> (H=97;T=1 Oe=2)	<b>77</b> (H=75; Co=25)	<b>92</b>	(H=77;T=10; Oe=1; Co=12)
8	Paysandú	<b>48</b>	<b>49</b>	<b>82</b>	<b>100</b>	(H=1;T=91; Os=2;Co=6)
9	Paysandú	<b>62</b>	<b>89</b>	<b>68</b>	<b>100</b>	-
10	Paysandú	<b>76</b>	<b>63</b>	<b>1</b>	<b>100</b>	-
11	Florida	<b>97</b>	<b>84</b>	<b>56</b>	<b>100</b>	-

Nota: falta procesar alguna de la información de los cultivos de larvas que no figuran sobre los cultivos de larvas

### **Consideraciones Finales**

Los resultados obtenidos de la evaluación de una triple combinación Bz+Lev+Ivm, mostró buenos resultados en predios donde cada uno de los principios químicos por separado, han desarrollado resistencia contra diferentes especies parasitarias, principalmente *H contortus*.

Al igual que en Australia y Nueva Zelanda, donde los niveles de resistencia a los distintos grupos de antihelmínticos está muy desarrollada, podemos decir que esta es una herramienta más para ser utilizada en un sistema integrado de parásitos GI de los ovinos en forma racional.

### **Agradecimientos**

Se agradece la colaboración de los colegas K. Cresci, F. Larrosa, A. Ibarburu, C. Pepe, L. Artía por su participación en el trabajo de campo y a los Tec. Agr. Hildo González y Liria Silva por el trabajo de laboratorio.

### **Referencias**

- Castells, D., Mederos, A., Lorenzelli, E., Macchi, I., 2002. Diagnósticos de resistencia antihelmíntica de *Haemonchus spp.* a las Ivermectinas en el Uruguay. *En: Resistencia genética del ovino y su aplicación en sistemas de control integrado de parásitos. FAO Animal production and Health paper*, 61-66.
- Le Jambre, LF., Martin, PJ., Jarret, RG., 1982. Comparison of changes in resistance of *Haemonchus contortus* eggs following withdrawal of thiabendazole selection. *Research in Veterinary Science* 32: 39-43.
- Leathwick, EM, Sutherland, IA. 2002. 32<sup>nd</sup> Seminar Proceedings, Sheep & Beef Cattle Veterinarian Society.
- Love, S., Coles, G., 2002. Anthelmintic resistance in sheep worms in NSW, Australia. *The Veterinary Record*, January 19, 2002; 87.
- Martin, PJ., 1987. Development and control of resistance to anthelmintics. *International Journal for Parasitology* 17: 493-501.
- Mederos, A., 2003. Resistencia antihelmíntica de los parásitos gastrointestinales de los ovinos. *Sociedad de Productores de Corriedale, Anuario 2003: 98-101.*
- Nari, A., Salles J., Gil, A., Waller, P., Hansen, J., 1996. The prevalence of resistance in nematode parasite of sheep in Southern Latin America: Uruguay. *Veterinary Parasitology* 62, 213-222.
- Prichard, RK., Hall, CA., Kelly, JD., Marin, ICA., Donald AD., 1980. The problem of anthelmintic resistance in nematodes. *Australian Veterinary Journal* 56: 239-251.
- Waller, PJ., 1997a. Anthelmintic resistance. *Veterinary Parasitology* 72: 391-412.

## TRIMIX.

### COMBINACIÓN DE DROGAS ANTIHELMÍNTICAS

Diego Irazoqui

#### Introducción

Desde hace varios años en todo el mundo incluido Uruguay y los países de la región se vienen detectando en ovinos cepas de parásitos gastrointestinales (G.I.) resistentes a los antihelmínticos comúnmente utilizados.

Debido a la susceptibilidad de la especie ovina a los parásitos G.I. y a las condiciones climáticas tan variables de nuestro país hace que una de las herramientas más utilizadas por el Técnico y el Productor para el control de los mismos sea la dosificación frecuente con diferentes drogas antihelmínticas.

Esto se agrava con el hecho de que en la mayoría de los casos no se cuenta con una cabal información epidemiológica del predio en cuestión, manejos anteriores, drogas utilizadas previamente, análisis coprológicos periódicos, etc.

A su vez todavía se utilizan muy poco otras herramientas de control probadas a nivel de nuestro país como lo es el manejo parasitario con pasturas seguras en determinadas momentos del año (destete, parto).

En los últimos años hemos visto como se ha agravado la presencia de cepas resistentes de *Haemonchus Contortus* en especial al grupo de las Avermectinas/Milbemicinas.

Todo esto hace que día a día nos vamos quedando con menos drogas efectivas para combatir a los parásitos G.I. y tengamos que acudir a otras formas de frenar la escalada parasitaria en los animales más susceptibles.

Este fenómeno es común a todos los países que poseen una producción ovina de relevancia y en algunos casos con mayor gravedad que en nuestro país.

El creciente desarrollo de estos casos de resistencia antihelmíntica ha llevado a que, diferentes empresas farmacéuticas de primera línea estén investigando desde hace varios años para lograr un producto que sea efectivo contra estos parásitos resistentes. No ha sido fácil debido a los altos costos de inversión necesarios en investigación y desarrollo y la prueba de ello la tenemos que desde que Merck Sharp & Dohme lanzara la Ivermectina hace más de 20 años; no se ha lanzado al mercado ninguna nueva familia de drogas antihelmínticas.

Por este mismo cambio manifestado por los parásitos las combinaciones de drogas empezaron a jugar un papel muy importante en el control.

### **Perfil del producto TRIMIX.**

En un emprendimiento conjunto entre Merial N.Z. y Nufarm(Cap-Tec NZ), lograron desarrollar una nueva combinación de drogas antihelmínticas la cual mezcla los 3 grupos de drogas de amplio espectro: Albendazol, Levamisol, Ivermectinas.

Estos tres principios activos, tienen formas de acción totalmente diferentes y controlan a los diferentes géneros parasitarios con diversos niveles de eficacia, según su dosis corriente de utilización. Por otro lado ninguna droga elimina todos los parásitos en todos los estadios de su ciclo de vida y en el mismo grado de control, por lo tanto cada familia antihelmíntica individualmente tiene sus limitantes.

Por esta razón y en la medida que se ha logrado obtener una formulación estable de estos tres principios activos hace que se sumen las ventajas que tiene cada uno por separado ya que cada principio activo se utiliza a la dosis normalmente recomendada internacionalmente.

En el caso que hablemos de lombrices resistentes a 1 de los principios activos de TRIMIX, el otro lo controlará, en definitiva es muy difícil que la misma cepa parasitaria sea resistente a dos grupos distintos de antihelmíntico, y mucho más difícil a tres.

Es así que hasta el momento han existido en el mercado combinaciones de BDZ+LEV, IVM+LEV, prontas para el uso, pero aún no se había logrado combinar las tres grandes familias de drogas.

Analizando esta situación desde un punto de vista numérico, vemos que si la capacidad de desarrollar resistencia de una población parasitaria sensible a la droga es de 1 en 1000, en el caso que se usaran dos drogas a la vez es de 1 en 1.000.000; y como en el caso de Trimix, donde tenemos 3 drogas la posibilidad de que se desarrollen cepas resistentes es de 1 en 1.000.000.000(billón).

En la mayoría de los casos analizados incluso con cepas resistentes a los 3 grupos químicos la combinación fue efectiva. Esto se debe a que como se expuso anteriormente que las cepas que son resistentes a una droga, la otra lo mata y en el supuesto caso que hubiera alguna cepa con resistencia a más de un grupo, estaría el tercer grupo disponible para controlarla.

### **Tecnología Innovadora**

TRIMIX es la primera formulación estable del mundo que combina Ivermectina de Merck, levamisol, y albendazol.

La tecnología del producto es bastante innovadora ya que representa una “**suspoemulsión**”, que supera las incompatibilidades básicas propias de mezclar tres drogas muy distintas. A través del uso de la emulsión en un proceso de homogenización, una fase oleosa estable se disuelve dentro de una fase acuosa acidificada. Es así que esta suspoemulsión permite que el Levamisol(que es muy soluble en agua y necesita de un PH bajo) y que la Ivermectina(que es lipofílica y sensible al PH ácido) que puedan ser mezclados y mantenerse estable la formulación en el tiempo. El Levamisol se disuelve inicialmente en la fase acuosa, luego la Ivermectina es agregada en fase oleosa para protegerla de la degradación ácida catalítica, y por último el Albendazol se encuentra suspendido en la fase acuosa.

### Indicaciones de uso

TRIMIX está indicado para el tratamiento y control de infecciones mixtas de nematodos gastrointestinales y pulmonares, tanto estadios adultos como inmaduros, contra cepas sensibles y resistente a alguno o varios de los principios activos que lo componen. Además es eficaz contra el gusano de la cabeza (*Oestrus Ovis*).

A su vez la fórmula se encuentra asociada con dos minerales para suplementar cuando estos son deficientes como son el Selenio y Cobalto.

CONTROL EFICAZ CONTRA.

*Haemonchus contortus*;

*Ostertagia circumcincta*;

*Trichostrongylus axei*;

*Trichostrongylus colubriformis*, *Trichostrongylus vitrinus*;

*Nematodirus spathiger*, *Nematodirus filicollis*;

*Cooperia curticei*, *Cooperia oncophora*;

*Strongyloides papillosus*;

*Chabertia ovina*;

*Oesophagostomum columbianum*

*Oesophagostomum venulosum*;

*Trichuris ovis*;

*Bunostomum trigonocephalum*.

\*Incluyendo estadios larvarios (L4) inhibidos.

Diversos géneros de parásitos resistentes a cualquiera de los 3 principios activos que componen la fórmula de TRIMIX.

**Gusano de la cabeza:** *Oestrus ovis* (sus estadios parasitarios larvarios).

**Gusano pulmonar:** *Dictyocaulus filaria*.

### Composición química

Ivermectina 0,8 g/lit., Levamisol 25,5 g/lit., Albendazol 20 g/lit., Selenio 0,4 g/lit. (como selenito de sodio) y cobalto 1,76 g/lit. (como cobalto EDTA).

### Volumen de la dosis

El volumen de dosis recomendado es de 1cc cada 4 kg, el cual es suficiente para administrar 200mcg/kg. de Ivermectina, 7,5 mg/kg. de Levamisol y 5,0 mg/kg. de Albendazol. Además de esto estaremos suministrando 0,1 mg/kg. de selenio y 0,44 mg/kg de cobalto.

PERIODO DE RETIRO

CARNE: 14 Días

LECHE: No suministrar a animales que produzcan leche o sus derivados para consumo humano.

### **Recomendaciones de uso**

Tanto este producto o cualquier otro que va a ser utilizado por primera vez en un predio recomendamos que sea evaluado por medio de un Lombrices (Reducción del contaje de huevos post-dosificación) antes de disponer de su uso masivo para toda la majada.

Una vez que haya evaluado su comportamiento, le recomendamos que lo utilice en forma racional, manejando una buena estrategia de diagnóstico y monitoreo de los lotes a controlar. Para esto se recomienda la utilización del coprológico como herramienta fundamental para detectar los momentos en que empieza a aumentar la carga parasitaria en los animales además de otros datos como fecha de última dosificación, géneros que están actuando al momento a través del cultivo de larvas, condiciones climáticas, etc.

**MANEJO.** Entendemos que es fundamental acompañar la utilización del producto con diversas medidas de manejo a los efectos de lograr una mejor acción del producto:

1. Ayuno previo: Esta maniobra ayuda a lograr una mejor absorción por parte del animal sobretodo del Lev. y la Iverm. No es conveniente que este sea mayor de 12 hs.
2. Pesar los animales: Pesar una muestra antes de dosificara para ajustar la dosis; debido a los diferentes productos que componen la fórmula, no conviene sobredosificar ya que animales débiles pueden manifestar algún tipo de problema a causa del Levamisol, el margen de seguridad del producto es de 3 veces de dosis indicada.
3. Potrerros de descarga: Conviene por un lapso de 24-48 hs mantener los animales en potrerros de descarga a los efectos de no contaminar los potrerros donde irán a pastorear.

---

## EFFECTOS DE LAS PARASITOSIS EN TERNERAS DE REPOSICIÓN

Carlos Entrocasso<sup>12</sup>,

### Introducción

Según la bibliografía internacional los parásitos gastrointestinales son capaces de reducir el ritmo de crecimiento, ocasionar pérdida de peso, menor producción de leche y hasta la muerte de rumiantes en todo el mundo, sobre todo en los sistemas pastoriles intensivos. Las infestaciones parasitarias son mayoritariamente combinadas entre parásitos del abomaso y del intestino, muchas veces acompañadas por parásitos pulmonares y/o hepáticos según zonas geográficas. En general, cuanto más alta es la carga parasitaria mayor es el efecto negativo en producción, aunque hay un umbral debajo del cual no hay aparentemente efecto.

Es extremadamente difícil establecer ese umbral por estar influenciado por muchas variables, aparte de la edad, que determinan un buen estado de salud (conurrencia de otras enfermedades crónicas, carencias minerales, calidad del alimento, etc.). Sin embargo, la evolución del peso vivo durante el período de crecimiento sería la variable práctica aceptada por todos en el campo científico como evaluador de los efectos de la enfermedad. Sin embargo, para las hembras de reposición se han sumado la pelvimetría, la endocrinología, diagnóstico de preñez, producción de leche, etc., como herramientas de mediciones complementarias para entender los efectos en el área reproductiva.

El período de mayor riesgo de enfermedad se da del destete hasta los 18-22 meses de edad, aunque se podrá discutir esto al final de la presentación en lo concerniente a la recria de vaquillonas de reposición. La influencia climática sobre la producción de forraje y sobre la dinámica de la población parasitaria es ampliamente conocida. Basta citar la completa información epidemiológica en amplias zonas ganaderas del país descritas Fiel y Steffan (1994) para la zona central de pampa húmeda, a Suarez (1994) para la zona semiárida pampeana y a Fiel, Daffner y Alvarez (1994) para la zona subtropical.

Dentro de los géneros más comúnmente encontrados está *Ostertagia sp* y *Cooperia sp* y *Trichostrongylus sp.*, esto es debido a que la mayoría de los estudios se han realizado en áreas de clima templado donde están la mayoría de los tambos y estos géneros predominan ( Gross y col. 1999).

**1.- Base patofisiológica de la respuesta productiva adversa a los parásitos.** (Entrocasso, C. y col., 1986 a, b.; Entrocasso C., 1994; Topps J.H., 1983)

1.a.- **Apetito.** La mayor parte de la explicación de la reducción del crecimiento y de la ganancia de peso es debida, en un 40 al 90%, a la reducción del consumo. El dolor en el órgano afectado no explica todo, sino que están involucradas varias hormonas gastroentéricas ( por ejemplo: colecistoquinina, gastrina, etc.) y la menor producción de jugos digestivos ( reducción de ácido clorhídrico y pepsina) con un marcado retraso en el flujo del alimento del rúmen al abomaso.

1.b.- **Digestibilidad.** Está claramente demostrado los efectos negativos en la digestibilidad de los alimentos ocasionados por los endoparásitos. Los daños estructurales tanto en cuajar como en intestino alteran la eficiencia digestiva. Hay destrucción celular de glándulas digestivas y mal funcionamiento de muchas otras, perdiéndose superficie de digestión y absorción.

---

<sup>12</sup> DMV, Ph.D, Sanidad Animal, Unidad Integrada INTA Balcarce - Fac. Ciencias Agrarias de Balcarce  
E-mail: [centrocasso@balcarce.inta.gov.ar](mailto:centrocasso@balcarce.inta.gov.ar)

**DIGESTIBILIDAD MEDIA APARENTE DE LA DIETA DADA  
A ANIMALES DE LOS GRUPOS TRATADOS Y CONTROL  
DESPUES DEL PRIMER AÑO DE VIDA  
PERIODO TOTAL**

	<b>Tratados (n= 17)</b>	<b>Control (n= 18)</b>
<b>Materia seca</b>	<b>0.59*</b>	<b>0.56</b>
<b>Proteína cruda</b>	<b>0.53*</b>	<b>0.49</b>
<b>Fibra cruda</b>	<b>0.52</b>	<b>0.48</b>
<b>Ext. etéreo</b>	<b>0.69</b>	<b>0.65</b>
<b>Ceniza</b>	<b>0.30</b>	<b>0.25</b>
<b>Mat. orgánica</b>	<b>0.61</b>	<b>0.58</b>
<b>Energía</b>	<b>0.61**</b>	<b>0.57</b>
<b>G. peso (kg)</b>	<b>94</b>	<b>88</b>

<0.05  
\* <0.01  
Adaptación Entrocasso, 1984

1.c.- Balance nitrogenado. La enfermedad parasitaria produce un severa reducción en la retención del nitrógeno demostrando, sobre todo, por un aumento en la excreción fecal y algo menos por orina en procesos agudos de la enfermedad. Demuestra la alteración grave del metabolismo proteico en la enfermedad parasitaria.

**MEDIA DE RETENCION DE NITROGENO EN ANIMALES  
TRATADOS Y CONTROL EN DISTINTOS PERIODOS DE  
LA OSTERTAGIASIS**

	<b>Grupo</b>	<b>g.</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Pre Tipo II</b>	<b>Tratados</b>	<b>28.1</b>	<b>21.1</b>
<b>Sin síntomas</b>	<b>Control</b>	<b>21.1</b>	<b>18.2</b>
<b>Tipo II</b>	<b>Tratados</b>	<b>20.7</b>	<b>16.1 *</b>
<b>Con síntomas</b>	<b>Control</b>	<b>9.4</b>	<b>7.2</b>
<b>Total</b>	<b>Tratados</b>	<b>24.5</b>	<b>18.8</b>
	<b>Control</b>	<b>17.5</b>	<b>13.3</b>

\* = P<0.01  
Adaptación C. Entrocasso, 1984

1.d.- Deposición de proteínas. En la enfermedad no solo cae el consumo y se pierde proteína sino que también se digiere menos. El hígado marca la necesidad de proteína y por alarma hormonal (ej. Corticoides endógenos) se comienza con la degradación de las masas musculares por un marcado aumento del catabolismo proteico para satisfacer esa demanda de aminoácidos. En las vísceras afectadas aumenta la deposición para reparar y muchas veces con hipertrofia de ese órgano (aumento de peso) como se ve en la foto N°1, disminuyendo el rendimiento de la res al gancho.



Foto N° 1.- Cuajo N° 18 normal, observar pliegues cortos y rosados comparado con cuajo N° 64. Infestación predominante de *Ostertagia ostertagi* (Entrocasso, C. 1984)

- 1.e.- Cambios hormonales. Están demostrado los cambios hormonales en corticoides que suben (típica hormona catabólica), como también la gastrina, bajando la tiroxina e insulina, como otras hormonas anabólicas. Esto provoca alteraciones del crecimiento de los músculos y de los huesos como así también puede alterar hormonas sexuales produciéndose un retraso que afectarán la eficiencia reproductiva en hembras (Lacou y col., 1998). Por todo lo citado también habrá menor producción de leche en el año.
- 1.f.- Cambios de la respuesta inmune. Está comprobado que hay un aumento peri parto de la cuenta de huevos parasitarios (Borgsteede 1978) que puede deberse a la activación de larvas inhibidas. También se reconoce que hormonas como corticoides naturales segregados al peri-parto pueden condicionar la caída de la respuesta inmune local, dando la relajación de la respuesta inmune (Block y col. 1987; Kloosterman y col. 1985)

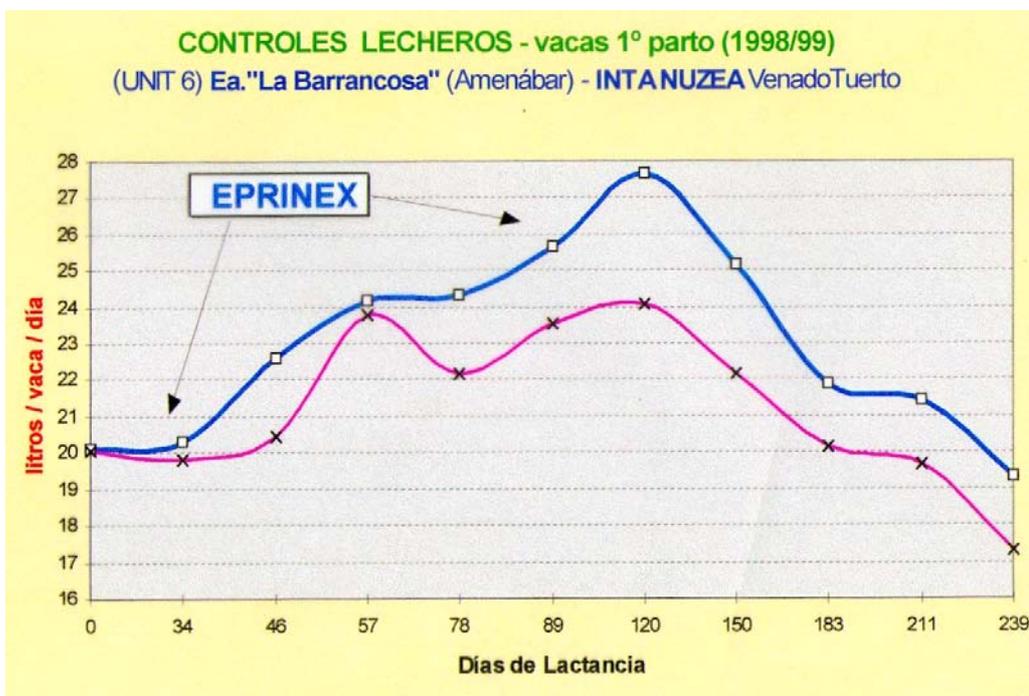
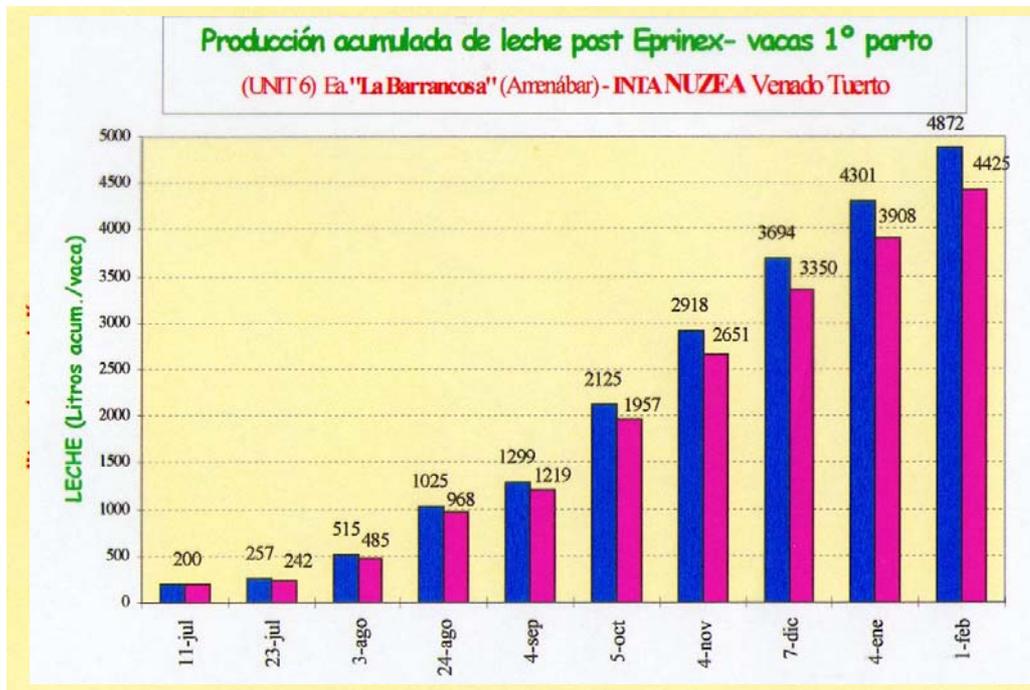
## 2.- Efectos reproductivos y productivos

- 2.a.- Evolución de la ganancia de peso: Se ha demostrado, por cientos de seguimientos a campo por investigadores y asesores privados, que los riesgos de pérdidas de 30 a 40 kg de peso vivo son comunes de encontrar en la zona templada, sin manifestaciones clínicas evidentes. (Steffan y Fiel, 1994) Efectos aún mayores de los parásitos han sido obtenidos en Uruguay (Nari y Risso, 1994) donde con una media de 52 kg en seis casos llegaron a máximos de 90 – 104 kg de efectos en recrias invernadas. El acompañamiento de sarna clínica inicial puede sumar efectos negativos de 10-15 kg. más.

- 2.b.- Pelvimetría: En varias de esas pruebas los efectos en ganancia de peso se vieron reflejados también en la disminución del área pelviana de las vaquillonas de reposición demostrando el efecto negativo en el desarrollo de los huesos (Steffan, 1991; Steffan y col. 1993; Entrocasso, C; Steffan, P. y Almada, A., 1993).
- 2.c.- Efecto en el área reproductiva: El menor ritmo de ganancia de peso reduce el número de animales en alcanzar el peso mínimo de servicio o de inseminación en sistemas de entore precoz y en tambos. Se han encontrado efectos directos en el desarrollo del aparato reproductor en vaquillonas de carne y leche con diferencias anatómicas y funcionales. Anziani y col. encontraron que 19 kg más en la ganancia de peso de vaquillonas Holando en período de recría tenían al tacto mejor aptitud en los úteros para entrar en inseminación, 68% de aptos contra 29% del otro grupo. Steffan y Fiel (1994) citan que en vaquillonas AA de 15 meses tratadas eficientemente con 236 kg de peso promedio tenían 91.7 % de úteros aptos y las no bien controladas con 198 kg (-38 kg) solo 79,4 %
- 2.d.-Efectos productivos. Van Adrichem y Shaw (1977) siguiendo 23 pares de vaquillonas lecheras mellizas monocigotas encontraron que solo 29,3 kg de peso vivo más a los 16 meses de edad (inseminación) producirían luego 191 kg más de leche. También describe que en cinco pares de las no tratadas con antihelmínticos tardaron de 1 a 3 meses más en quedar preñadas.

En su trabajo de recopilación Gross (1999) sobre el efecto de tratamientos antiparasitarios en ganado de leche encuentra que con drogas modernas 17 estudios sobre 18 dan resultados positivos al tratamiento con medias cercanos al 0,5 litros por día. Biodani y Steffan (1988) en ocho rodeos tamberos de la Cuenca Mar y Sierra encontraron que las vacas tratadas repetidamente con fenbendazole mensual producían 200 kg mas de leche (ajustada a 305 días) en la lactancia. Fiel y col. 1991) vacas tratadas dos veces, al parto y a los 45 días producían 57 kg más de leche ajustado a 120 días (no significativo).

Correa Luna y col (en preparación) describe un efecto positivo al tratamiento con eprinomectina (Ivomec®Eprinex, Merial) de 0,42 promedio en 42 días postratamiento pero las diferencias se hacen estadísticamente significativas de 1 litro por día de los días 21 a 42 y de 21 a 56 postratamiento. En uno de lo establecimiento la diferencia de tratar dos veces a las vaquillonas de 1º parto resultó en 486 kg más de producción por animal. Cerca de dos litros por día de promedio y mantenido toda la lactancia.



También se ha demostrado efectos beneficiosos el tratar vacas lecheras multiparas ( Gross y col, 1999) pero es más dependiendo del tipo de alimentación, la infestación de las pasturas y el estado corporal de las vacas.

Por lo expuesto anteriormente y en una cuenta rápida el efecto negativo de los parásitos gastroentéricos en producción de leche puede fácilmente alcanzar los 1000 litros de leche con un valor de \$ 460 (U\$153) por vaquillona que termina su primera lactancia. En vacas adultas con respuesta inmune normales actúan otros factores como la infestación de las pasturas como así también el estado corporal de las vacas.

2.d.- Análisis económico: Efectos del atraso de 27 kg menos por animal en promedio en 100 vaquillonas de entore precoz por debajo del peso mínimo de servicio pueden significar diferencias de \$17000 (U\$ 6000) en valor ternero ya que la diferencia en preñez era de 15% contra 67%, dadas nada más que por moderados problemas parasitarios en vaquillonas. (Entrocasso y col. 1993)

2.e.- Efecto en producción de leche: Ganancias de 30 kg menos en vaquillonas de reposición pueden significar atrasos de entrar en inseminación de 40 días, por lo tanto de comenzar a producir (40 x 20 litros = 800 litros menos) y eso significa \$ 368 (U\$ 123) en valor leche.

El efecto del tratamiento al parto y periparto se midió en 6 unidades lecheras en el área de Venado Tuerto (Correa Luna y col. en preparación) donde alcanzó 0,47 litros por día más de promedio en 55 días promedio de estudio en las tratadas con eprinomectina (Ivomec Eprinex™, Merial). Aunque la diferencia al último día de muestreo era de 1 litro promedio por día, siendo significativa.

Las vaquillonas de 1º parto pastoreaban sobre alfalfa y fueron tratadas luego de dos mediciones de producción de leche para formar los grupos, esto significa unos 28-40 días pos parto.

En una lactancia normal de 305 días daría al menos 142,5 litros dejados de producir que a 0,46 \$ por litro da un valor de \$66 ( U\$ 22).

Hay datos en un establecimiento del área de Venado Tuerto (Correa Luna y col. en preparación) de 486 litros más por animal en las tratadas con eprinomectina, con un valor de \$ 223 (U\$74) en una lactancia, obtenido por tratar dos veces posparto con eprinomectina.

### **3.- Aspectos de control**

El historial de potreros de los establecimientos es de suma importancia. En el se puede considerar el riesgo de la enfermedad. Si hubo problemas en un año la posibilidad de que sigan los problemas al año siguientes son muy altas sino se cambia la estrategia de control. Analizar con un especialista donde están los errores. Puede ser necesario un diagnóstico apropiado de infestación parasitaria en pastos. El hpg seriado en asenso en lotes de animales en crecimientos con evolución de peso bajas relacionado a disponibilidad forrajera buenas, pueden ser indicativos de problemas.

Elegir productos de calidad y rotar las drogas usando las de corta acción (tipo Levamisole o bencimidazol ) cuando hay pocas larvas en pasto y usar las de larga acción (tipo avermectinas-milbemicinas) cuando abundan las larvas en pasto.

Se propician los ayunos pre y postratamientos de 10-12 horas (Sanchez, Alvarez y Lanusse, 1997)

Con respecto al tratamiento de vaquillonas de 1º parto y vacas de tambo, el trabajo de revisión más completo de Gross, y col. (1999) concluyen que en general luego del tratamiento hay: a) un aumento de leche y grasa, b) que la mayor respuesta a los tratamientos se da cuando son peri-parto, c) que con

las drogas modernas se encuentran más respuesta, d) incrementos mayores se dan en los animales más productores y e) que el tratamiento mejora la eficiencia reproductiva.

## Bibliografía

- Anziani, O, Mangol, A.J. Informe para ganaderos. Producción Animal. E.E.A INTA Rafaela.
- Biondani C.A. y Steffan P.E. (1988) "Efecto de las parasitosis gastrointestinales sobre la producción láctea en rodeos lecheros", *Veterinaria Argentina*, 5 (42): 116-127.
- Block, E., McDonald, W.A. & Jackson, B.A (1987) Efficacy of Levamisole on milk production of dairy cows: a field study. *Journal of Dairy Science* 70, 1080- 1085.
- Entrocasso C.M.; Parkins J.J.; Armour J.; Bairden K. and McWilliams P.N. (1986) "Metabolism and growth in housed calves given a morantel sustained release bolus and exposed to natural trichostrongyle infection". *Res. Vet. Sci.* 40, 65-75.
- Entrocasso C.M. ; Parkins J.J.; Armour J.; Bairden K. and McWilliams P.N. (1986) b.)- "Production, parasitological and carcass evaluation studies in steers exposed to trichostrongyle infection and treated with a morantel bolus or fenbendazole in two consecutive grazing seasons". *Res. Vet. Sci.* 40, 76-85.
- Entrocasso, C., Steffan, P.; Almada, A., (1993). "The Impact of a strategic parasite control program with ivermectin on weight gain and associated reproductive performance of Angus heifers in Argentina- Resúmenes de la "XIV ° Conferencia Internacional de la WAAPV", 8-13 de Agosto de 1993, Cambridge, Inglaterra.
- Entrocasso, C., (1994) "Fisiopatología del Parasitismo Gastroentérico". En "Enfermedades Parasitarias de Importancia Económica en Bovinos" . Capítulo 1° Editado por A Nari y C. Fiel, editorial Hemisferio Sur.
- Fiel y col (1991) "Efecto del tratamiento con oxfendazole sobre la producción láctea en vaquillonas Holando Argentina en su primera lactación". X ° Congreso Latinoamericano de Parasitología y I° Congreso Uruguayo de Parasitología, Montevideo, Uruguay, 22 de Noviembre 1991.
- Fiel, C.A.; Daffner, A. y Alvarez, J. (1994) "Epidemiología de los nematodos gastrointestinales en la región Subtropical". En "Enfermedades Parasitarias de Importancia Económica en Bovinos". Capítulo 6. Editado por A. Nari y C. Fiel. Editorial Hemisferio Sur.
- Gross, S. y Ryan, W. and Ploeger, H.W. (1999). " Anthelmintic treatment of dairy cows and its effect on milk production" *Vet. Rec.* 144, 581-587.
- Nari, A y Risso, E., (1994) "Epidemiología y Control de Nematodos Gastrointestinales". En "Enfermedades Parasitarias de Importancia Económica en Bovinos". Capítulo 8. Editores: Nari, A. y Fiel, C. Editorial Hemisferio Sur.
- Lacou-Mengido, I.M., Mejía, M., y col. (1998) "Differences in growing rate and IGF-1 in ivermectin treated and nematode naturally infected dairy heifers from birth to puberty".

- Toops, J.H. (1983) "Nutricion and Gastrointestinal Parasitism". En Nutricional Physiology of Farms Animals" Editado por J.A.F. Rook and P.C. Thomas, Editorial Longam.
- Sanchez,S.F., Alvarez,L.I. y Lanusse, C.E.(1997)." Fasting-induced changes to the pharmacokinetic of albendazole and its metabolites in calves". J. Vet. Pharmacol. Terap. 20, 38-47.
- Steffan, P. E. (1991) "Efectos de la parasitosis gastrointestinal sobre la aptitud reproductiva de vaquillonas". VI ° Simposio Argentino de Producción Animal, AAPA, Tandil, Junio de 1991.
- Steffan, P y Fiel, C., (1994). "Efectos en producción y control de nematodes gastrointestinales en bovinos". En "Enfermedades Parasitarias de Importancia Económica en Bovinos". Capítulo 7.Editado por A. Nari y C. Fiel. Editorial Hemisferio Sur.
- Suarez, V. (1994) "Epidemiología de los Nematodes de la Región Subhúmeda y Semiárida Pampeana" .En "Enfermedades Parasitarias de Importancia Económica en Bovinos". Capítulo 5. Editado por A. Nari y C. Fiel. Editorial Hemisferio Sur.
- Kloosterman, A., Borgsteede , F.h.M. & Eysker, M. (1985) The effect of experimental *Ostertagia ostertagi* infeccion in stabled titres and milk production. Veterinary Parasitology 17, 299-308

---

## PRINCIPIOS FARMACOLÓGICOS PARA UN ADECUADO USO DE LAS DROGAS ANTIPARASITARIAS EN RUMIANTES

Adrián Luis Lifschitz<sup>13</sup>

El control de las parasitosis en rumiantes ha estado y lo está hoy aún, basado en el uso de drogas antiparasitarias y medidas de manejo animal. En los últimos años se han realizado importantes avances respecto de métodos no-químicos para el control antiparasitario como el control biológico, resistencia genética ó desarrollo de vacunas. Aunque los métodos no quimioterápicos podrán tener una mayor relevancia en el control antiparasitario del futuro, el uso de antihelmínticos tiene un rol preponderante para el control de nematodos en los actuales sistemas de producción de animal<sup>1</sup>.

El objetivo del tratamiento antiparasitario es que la droga activa alcance al parásito blanco para interaccionar con sus receptores y desarrollar su acción. Los diferentes géneros parasitarios tienen diversas ubicaciones en el organismo animal y tras un tratamiento con un antihelmíntico, estarán expuestos a las concentraciones de droga/metabolitos alcanzadas en sus respectivos tejido/compartimentos de localización para cada especie parasitaria. La cantidad de droga y la extensión del tiempo de exposición del parásito a la misma van a estar determinados por las características de los procesos farmacocinéticos (absorción, distribución, metabolismo y excreción) de los diferentes compuestos antiparasitarios. **De esta manera existe una directa relación entre comportamiento farmacocinético y eficacia/persistencia de la actividad antiparasitaria.**

Los antihelmínticos benzimidazoles son drogas ampliamente utilizadas en medicina veterinaria. Desde el descubrimiento del tiabendazol en 1961 se han sintetizado numerosas moléculas antiparasitarias a partir del mismo núcleo químico: mebendazol (MBZ), albendazol (ABZ), albendazol sulfóxido (ABZSO), fenbendazol (FBZ), oxfendazol (OFZ) entre otros. Estos fármacos se caracterizan por su amplio espectro de acción antiparasitaria (nematodos, cestodos y trematodos), acción ovicida, poca toxicidad y bajo costo. Los BZD ejercen su efecto antiparasitario por unión a la proteína tubulina e inhibiendo la polimerización de la misma para formar microtúbulos, alterando de esta manera las funciones de división celular, transporte de nutrientes y excreción de desechos metabólicos.

Pobre absorción gastrointestinal y la falta de solubilidad en agua son importantes limitaciones para la formulación, biodisponibilidad y eficacia de los benzimidazoles. Esta falta de solubilidad en agua de los BZD metilcarbamatos como ABZ y FBZ solo permite su formulación en forma de suspensiones para administración oral. La tasa de disolución de estos BZD influye notablemente la extensión de su absorción, su pico de concentración plasmático y el tiempo de residencia en el organismo. La baja absorción que resulta de la administración de los BZD en forma de suspensión por administración oral es uno de los puntos de trabajo estratégicos para optimizar el uso de estos fármacos.

Los BZD son metabolizados extensivamente tras su administración en rumiantes. El metabolismo de ABZ y FBZ consiste en reacciones de oxidación principalmente en hígado formándose los metabolitos sulfóxidos y sulfonas. El proceso metabólico tiene influencia en la eficacia antiparasitaria de las fármacos BZD ya que las drogas madres (ABZ, FBZ) tienen mayor afinidad por la tubulina parasitaria que sus metabolitos sulfóxidos mientras que los metabolitos sulfonas son considerados inactivos.

---

<sup>13</sup> Vet. Dr. Cs. An. Docente Área Farmacología, Departamento de Fisiopatología, Facultad de Cs. Veterinarias, UNCPBA, Tandil, Argentina  
Investigador Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Argentina

Diferentes estrategias farmacológicas han sido ensayadas para aumentar la biodisponibilidad de las drogas BZD. El ayuno pre-tratamiento (12-24 hs) aumenta el tiempo de disolución de ABZ en abomaso tras su administración oral y por lo tanto la cantidad de metabolitos activos que alcanzan el plasma y los principales sitios de localización parasitaria. Por otro lado la modificación de las formulaciones de ABZ para mejorar su disponibilidad a través del uso de compuestos surfactantes o el uso de inhibidores metabólicos están siendo ensayadas. Mientras que formulaciones para administración subcutánea han aparecido para los metabolitos activos ABZSO y OFZ, no se ha conseguido formular las drogas madres para ser administradas en forma parenteral y sigue constituyendo un desafío para el futuro.

La introducción de las primeras avermectinas en la década del 80 revolucionó al mercado farmacéutico veterinario principalmente por la elevada potencia farmacológica de estos compuestos dosificados en el orden de los microgramos por kilo de peso vivo y por su eficacia contra parásitos internos y externos. Debido a la acción de estas drogas contra **endo** y **ecto** parásitos, recibieron la denominación de **fármacos endectocidas**. Los fármacos endectocidas pertenecen a dos grandes familias según sea el actinomiceto del cual provienen: avermectinas y milbemicinas. La compleja estructura química de estos fármacos corresponde a una lactona macrocíclica de 16 miembros similar a aquella de los antibióticos macrólidos pero sin tener efecto antibacteriano conocido hasta el momento. Son moléculas de gran tamaño con un peso molecular entre 600 kd (milbemicinas) y 900 kd (avermectinas). Las milbemicinas (MBM) se diferencian de las avermectinas por no poseer el disacárido como sustituyente en el C<sub>13</sub> en el anillo lactónico. Las avermectinas (AVM) clásicas, ivermectina (IVM), abamectina (ABM) y doramectina (DRM), y las más nuevas eprinomectin y selamectin, derivan de la fermentación del actinomiceto *Streptomyces avermitilis*. Moxidectin (MXD) (23-O-metiloxima-nemadectin), es el fármaco endectocida perteneciente a la familia de las MBM mas utilizado. MXD es obtenido por modificación química de nemadectin, compuesto natural producido por *Streptomyces cyaneogriseus*.

Los fármacos endectocidas producen su efecto antiparasitario al incrementar la permeabilidad de la membrana celular para los iones cloruro (Cl<sup>-</sup>), con la resultante hiperpolarización y parálisis a nivel de la musculatura faríngea y somática de los parásitos. La acción parasitocida de AVM y MBM esta dada por la interacción de las mismas con canales de cloro ligados a un receptor de glutamato en el parásito blanco, lo cual daría lugar al fenómeno de hiperpolarización descrito. Las AVM y MBM poseen un amplio espectro de acción sobre parásitos internos y externos de rumiantes. Sin embargo, no tienen actividad antiparasitaria *in vivo* contra cestodos y trematodes basado en la falta de sitios de unión específicos para drogas endectocidas en estos parásitos.

**Si bien las drogas endectocidas comparten algunas propiedades físicos-químicas generales, pequeñas diferencias en la estructura química entre AVM y MBM ó aún dentro de las AVM, pueden determinar cambios en el comportamiento farmacocinético de estas drogas, lo cual impacta sobre la eficacia y persistencia antiparasitaria de las mismas.**

El tipo de formulación farmacéutica afecta la velocidad de absorción que presentan MXD, IVM y DRM desde el sitio de administración subcutáneo en bovinos. MXD se absorbe más rápido desde el sitio de administración respecto de IVM y DRM. El depósito que se produce en el espacio subcutáneo tras la administración de la formulación no acuosa u oleosa de IVM y DRM, respectivamente, favorece una absorción lenta de estas drogas desde el sitio de inyección siendo más evidente este fenómeno para la preparación oleosa de DRM.

Una vez que los fármacos endectocidas se absorben desde el espacio subcutáneo y se encuentran en circulación sistémica, la lipofilidad de cada compuesto va a ser determinante para la distribución de los mismos hacia los diferentes tejidos. IVM, DRM y MXD son fármacos muy liposolubles lo que se correlaciona con la extensa distribución tisular observada hacia los diferentes tejidos del organismo

incluyendo aquellos en los que se alojan los parásitos. La elevada afinidad de los endectocidas por los lípidos facilita su depósito en el tejido adiposo, principalmente de hígado y grasa, el cual actúa como un reservorio de droga que es relevante para la persistencia de actividad antiparasitaria de estas drogas.

Dado la prolongada permanencia que estos compuestos tienen en el organismo animal, es que con ellos surge el concepto de persistencia antiparasitaria. Desde el punto de vista farmacológico, la eficacia y persistencia antiparasitaria dependen del comportamiento farmacocinético de estas drogas y particularmente de su distribución tisular. Los fármacos endectocidas alcanzan elevadas concentraciones en los principales sitios de localización de endo/ecto parásitos como son la piel y el tejido subcutáneo hipodérmico, pulmón y la mucosa abomasal e intestinal. Un elemento muy importante es que si bien las concentraciones alcanzadas en estos tejidos son más altas comparadas a las del plasma, existe una importante correlación entre los perfiles de droga alcanzados en los sitios de localización parasitaria y el plasma lo que aumenta la importancia de los estudios de cinética plasmática de estas drogas para evaluar la llegada de las mismas a los diferentes parásitos internos y externos.

Los endectocidas son poco metabolizados en el organismo y se eliminan como droga activa por bilis y materia fecal. Diferentes factores modifican la farmacocinética de los endectocidas en rumiantes lo que puede influir en su eficacia y persistencia antiparasitaria: vía de administración, formulación farmacéutica, especie animal, condición nutricional. Por otra parte, la aparición de formulaciones genéricas tras el vencimiento de la patente del producto original conteniendo ivermectina, revela la importancia que tiene la calidad de las formulaciones existentes en el mercado que aseguren la bioequivalencia farmacéutica.

Luego de la administración parenteral de los endectocidas, la velocidad de absorción está regulada por la liberación de del principio activo desde el vehículo en el cual están formulados, y en algunos casos por la formación de un depósito de droga en el sitio de administración. Pequeñas diferencias en la composición de la formulación pueden alterar el comportamiento farmacocinético de los endectocidas y resultar en cambios en su actividad antiparasitaria. La aparición de formulaciones de IVM al 1 % con vehículos de tipo oleoso junto a las recientemente aparecidas formulaciones de larga acción al 3.15 % aportan a través de sus modificaciones farmacotécnicas mayor persistencia de concentraciones de la droga en plasma y en los tejidos de localización parasitaria y por lo tanto prolongan el tiempo de protección contra endo-ecto parásitos. Los fármacos endectocidas resultan candidatos ideales para ser formulados para su aplicación tópica. Si bien la disponibilidad plasmática tras la administración pour-on de endectocidas es menor a la obtenida luego del tratamiento subcutáneo, luego de su administración tópica a la dosis de 500 µg/kg se obtienen importantes concentraciones en los sitios de localización parasitaria. Esto explica la eficacia y persistencia antiparasitaria sobre nematodos similares a las del tratamiento subcutáneo y alguna ventaja terapéutica sobre parásitos externos dado las elevadas concentraciones de droga que se alcanzan en la piel y tejido subcutáneo.

El proceso de búsqueda y verificación de la eficacia clínica y margen de seguridad de nuevos compuestos antiparasitarios requiere una inversión entre 100 y 200 millones de dólares y puede durar más de 10 años Sin la alternativa de nuevas moléculas en los últimos años, la incorporación de novedosas formulaciones de una misma droga y/o sistemas de liberación se ha visto claramente con los fármacos endectocidas. Esta situación junto a la aparición de casos de resistencia a la mayoría de los grupos químicos utilizados, da mayor relevancia aún al conocimiento profundo de las propiedades farmacológicas de las drogas antiparasitarias disponibles y de todos los factores que pueden modificar su actividad en condiciones prácticas. **De esto surge que la investigación farmacológica es la base para desarrollar preparaciones farmacotécnicas novedosas y para la búsqueda de interacciones**

farmacocinéticas, que permitan optimizar la actividad de fármacos antiparasitarios disponibles en el mercado.

### Bibliografía

- Hennessy, D.; (1997). Modifying the formulation or delivery mechanism to increase the activity of anthelmintic compounds. *Veterinary Parasitology*, **72**, 367-390.
- Lanusse, C.; Prichard, R.; (1993). Clinical pharmacokinetics and metabolism of BZD anthelmintic in ruminant. *Drug metabolism Reviews*, **25**: 235-279
- C. Lanusse; A. Lifschitz; G. Virkel; L. Alvarez; S. Sánchez; J. F. Sutra; P. Galtier; M. Alvinerie, (1997). "Comparative plasma disposition kinetics of ivermectin, moxidectin and doramectin in cattle". *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, **20**, 91-99
- Lanusse, C.; Virkel, G.; Sánchez, S.; Alvarez, L.; Lifschitz, A.; Imperiale, F.; Monfrinotti, A., (1998). "Ricobendazole kinetics and availability following subcutaneous administration of a novel injectable formulation to calves". *Research in Veterinary Science*, **65**, 5-10
- Lifschitz, A.; Virkel, G.; Imperiale, F.; Sutra, J.F.; Galtier, P.; Lanusse, C.; Alvinerie, M. (1999). "Moxidectin in cattle: correlation between plasma and target tissues disposition kinetics". *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, **22**, 266-273.
- Lifschitz, A.; Virkel, G.; Pis, A.; Imperiale, F.; Sánchez, S.; Alvarez, L.; Kujanek, R.; Lanusse, C. (1999) "Ivermectin disposition kinetics after subcutaneous and intramuscular administration of an oil-based formulation to cattle" *Veterinary Parasitology*, **86**, 203-215.
- Lifschitz, A.; Virkel, G.; Sallovitz, J.; Sutra, J.F.; Galtier, P.; Alvinerie, M., Lanusse, C.; (2000). "Comparative distribution of ivermectin and doramectin to tissues of parasite location in cattle" *Veterinary Parasitology*, **87**, 327-338.
- A. Lifschitz, J. Sallovitz, F. Imperiale, A. Pis, J. Jauregui Lorda, C. Lanusse (2004). Pharmacokinetic evaluation of four ivermectin generic formulations in calves. *Veterinary Parasitology*, **119**, 247-257.
- McKellar, Q.; Benchaoui, H.; (1996). Avermectins and milbemycins. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, **19**, 331-351.
- Sanchez S, Alvarez L, Sallovitz J, Lanusse C (2000). Enhanced plasma and target tissue availabilities of albendazole and albendazole sulphoxide in fasted calves: evaluation of different fasting intervals. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, **23**, 193-201.
- J.M. Sallovitz; A. Lifschitz; F Imperiale; G. Virkel; C. Lanusse (2003). "A detailed assessment of the pattern of moxidectin tissue distribution after pour-on treatment in calves". *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, **26**, 397-404.

Virkel, G.; Imperiale, F.; Lifschitz, A.; Pis, A.; Alvarez, A.; Merino, G.; Prieto, J.; Lanusse, C (2003). Effect of amphiphilic surfactants agents on the gastrointestinal absorption of albendazole in cattle. *Biopharmaceutics and Drug Disposition*. **24**, 95-103.

Vercruysse, J.; Dorny, P.; (1999). Integrated control of nematode infections in cattle: A reality? A need? A future? *International Journal for Parasitology*, **29**, 165-175.

## MONITOREO SANITARIO DE LAS RECRÍAS VACUNA

Grupo de Trabajo<sup>14</sup>

### Objetivos

El Instituto Plan Agropecuario, la Facultad de Veterinaria y Merial SA están llevando a cabo un proyecto de “**Monitoreo Sanitario de las Recrías Vacuna**”, con el objetivo de contribuir en el manejo sanitario que se realiza en esta categoría, de modo de favorecer su desempeño productivo en áreas de ganadería extensiva, manejadas básicamente sobre campo natural.

Dentro de los objetivos específicos se pretende colaborar en establecer un sistema de control de los parásitos gastrointestinales de las recrías vacuna, que permita minimizar las pérdidas de peso invernales y lograr buenas ganancias en la primavera siguiente, economizando en el uso de específicos y encontrando la mejor relación costo /beneficio de los tratamientos aplicados.

Para ello, se plantea evaluar el uso de la balanza como herramienta que permita identificar las pérdidas subclínicas producidas por los parásitos gastrointestinales, y mejorar la toma de decisiones a la hora de implementar las medidas de control que se llevan a cabo en los establecimientos comerciales.

No es menos importante el relacionamiento directo con los productores, de modo de lograr la mejora de su conocimiento en el control sanitario en vacunos, y su capacitación en estrategias que mejoren el desempeño de las recrías a bajo costo.

### Metodología

El proyecto se llevó a cabo en 40 predios ubicados en las Regionales Litoral Norte (Artigas, Salto y Paysandú), Norte (Rivera, Tacuarembó y Cerro Largo) y Este (Treinta y Tres, Lavalleja, Rocha y Durazno) del Plan Agropecuario.

En esta instancia se monitorearon de manera directa 1734 animales de una población total aproximada de 7400 animales (ver mapa). Correspondieron a la Regional Norte un total de 10 predios, sobre los cuales se presentará el siguiente trabajo. Durante el 2004 se seleccionaron algunos establecimientos a los efectos de continuar el trabajo con la categoría sobreaño y medir su desempeño hasta la fecha de entore.



<sup>14</sup> Dres. Alejandro Saravia y Déborah César - Instituto Plan Agropecuario.  
Dr. Oscar Correa – Cátedra de Parasitología, Facultad de Veterinaria.  
Dres. Diego Irazoqui y Matín J. Juan – Merial SA.  
Ing. Agr. Pablo Soca - EEMAC, Facultad de Agronomía.

de aproximadamente 15 animales cada uno, los que fueron debidamente identificados por medio de caravanas.

Se constituyó un primer lote TECHO (T1) o “grupo limpio”, al cual se lo dosificaba con Ivomec Gold® (Merial) cada 60 días, grupo que marcará las ganancias máximas posibles de lograr en ese ambiente (alimentación y manejo), sin los efectos negativos de los parásitos gastrointestinales.

Otro lote llamado ESTRATEGICO (T2), se dosifica cuando presentaba variaciones en la ganancia diaria de peso mayores al 10% con respecto al lote techo.

El tercer grupo lo constituye el lote ESTANCIA (T3), en el cual se sigue el plan sanitario que se realiza normalmente en el establecimiento.

Las pesadas se efectuaban con un intervalo de entre 30 y 60 días, tomándose, si corresponde, las decisiones sobre la dosificación del lote Estratégico contra parásitos gastrointestinales.

En cada pesada se toman muestras de materia fecal de los tres lotes, para la realización de análisis coproparasitarios a los efectos del conteo de Huevos Por Gramo (HPG), cultivo de larvas y determinación de presencia de Saguaypé), en el laboratorio de Parasitología de la Facultad de Veterinaria.

En base a los resultados de laboratorio, se realiza un control estratégico de Fasciola hepática de modo de minimizar los impactos de este parásito en los animales.

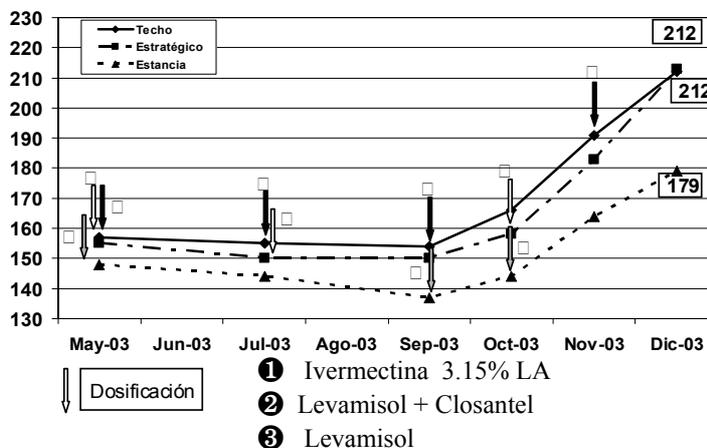
Además se registran los siguientes datos: carga instantánea de potrero, tipo y altura de pastura del potrero, relación lanar/vacuno.

### Descripción de un caso

A los efectos de ilustrar el trabajo realizado, se presentan datos de un predio llamado La Milonga. En el Gráfico 1 se muestra la evolución de peso de los lotes durante el período mayo a diciembre, así como las fechas de dosificación y el principio activo utilizado.

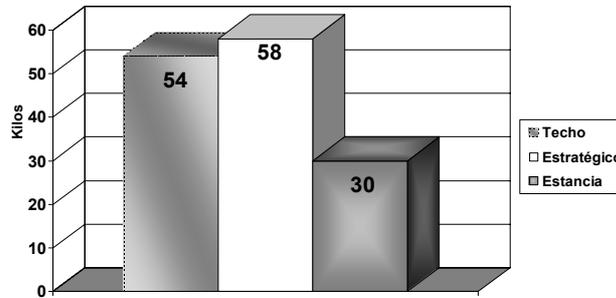
Grafico 1: Evolución de peso Mayo- Diciembre 2003

La Milonga



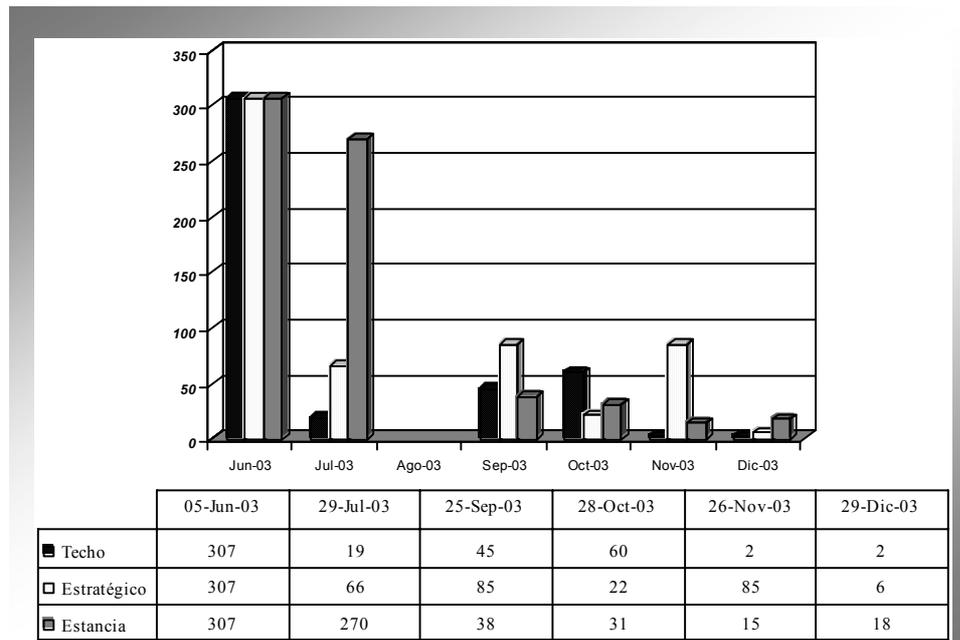
La diferencia de peso desde mayo a diciembre de se ilustra en el Gráfico 2, correspondiendo a los lotes Techo (T1) y Estratégico (T2) las mejores ganancias de peso.

**Gráfico 2: Ganancia de peso Mayo- Diciembre  
La Milonga**



En el gráfico 3 se representa la media geométrica de los contajes de HPG (huevos por gramo) de los diferentes lotes en el período de mayo a diciembre.

**Grafico 3: Media Geométrica de Huevos por Gramo de los diferentes lotes.**



**Resultados y Discusión**

Se analizan aquí los resultados obtenidos de las pesadas, ganancias diarias y datos del predio, de los 10 establecimientos que participaron en la Regional Norte y que tuvieron como mínimo 4 pesadas en el período mayo-diciembre de 2003.

En el Cuadro 1 se presenta la descripción general de la información colectada en cada establecimiento.

**Cuadro 1:** Descripción de la información colectada en cada establecimiento

Predio	Animales totales	Fecha inicio y fin del trabajo	Período de “Invierno”
1	44	24/06 - 09/12	24/06 - 13/08
2	42	04/07 - 10/12	29/05 - 29/07
3	45	30/07 - 25/11	04/07 - 12/09
4	45	04/09 - 25/11	30/07 - 29/08
5	45	04/09 - 25/11	04/09 - 09/10
6	45	15/07 - 12/12	15/07 - 16/09
7	45	04/06 - 29/12	04/06 - 23/07
8	45	29/05 - 27/09	29/05 - 29/07
9	45	29/05 - 19/12	29/05 - 29/07
10	42	04/07 - 23/12	04/07 - 02/09

En base a estos antecedentes la información se analizó con el objetivo de “testar” las siguientes hipótesis:

- El tratamiento sanitario “explicó” la ganancia diaria de peso.
- El efecto del tratamiento sanitario varía con el predio considerado.
- La consideración de la “época” del año contribuye a mejorar la explicación de los resultados.

La información se resumió en estadísticas descriptivas. La ganancia diaria se estimó por diferencia de peso final e inicial, regresión simple y múltiple.

El modelo de análisis no explicó una proporción significativa de la Ganancia Diaria Total (GDT) mientras que explicó el 11 por ciento ( $P < 0.001$ ) de la variación en Ganancia Diaria Invernal (GDI) y Ganancia Diaria en Primavera (GDP). En el Cuadro 2 se presenta el efecto del Tratamiento Sanitario (TS) y peso a inicio de cada trabajo sobre la ganancia de peso.

**Cuadro 2.** Efecto del Tratamiento Sanitario sobre la ganancia diaria de peso vivo total, invierno y primavera (Promedios de mínimos cuadrados)

Respuesta	Tratamientos			R <sup>2</sup>	P < F
	T1	T2	T3		
GDT	<sup>1</sup> 0.38a	0.36a	0.33a	0.08	Ns
GDI	-0.01a <sup>2</sup>	-0.05b	-0.05b	0.11	0.0001
GDP	0.6a	0.64a	0.58b	0.11	0.0001

*Referencias*

<sup>1</sup> Promedios de mínimos cuadrados ajustados por el modelo 1 de análisis 1

<sup>2</sup> Dentro de fila letras iguales no difieren ( $P < 0.005$ )

El Techo (T1) se asoció con menores pérdidas (-0.01 vr -0.05 kg/animal/día) de peso durante el invierno mientras que T1 y Estratégico (T2) ganaron significativamente más peso vivo (0.6 vr 0.58 kg/día) durante la primavera.

El efecto del Tratamiento Sanitario sobre la Ganancia Diaria Total (GDT) depende del predio ( $P > 0.0480$ ) mientras que el peso a inicio del trabajo no afectó la ganancia diaria de peso.

En el Cuadro 3 se presenta el efecto del Tratamiento Sanitario (TS) y predio sobre la ganancia diaria de peso vivo total.

**Cuadro 3.** Efecto del Tratamiento Sanitario y Predio sobre la Ganancia Diaria Total (promedios de mínimos cuadrados)

<i>Predio</i>	<i>Tratamientos</i>			<i>Dif. significativa</i>
	<i>T1</i>	<i>T2</i>	<i>T3</i>	
1	<sup>1</sup> 0.18a <sup>2</sup>	0.15a	0.14 <sup>a</sup>	
2	0.21	0.20a	0.11b	*
3	0.31	0.28a	0.28 <sup>a</sup>	
4	0.69a	0.7a	0.69 <sup>a</sup>	
5	0.8a	0.53a	0.53a	
6	0.49a	0.49a	0.42b	*
7	0.22a	0.22a	0.23 <sup>a</sup>	
8	0.26a	0.27a	0.14b	*
9	0.15a	0.19a	0.18 <sup>a</sup>	
10	0.45 <sup>a</sup>	0.6a	0.65a	

*Referencias*

<sup>1</sup> Promedios de mínimos cuadrados ajustados por el modelo2 de análisis

<sup>2</sup> Dentro de fila letras iguales no difieren ( $P < 0.005$ )

La Ganancia Diaria Total (GDT) promedio presentó diferencia entre los predios.

En los predios 4,5 6 y 10 los animales de todos los tratamientos presentaron una Ganancia Diaria promedio superior. Con excepción del Predio 10, la Ganancia Diaria de Techo (T1) y Estratégico (T2) presentó una tendencia a resultar superior a Estancia (T3), no obstante esta respuesta fue significativa en los establecimientos 2, 6 y 8 (Cuadro 3).

Para el total del período analizado la respuesta a favor de Techo (T1) y Estratégico (T2) se ubicó entre 100 y 200 gr/animal/día.

Es posible plantear la hipótesis que la descripción del tipo de pastura no describe precisamente el “efecto predio”. La inclusión de la carga animal, tipo racial y manejo animal permitiría mejorar la interpretación de los resultados.

El modelo de análisis explicó el 51 por ciento de la variación en la Ganancia Diaria Invernal (GDI) la cual resultó afectada por la interacción Tratamiento Sanitario\*Predio ( $P > 0.03$ ).

En el Cuadro 4 se presenta el efecto del Tratamiento Sanitario y Predio sobre la Ganancia Diaria Invernal (GDI).

**Cuadro 4.** Efecto del TS y predio sobre la GDI (promedios de mínimos cuadrados)

Predio	Tratamientos			Dif significativa
	T1	T2	T3	
1	-0.04 <sup>1</sup>	-0.07	-0.08	
2	-0.046 <sup>a 2</sup>	-0.10b	-0.18b	*
3	-0.12	-0.21	-0.13	
4	0.31a	0.14b	0.16b	*
5	-	-	-	-
6	0.064	0.069	-0.013	
7	-0.14	-0.15	-0.16	
8	-0.03	-0.09	-0.08	
9	-0.04	-0.02	-0.03	
10	-0.07	-0.03	0.008	

Referencias

<sup>1</sup> Promedios de mínimos cuadrados ajustados por el modelo de análisis

<sup>2</sup> Dentro de fila letras iguales no difieren ( $P < 0.005$ )

En los predios 2 (T1= -0.046 vr T2=-0.10b y T3 = -0.18b;  $P < 0.05$ ) y 4 (T1= 0.31 vr T2 =0.14 y T3 = 0.16;  $P < 0.05$ ) se encontró diferencias en el cambio de peso durante el “invierno” a favor de Techo (T1) .

El modelo explicó el 72 por ciento de la variación en la Ganancia Diaria Primavera (GDP).

En el Cuadro 5 se presenta el efecto del Tratamiento Sanitario y Predio sobre la ganancia de peso durante la primavera.

**Cuadro 5.** Efecto del Tratamiento Sanitario y predio sobre la Ganancia Diaria Primavera (promedios de mínimos cuadrados)

Predio	Tratamientos			Dif significativa
	T1	T2	T3	
1	0.24	0.25	0.27	
2	0.52	0.54	0.49	
3	0.64	0.62	0.62	
4	0.86	0.86	0.82	
5				
6	0.82a	0.81a	0.72b	*
7	0.51	0.55	0.49	
8	0.6	0.68	0.45	*
9	0.49	0.42	0.4	
10	0.88	0.87	0.91	

Referencias

<sup>1</sup> Promedios de mínimos cuadrados ajustados por el modelo de análisis

<sup>2</sup> Dentro de fila letras iguales no difieren ( $P < 0.005$ )

Se encontró una tendencia similar a la GDI, la performance de Techo (T1) y Estratégico (T2) presentó tendencia a ser mejor que Estancia (T3) no obstante las diferencias resultaron significativas en los predios 6 y 8 donde Techo (T1) y Estratégico (T2) presentaron ganancia entre 100 y 200 gr/animal/día superior que Estancia (T3).

Se encontró una mejor asociación entre la Ganancia Diaria Primavera (GDP) y Ganancia Diaria Total (GDT) que con Ganancia Diaria Invernal (GDI), por cada kilo que incrementó Ganancia Diaria Primavera (GDP) la Ganancia Diaria Total (GDT) aumentó 0.6.kg/día ( $R^2=0.45$ ;  $P<0.001$ ).

Como otras de las constataciones que permitió visualizar el trabajo, fue que haciendo un ejercicio teórico de evolución de peso de esta categoría, con los supuestos de:

- 1) fecha de inicio del entore: el 1° de noviembre de 2004
- 2) peso mínimo exigido: 280 Kg.
- 3) ganancia promedio futura de los 13 meses siguientes. 300gr/día,

sólo los animales que pesen a la salida del primer invierno un mínimo de 152 kilos podrán ser entorados en la primavera del segundo año.

Si consideramos los animales de los grupos Estancia (T3) de los 40 predios monitoreados a nivel del país, solo un 44% de los mismos lograría, en esas condiciones, peso de entore a los dos años.

Además, debemos tener en cuenta que investigaciones realizadas por la Ing. Agr. Graciela Quintans de INIA Treinta y Tres, nos muestra claramente que una restricción invernal en esta categoría, atrasa la aparición de la pubertad, independientemente del grado de ganancia de peso y compensación posterior. Asimismo destaca que el peso de entore es una medida muy importante, pero también lo es la distribución de las ganancias durante todo el período para determinar esa aparición de la pubertad.

Queda claro entonces, que de no tomar medidas correctivas, más de la mitad de las terneras que hoy estamos siguiendo en su primera etapa de recría en estos predios comerciales, está comprometiendo uno de sus mayores objetivos productivos, que es llegar con un buen desarrollo y peso al entore de la primavera de 2004.

## **Conclusiones**

A modo de conclusiones se puede decir que:

- El Tratamiento Sanitario no afectó la Ganancia Diaria Total (GDT), no obstante explicó una proporción significativa de la Ganancia Diaria Invernal (GDI) y Ganancia Diaria Primavera (GDP), lo que permite concluir que los lotes tratados T1 y T2 (Techo y Estratégico) tuvieron menores pérdidas invernales y mayores ganancias en la primavera que los lotes T3 (Estancia).
- El efecto del Tratamiento Sanitario sobre la ganancia diaria de peso vivo resultó afectado por el predio considerado.  
La magnitud de la respuesta a favor de Techo (T1) en Ganancia Diaria Invernal (GDI) y de Techo (T1) y Estratégico (T2) en Ganancia Diaria Primavera (GDP) resultó de entre 100 y 200 gr/día en algunos predios.  
Es posible plantear la hipótesis que el efecto “predio” podría ser mejor representado a través de la carga animal durante todo el período y en cada época, tipo genético animal y cantidad de forraje presente en cada sitio/pastura.
- La balanza y el monitoreo a través de un grupo Techo o limpio (tomando una diferencia de 10% de ganancia diaria) resultó un a herramienta útil a la hora de tomar decisiones sobre la dosificación de los animales y complementaria a otras como el recuento de HPG (huevos por gramo).

Como reflexión final entendemos que, *“el seguimiento y la toma de decisiones en tiempo y forma sobre una de las variables que más afecta el desempeño de las recrias, como lo es la sanidad, es un propósito ineludible para poder permitir expresar el potencial de crecimiento de esta categoría y contribuir a mejorar la eficiencia productiva y económica de las empresas criadoras”*.

**RESISTENCIA ANTIHELMÍNTICA EN VACUNOS EN URUGUAY:  
PRIMERA COMUNICACIÓN**

Juan Salles<sup>15</sup>, Mauricio Rodríguez<sup>16</sup>, Natalia Cardozo<sup>1</sup>, Téc. Agrop. Eduardo Rizzo<sup>1</sup>, Herculano Cardozo<sup>1</sup>.

**Resumen**

En un establecimiento ganadero del suroeste del Depto. de San José, Uruguay, donde se realiza producción intensiva de bovinos y con antecedentes de parasitosis gastrointestinal, se llevó a cabo en diciembre del 2003, un test a campo de diagnóstico de resistencia antihelmíntica (test de reducción de conteo de huevos = TRCH) en bovinos. El ensayo se realizó sobre 75 terneros de 12 a 18 meses de edad, distribuidos en 5 grupos de 15 vacunos cada uno, evaluándose una formulación de Levamisol (LVM), Ricobendazole (RBZ), Moxidectin (MOX) e Ivermectina (IVM), administrados todos por vía s/c. y un grupo control, no tratado. Se extrajeron muestras individuales de materia fecal para realizar conteos de huevos y cultivos de larvas el día del tratamiento (Día 0) y el día +14. El TRCH mostró porcentajes de eficacia del 94 %, 99 %, 67 % y 10 % para los animales tratados con LVM, RBZ, MOX e IVM, respectivamente, encontrándose un claro predominio del género *Cooperia* como el nematodo resistente en los grupos donde la eficacia de las drogas estuvo significativamente por debajo de lo aceptado.

Palabras claves: **Bovinos, género *Cooperia*, resistencia a lactonas macrocíclicas.**

**Introducción**

En los sistemas pastoriles de producción de bovinos, las parasitosis gastrointestinales constituyen una limitante considerable para el aprovechamiento eficiente de dicho recurso nutricional.

Si bien la resistencia de los nematodos gastrointestinales de los bovinos a los antihelmínticos ha sido considerada como un fenómeno de presentación muy esporádica, últimamente el problema ha comenzado a emerger en varios países. La mayoría de los casos de campo documentados, corresponden a Nueva Zelanda en donde se ha detectado resistencia a los bencimidazoles y a las avermectinas (Mc Kenna 1991, Hosking et al 1991).

En Sud América, han sido reportados diagnósticos de resistencia antihelmíntica en vacunos de Brasil y de Argentina. En Brasil, el primer hallazgo de resistencia a los bencimidazoles por nematodos del género *Haemonchus* fue comunicado en 1990 (Pinheiro and Echavarría, 1990). Paiva et al (2001) comunicaron recientemente la presencia de resistencia a la ivermectina de *Haemonchus placei* y *Cooperia punctata*.

En Argentina, se informó la presencia de resistencia en la década del 2000 (Fiel et al, 2000 y Anziani et al, 2001). Los antiparasitarios involucrados pertenecían al grupo de las avermectinas y el nematodo resistente correspondía al género *Cooperia*.

En Uruguay, si bien aún no se había publicado ningún diagnóstico de resistencia antihelmíntica en bovinos, se contaba con fundadas sospechas de resistencia (Salles-Rodríguez, Lorenzelli et al., comunicación personal). Estos antecedentes motivaron la ejecución del presente ensayo.

<sup>15</sup> DMV - DILAVE. Dirección de Laboratorios Veterinarios "Miguel C. Rubino". Ruta N° 8. km. 17.500. Montevideo, Uruguay. E-mail: jsalles@multi.com.uy

<sup>16</sup> Técnico Asesor Establecimiento Magdalena SAG. Ruta 1, Km. 42. San José. Uruguay. mrd@negocios.com.uy

### **Materiales y Métodos**

El trabajo se realizó sobre bovinos del Establecimiento Magdalena SAG, ubicado en Libertad, Departamento de San José, paralelo 32° 30 Lat. Sur, Uruguay, donde se había constatado fallas en la eficacia antihelmíntica. El establecimiento se dedica a la invernada de vacunos, donde los animales son mantenidos a campo con pasturas artificiales, a altas dotaciones en la etapa de recría, recibiendo periódicas dosis de antihelmínticas. Posteriormente son terminados a corral.

De una población de 400 vacunos (12-18 meses de edad), cruzas, machos y hembras, se seleccionaron 75 animales infectados naturalmente con parásitos gastrointestinales.

En dos oportunidades, previo al ensayo, se evaluó la carga parasitaria por conteo de huevos (huevos por gramo: h.p.g.) para confirmar que los animales tuvieran conteos positivos. Durante el monitoreo se mantuvieron sobre el mismo predio. Los vacunos estaban clínicamente sanos, habían sido vacunados contra clostridiosis y fueron identificados con caravanas numeradas.

El día 0 - 5/12/03 - se extrajo materia fecal a cada uno de los 75 vacunos para determinar la carga parasitaria y realizar cultivo de larvas. Luego se ordenaron los animales por h.p.g. decreciente y se distribuyeron al azar, utilizando una tabla de números aleatorios, en 5 grupos de 15 cada uno. El día 0 se sortearon para los cuatro Grupos Tratados -LVM, RBZ, MOX, IVM- y un Grupo Control. La dosificación se realizó según la droga, por vía s/c y en base al peso individual de cada animal (Cuadro 1).

El día +14 -19/12/03-, nuevamente se extrajo materia fecal para determinar el h.p.g. y realizar el segundo cultivo de larvas, por grupo.

Para la cuantificación del h.p.g. se utilizó la técnica de Mc Master - sensibilidad 50- y para la obtención de larvas infestantes (L3) la de Corticelli y Lai. Se realizó identificación de género de las L3 recogidas de los cultivos.

El cálculo de la Reducción del Contaje de Huevos (RCH) entre tratamientos - Día 0 y + 14 - se realizó a través de la fórmula recomendada por FAO:

$$RCH \% = 100 \left( 1 - \frac{T}{C} \right)$$

donde T es la media aritmética del **Grupo Tratado** y C es la media aritmética del **Grupo Control** (sin tratamiento) al día +14 post tratamiento.

### **Resultados**

La R.C.H. muestra que los porcentajes de eficacia de las diversas drogas fueron bastante diferentes: muy bajo para IVM (10%), bajo para MOX (67%), bueno para LVM (94%) y muy bueno para ABZ (99%) (Cuadro 1).

**Cuadro 1.** Pesos de animales, carga parasitaria y % de control de cada droga

Grupo	Pesos grs.) Promedio	h.p.g. Día 0		h.p.g. Día +14		%RCH
		Promedio	Desvío Estándar	Promedio	Desvío Estándar	
IVM <sup>(a)</sup>	152	373	± 291	343	± 250	10
LVM <sup>(b)</sup>	156	380	± 307	23	± 37	94
MOX <sup>(c)</sup>	148	357	± 290	127	± 151	67
RBZ <sup>(d)</sup>	149	347	± 305	3	± 13	99
Control	149	297	± 210	380	± 248	---

<sup>(a)</sup> Ivermectina. Ivomec 1 % . 200 mcgr/kg : 1ml/ 50kg, s/c.

<sup>(b)</sup> Levamisol. Ripercol 10% . 5 mg/ kgr : 1ml/20kg, s/c.

<sup>(c)</sup> Moxidectin. Cydectin 1 % . 200 mcgr/kg : 1ml/50kg, s/c.

<sup>(d)</sup> Ricobendazole (Sulfóxido de albendazole). Parasules 15 % . 3.6 mgr/kgr :1ml/40kg, s/c.

En los cultivos de larvas se detectó un amplio porcentaje del género *Cooperia*, seguida por *Ostertagia*, *Haemonchus* y *Trichostrongylus* (Cuadro 2).

**Cuadro 2.** Géneros parasitarios recogidos de los coprocultivos (expresados en %).

Género	Control		IVM		LVM		MOX		RBZ	
	Día		Día		Día		Día		Día	
	0	+14	0	+14	0	+14	0	+14	0	+14
<i>Haemonchus</i>	6	0	6	0	6	6	6	2	6	0
<i>Ostertagia</i>	13	2	13	0	13	72	13	1	13	0
<i>Trichostrongylus</i>	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0
<i>Oesophagostomum</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Cooperia</i>	81	96	81	99	81	22	81	97	81	0

## Discusión y Conclusiones

Los promedios de los h.p.g. señalados en el Cuadro 1, muestran que la carga parasitaria que tenían los animales - día 0 - al momento del ensayo era moderada. Tanto la carga como la presencia/distribución de los géneros parasitarios quizás esté determinada por el bajo desafío al que están expuestos los animales como consecuencia de que reciben frecuentes dosificaciones antihelmínticas.

La Reducción del Contaje de Huevos (R.C.H.) señala diferencias significativas de la eficacia antihelmíntica entre algunos grupos químicos: Lactonas Macroclínicas vs. Levamisol y Ricobendazole.

En los cultivos de larvas -Cuadro 2- se detecta una amplia predominancia del género *Cooperia* en el Grupo Control sin tratamiento, seguida por nematodos del género *Ostertagia*, *Haemonchus* y *Trichostrongylus*.

El género *Cooperia* fue el que predominó mayoritariamente al día +14 en el grupo tratado con ivermectina (99%), con moxidectin (97%) y en menor porcentaje en el dosificado con levamisol (22%). En el grupo ricobendazole no se recuperaron larvas de ningún género. Estos porcentajes indican claramente que en esta evaluación, prácticamente *Cooperia* es el nematodo responsable de la resistencia antihelmíntica a las drogas ivermectina y moxidectin .

Este resultado confirma la presencia de resistencia antihelmíntica en vacunos de Uruguay, lo cual debe ser considerado, máxime cuando los grupos químicos que mostraron disminuida su eficacia - lactonas macrocíclicas - son utilizados paralelamente y con mayor frecuencia en el control de otras parasitosis.

#### Referencias bibliográficas

- Anziani O.S. et al. 2001. Avermectin resistance to *Cooperia pectinata* in cattle in Argentina. *Vet. Rec.* 149: 58-59.
- Corticelli , B. Y Lai, M. (1963). Ricerche sulla técnica di coltura delle larve infestive degli strongili gastro-intestinali del bovino. *Acta Med.Vet.*5 - 6:30.
- Fiel C. et al. 2000 Resistencia de los nematodos trichostrongylideos –*Cooperia* y *Trichostrongylus* - a tratamientos con avermectinas en bovinos de la Pampa Húmeda, Argentina *Rev.Med.Vet.*81 (4):310-315.
- Hosking B.C. et al. 1991. Benzimidazoles-Resistant nematodes in cattle. *J. New Zeal. Agric. Sci.* 26:53.
- Mc Kenna , P.B. 1991. Resistance to benzimidazole anthelmintics in cattle in New Zealand. *New Zeal. Vet. J.*39:154-155.
- Paiva et al. 2001. Resistencia a ivermectina constatada em *Haemonchus placei* y *Cooperia punctata* em bovinos. *Hora Vet.* 120:29-34.
- Pinheiro A .C. 1990. Susceptibilidade de *Haemonchus* spp en bovinos ao tratamento anti-helmíntico con albendazole e oxfendazole. *Pesq. Vet. Bras.* 10: 19-21.

**ESTADO ACTUAL DE LA RESISTENCIA ANTIHELMÍNTICA  
(NEMATODES GASTROINTESTINALES) EN BOVINOS DE LA ARGENTINA**Anziani O.S.<sup>17</sup>, Fiel C.A.<sup>18</sup>**Resumen**

El desarrollo de resistencia a los antihelmínticos por los nematodos que parasitan a los bovinos parece estar incrementándose rápidamente en la Argentina. En todas las provincias de la Pampa húmeda y sub-húmeda se han registrados casos de resistencia y si bien originalmente el género *Cooperia* fue el único involucrado, actualmente estos fenómenos se han desarrollado también en otros géneros de alta patogenicidad como *Haemonchus* y *Ostertagia*. Existen actualmente tres grupos químicos para el control de los nematodos de los bovinos: levamisoles, benzimidazoles y lactonas macrocíclicas. En nuestro país la resistencia ya se ha expresado en dos de estos grupos (benzimidazoles y lactonas macrocíclicas) y existen también aislamientos con resistencia para ambos grupos. Debido a la importancia de la producción bovina y a la fuerte dependencia del control químico de nematodos, se requiere de la implementación de diagnósticos continuos para identificar poblaciones resistentes en los diferentes sistemas ganaderos. Las técnicas diagnósticas actualmente en uso se basan en características fenotípicas de las poblaciones parasitarias resistentes las que se expresan cuando las fallas terapéuticas y productivas generalmente ya pueden haber ocurrido. Mientras no se encuentren disponibles técnicas diagnósticas para identificar características genotípicas de estas poblaciones que permitan anticiparnos a estas pérdidas, se hace necesario la implementación periódica de evaluaciones para detectar los problemas de eficacia de los antihelmínticos tan pronto como sea posible. La dispersión de la resistencia surge como una consecuencia inevitable de las actuales prácticas de aplicación de antiparasitarios desarrolladas en nuestro país y exige abandonar en forma urgente la lógica simplista y las desparasitaciones empíricas que están comprometiendo seriamente la sustentabilidad del control de los nematodos gastrointestinales.

**Introducción**

En muchas partes del mundo incluido nuestro país, los nematodos que parasitan a los pequeños rumiantes han desarrollado resistencia a todos los antihelmínticos disponibles constituyéndose actualmente en un problema sanitario de extrema importancia (Waller, 2003). Por el contrario, la resistencia de los nematodos gastrointestinales de los bovinos a los antihelmínticos fue considerada durante mucho tiempo como un fenómeno de presentación muy esporádica, aunque el problema parece estar emergiendo en países de Oceanía, Europa y América del Sur. En el primero de estos continentes, la mayoría de los casos de campo documentados hasta el presente corresponden a Nueva Zelanda en donde se ha detectado resistencia a los benzimidazoles y a las avermectinas (Mc Kenna 1991, 1996 a ; Jackson et al, 1995 ; Hosking et al, 1996). Con respecto a este último grupo químico, la gravedad de la situación en ese país se observa en un reciente estudio preliminar en donde de 17 rodeos bovinos tratados con avermectinas, en más del 85 % de los mismos se observó una deficiente reducción en el número de huevos por gramo de heces (Familton et al, 2001) con el género *Cooperia* como el representante mayoritario de las larvas recuperadas en los coprocultivos. En este sentido, la resistencia de *Cooperia oncophora* a los benzimidazoles también estaría ahora ampliamente distribuida

<sup>17</sup> Área de Investigaciones en Producción Animal, EAA INTA Rafaela, 2300 Rafaela, Santa Fe. e-mail: oanziani@rafaela.inta.gov.ar

<sup>18</sup> Área de Parasitología. Facultad Ciencias Veterinarias, U.N.C.P.B.A., Pje arroyo Seco s/n, 7000 Tandil, Buenos Aires. e-mail: cfiel@vet.unicen.edu.ar

(Publicado en Veterinaria Argentina de abril de 2004)

en este país (Pomroy W., comunicación personal). En Europa, los dos primeros casos de resistencia a las avermectinas han sido descriptos en el Reino Unido (Stafford & Coles, 1999 ; Coles et al, 2001) e involucran también a especies del género *Cooperia*.

Con respecto a Sudamérica, la resistencia de los nematodos bovinos a los antihelmínticos ha sido informada en Brasil y en la Argentina. En Brasil, el primer hallazgo de resistencia a los benzimidazoles por nematodos del género *Haemonchus* fue comunicado en 1990 (Pinheiro & Echevarria, 1990). En el 2001, Paiva et al informaron sobre la presencia de resistencia a la ivermectina por *Haemonchus placei* y *Cooperia punctata*. Así mismo, informes del 2001 en el sur de ese país indicaban que estos fenómenos podrían estar difundidos, especialmente en lo referente a la resistencia del género *Cooperia* a las avermectinas (Echevarria & Pinheiro, 2001). En concordancia con estas observaciones se encuentran los recientes hallazgos en el área de San Pablo indicando que poblaciones de *Cooperia* spp y *Haemonchus* spp resistentes a las ivermectinas pueden ser comunes en esta región (Soutello et al, 2003).

### Situación en la Argentina

En nuestro país, los primeros hallazgos de nematodos bovinos resistentes a los antihelmínticos fueron informados en forma casi simultánea durante el segundo semestre del 2000 en las provincias de Santa Fe y Buenos Aires (Anziani et al, 2001 ; Fiel et al, 2001 a). En ambas oportunidades, los antiparasitarios pertenecían a la familia de las avermectinas (ivermectina y doramectina) y nuevamente el género involucrado fue *Cooperia* con las especies *C. pectinata* y *C. oncophora* en el primero y en el segundo de los casos, respectivamente. Desde entonces nuevos casos de resistencia de este género a las avermectinas fueron observados en las provincias de Buenos Aires, Entre Ríos, Santa Fe , Córdoba (EEA INTA Rafaela, datos no publicados) y La Pampa (Suarez V., comunicación personal). Así mismo, evidencias circunstanciales obtenidas en la provincia de Buenos Aires indicarían que la resistencia del género *Cooperia* a las avermectinas podría tener una mayor difusión a la actualmente documentada (Mejía, 2001). Estudios adicionales realizados en terneros inoculados con un aislamiento de *C. pectinata* resistente a las avermectinas y tratados con moxidectina presentan también porcentajes de reducción en el número de huevos por gramo de heces (h.p.g.) inferiores al 80 % ( Tabla 1) indicando que este género presenta en nuestro país resistencia a las avermectinas así como a las milbemicinas. Información reciente obtenida en las provincias de Córdoba (Mejía et al, 2003 ) y Santa Fe (Anziani et al, 2003) amplían el espectro de la resistencia de *Cooperia* a los benzimidazoles orales e inyectables.

Lamentablemente, otros géneros de nematodos de mayor patogenicidad están también mostrando resistencia a los antihelmínticos en la Argentina. En el 2003 se informó sobre la presencia de *Haemonchus* y *Ostertagia* resistentes a los benzimidazoles en el sur de Córdoba (Mejía et al, 2003) mientras que en el centro de Santa Fe se detectó un aislamiento del primero de estos géneros con resistencia no solo a estas drogas sino también a las avermectinas (Anziani et al, 2003, en prensa). Este mismo año se observó en un establecimiento de la provincia de Buenos Aires la co-existencia de aislamientos de *Haemonchus contortus* resistentes a los benzimidazoles en ovinos y bovinos produciendo marcada sintomatología clínica en esta última especie (Fiel et al, 2003 a, en preparación). Esta información enfatiza la posibilidad de que ambas especies de rumiantes hospeden la misma especie de nematode resistente constituyendo una seria limitante a la recomendación, sostenida durante mucho tiempo, sobre la alternativa del pastoreo mixto para el control de estos nematodos gastrointestinales.

En la Tabla 2 se sintetiza la información de casos de resistencia de los nematodos bovinos a los benzimidazoles y lactonas macrocíclicas, que han sido publicados, son investigaciones aún en

desarrollo o provienen de informantes calificados desde su aparición en el año 2000 hasta el presente en la Argentina.

### **Importancia productiva de la resistencia antihelmíntica en bovinos:**

Debido a lo reciente del problema y a los escasos antecedentes disponibles, no existe aún una cuantificación del impacto productivo de estos fenómenos de resistencia en los bovinos. Probablemente, la resistencia en esta especie se encuentre mucho más difundida de lo que se supone en aquellos establecimientos que utilizan excesiva e indiscriminadamente los principios activos. El desarrollo en los bovinos de una sólida respuesta inmune alrededor del año de vida, constituye una diferencia radical con los ovinos, ya que disminuye drásticamente los conteos de h.p.g. en materia fecal dificultando la detección de la resistencia antihelmíntica. Así mismo, la relativamente baja patogenicidad del género *Cooperia*, y la ausencia de indicadores clínicos precisos que lleven a sospechar de la falla del tratamiento antiparasitario, pueden influir también para subestimar el problema. Por ejemplo, los dos primeros casos registrados en la Argentina con este género respondieron a hallazgos casuales, como parte de la rutina diagnóstica de otras patologías. Finalmente, la práctica de evaluar el desempeño de los productos antiparasitarios a través del hpg post-tratamiento está muy poco difundida, por lo que las posibilidades de nuevos hallazgos se mantienen en el terreno de lo azaroso.

Una situación completamente diferente se observa cuando participan los géneros parasitarios abomasales de mayor patogenicidad (*Haemonchus* y *Ostertagia*) con los cuales la resistencia antihelmíntica no solo presenta una profusa sintomatología clínica sino también cursa con elevada mortalidad. A modo de ejemplo en uno de los casos recientemente detectado en un establecimiento con sistemas de invernadas intensivas se produjeron, en un período de 20 días, 140 muertes atribuibles a estos nematodos resistentes sobre un total de 4500 novillitos (Fiel et. al, 2003 b, en preparación).

### **Consideraciones sobre algunos factores que influyen en el desarrollo de la resistencia**

Aparentemente, entre la multiplicidad de posibles causas, los dos factores de manejo que mayor influencia tendrían en la selección de genes resistentes en nematodos de los bovinos son la frecuencia de los tratamientos y la proporción de parásitos en refugio (Coles 2002 a y b). Por su practicidad y eficacia, se ha observado en la última década un uso generalizado de lactonas macrocíclicas para el control no solo de nematodos pero también de parásitos externos como dípteros productores de miasis, ácaros de sarna y garrapatas. En este mismo período el segundo grupo químico utilizado ha sido el de los benzimidazoles (Suarez, 2002). La aparición de genéricos en ambos grupos impulsó una disminución en el precio relativo de estos insumos y un aumento de aplicación sobre los bovinos, muchas veces en forma innecesaria, dando como resultado una mayor presión de selección sobre las poblaciones parasitarias. Es probable que si se continúa con el uso excesivo de antiparasitarios en los bovinos, la resistencia de los nematodos se desarrollará y extenderá en esta especie en una forma similar a lo ocurrido en los ovinos de nuestro país. Por otra parte, la tecnología no química disponible actualmente no puede sustituir a los antiparasitarios y en la industria farmacéutica no se avizora la aparición en el futuro cercano de nuevas clases de antihelmínticos para el control de nematodos en rumiantes (Waller, 2003). En este contexto, es imprescindible la aplicación racional de las drogas actualmente en uso para mantener su eficacia y vida útil, integrando la aplicación de las mismas con alternativas no químicas de manejo tendientes al control integrado y a un balance entre productividad y sustentabilidad.

A la proporción de parásitos que no se encuentra sujeta a selección por los tratamientos químicos, se la denomina población en refugio y aparentemente este es el factor más importante en el desarrollo de la resistencia a los antihelmínticos (van Wyk, 2001; Coles 2002 b). Considerando a los nematodos gastrointestinales, cuando mayor es la proporción de la población que se encuentra en las pasturas (refugio), menor es la selección por resistencia (Sangster, 2001). El incremento de la población de nematodos en refugio podría constituir un aspecto fundamental en el manejo de la resistencia y la posibilidad de diluir los genes resistentes por la introducción de nematodos susceptibles aparece como una interesante alternativa que amerita ser investigada.

En la Argentina, los casos de resistencia antihelmíntica documentados hasta el presente pertenecen a sistemas de producción de carne, mayoritariamente invernadas, con tratamientos antiparasitarios frecuentes de todas las categorías de bovinos durante los últimos 4 o 5 años. Una situación extrema se observó en un establecimiento dedicado al engorde intensivo de terneros sometidos a un programa de control, implementado durante los últimos cinco años, basados en 13 desparasitaciones anuales con el objetivo de interrumpir el período prepatente y tendiente a “eliminar” la carga de larvas en las pasturas (Fiel et al. en preparación b).

Otra práctica de manejo común en estos establecimientos ha sido el uso de una misma pastura por al menos tres o cuatro años consecutivos. Bajo estas condiciones, es altamente probable que la gran mayoría de los huevos que pueden desarrollarse en estas pasturas provengan únicamente de individuos que sobrevivieron a los tratamientos (resistentes). De esta manera las poblaciones en refugio resultan prácticamente negligibles y podrían explicar, al menos parcialmente, los altos niveles de resistencia observados en algunos de estos establecimientos.

### Consideraciones sobre los métodos para la detección de resistencia

El método más confiable para detectar la resistencia a los antihelmínticos es el test *in vivo* conocido como “eficacia controlada” (Presidente, 1985) el cual compara el número de nematodos adultos obtenidos a la necropsia en animales tratados y controles. Por los altos costos requeridos, laboriosidad y tiempo demandado, este método se encuentra prácticamente restringido a trabajos muy específicos de investigación, limitando seriamente su aplicación en situaciones de campo. Así mismo, los test *in Vitro* actualmente disponibles, basados en la motilidad de las larvas o en la eclosión de huevos, presentan aún inconsistencias en la interpretación de los resultados y requieren del mantenimiento de cepas de referencia susceptibles y resistentes, condicionando por el momento su uso. Por lo expuesto anteriormente, hasta el presente el método más utilizado en todo el mundo para detectar resistencia de los nematodos ha sido el test de la reducción del conteo de huevos (TRCH) el cual compara los valores del h.p.g. antes y luego del tratamiento (Presidente, 1985; Taylor et al, 2002). En forma complementaria, este test requiere del cultivo de larvas en las muestras pre y post tratamiento para determinar la participación relativa de cada género parasitario (McKenna, 1996 b). El TRCH puede ser utilizado en todas las especies de animales domésticas y las recomendaciones e información general para su empleo fueron realizadas por la Asociación Mundial para el Desarrollo de la Parasitología Veterinaria - W.A.A.V.P.- (Coles et al, 1992). En rumiantes, los resultados del test deben ser considerados solo una estimación de la eficacia antihelmíntica debido a que la postura de huevos por los nematodos no siempre guarda una estrecha correlación con la carga parasitaria (Suárez 1994). En este contexto, el test podría mostrar mayor eficiencia con géneros que tienen un alto potencial biótico y / o con buena correlación entre el número de huevos y el de nematodos como por ejemplo *Haemonchus*, pero podría ser menor cuando se considera al género *Ostertagia*. Otra de las limitantes del test es su baja sensibilidad ya que solo permitiría detectar resistencia cuando la frecuencia de genes resistentes en una población excede el 25 % y ya se observan fallas clínicas al tratamiento (Martin et al, 1989 ; Sangster 2001).

En nuestro país y ante la presencia de los primeros casos de resistencia en bovinos, Fiel et al (2001 b) realizaron una actualización de dicho test describiendo los requerimientos específicos para su empleo en esta especie y asociando la presencia de resistencia a porcentajes de reducción en el h.p.g. inferiores al 90 % e indicando un período de 14-15 días para la toma de muestras luego del tratamiento antihelmíntico. No obstante, y debido a que el TRCH estima los efectos del tratamiento sobre la postura de huevos por los nematodos adultos, el período de espera para la toma de muestras luego del tratamiento debería adaptarse al grupo químico utilizado para evitar la posibilidad de errores en su interpretación. Así por ejemplo, estudios posteriores a las primeras recomendaciones sobre el TRCH en bovinos realizados en nuestro país, muestran que en terneros inoculados con un aislamiento de *C. pectinata* y tratados con moxidectina, las reducciones del h.p.g. podrían ser consideradas como susceptibles o resistentes de acuerdo al día en que se toma la muestra post tratamiento (Tabla 1).

También en terneros inoculados con este mismo aislamiento y posteriormente tratados con ivermectina, se observaron generalmente mayores valores del h.p.g. cuando las determinaciones se realizaron en el día 20 que en el día 12 luego del tratamiento (Tabla 3). En este contexto, cuando se utilicen lactonas macrocíclicas las evaluaciones post tratamiento deberían demorarse preferentemente hasta los días 18 a 20 para aumentar la especificidad del método y evitar la posibilidad de falsos negativos. Observaciones similares fueron descriptas previamente en ovinos y caprinos inoculados con cepas resistentes de *Teladorsagia circumcincta* y se deberían a la inhibición temporaria de la oviposición producida durante las primeras dos semanas post tratamiento con avermectinas, la cual se restablecería parcialmente luego de este período (Jackson, 1993).

Por el contrario cuando se emplean antiparasitarios en base a levamisoles, debe considerarse que estas drogas normalmente no actúan contra larvas hipobióticas y que incluso pueden presentar actividad incompleta contra otros estadios inmaduros de ciertos nematodos, aún cuando se trate de cepas susceptibles (McKellar et al, 1988). De este modo la utilización de períodos mayores a los 7 días puede dar lugar a la maduración y oviposición de los estadios inmaduros susceptibles resultando en falsos positivos en el TRCH (Grimshaw et al, 1996).

## **Conclusiones**

La resistencia de los nematodos gastrointestinales a los antihelmínticos parece estar desarrollándose y expandiéndose rápidamente en la producción bovina nacional. El problema ya ha sido detectado en varias de las provincias del litoral (Corrientes, Entre Ríos y Chaco) así como de la pampa húmeda y sub-húmeda (Buenos Aires, Santa Fe, Córdoba y La Pampa). Hasta hace solo un año atrás, el problema aparecía como emergente y restringido al género *Cooperia* pero actualmente se ha extendido también a géneros de mayor patogenicidad como *Haemonchus* y *Ostertagia*.

En el futuro cercano, los antihelmínticos probablemente van a continuar jugando el rol principal en los programas de control de los nematodos bovinos.

Actualmente la mayoría de los antihelmínticos disponibles corresponden solamente a tres grupos químicos: los imidazotiazoles (levamisoles), los benzimidazoles y las lactonas macrocíclicas (ivermectinas / milbemicinas). Los recientes hallazgos en nuestro país de aislamientos mostrando resistencia múltiple a dos de estos grupos químicos, constituyen una luz amarilla en la producción bovina nacional la cual depende fuertemente en el uso de antihelmínticos para mantener altos niveles de productividad.

En este contexto, y ante la presencia de signos clínicos o deficiencias en la productividad de bovinos regularmente tratados con antihelmínticos, se debería incluir la posibilidad de resistencia en el diagnóstico diferencial de estos problemas. El TRCH es actualmente el método más adaptado para detectar la presencia de resistencia en nuestros rodeos bovinos, pero su baja sensibilidad impide identificar el problema en su etapa inicial y solo lo hace cuando las fallas al tratamiento ya ocurrieron. Hasta que otros métodos de mayor sensibilidad estén disponibles, se sugiere también, que los veterinarios involucrados en sistemas productivos basados en pastoreos intensivos realicen en forma regular determinaciones del h.p.g. luego de los tratamientos antihelmínticos para detectar estos problemas de resistencia en forma tan temprana como sea posible.

**Tabla 1.** Efecto de la administración de moxidectina (250 mcg / kg) en terneros sin acceso a pasturas e inoculados con una cepa de *Cooperia pectinata* \* resistente a las avermectinas. Promedio y rango del número de huevos por gramo de heces (h.p.g.).

X h.p.g. en día	0	7	11	14	18	21	25	28
Terneros tratados(n=10)	1.190 (660-2.780)	43 (0-120)	63 (20-140)	118 (30-180)	129 (40-340)	232 (80-360)	250 (40-480)	259 (90-340)
Terneros Controles(n=10)	1.308 (660-1980)	1.242 (600-1.720)	949 (580-1540)	1.063 (330-2.140)	1.049 (480-1.960)	878 (320-2620)	878 (280-2040)	971 (360-1.680)
Reducción del h.p.g. (%)		96,5	93,4	88,9	87,7	73,5	71,5	73,3

\* inóculos de aproximadamente 20.000 larvas por animal en una sola administración.

**Tabla 2.** Distribución de los casos de resistencia de los nematodos bovinos a los antihelmínticos en la Argentina. Período Abril 2000 - Noviembre 2003. (Números y letras entre paréntesis corresponden a referencias bibliográficas e información no publicada respectivamente)

Provincia	Tratamientos	Géneros involucrados (coprocultivos)	Especies involucradas (necropsias)
Santa Fe (centro) <sup>(1)</sup>	Avermectinas	<i>Cooperia</i>	<i>C.pectinata</i>
Buenos Aires (oeste) <sup>(9)</sup>	Avermectinas	<i>Cooperia</i>	<i>C.oncophora</i>
Buenos Aires, norte ; Entre Ríos, sur ; Corrientes, centro <sup>(a)</sup>	Avermectinas	<i>Cooperia</i>	No determinados
La Pampa (este) <sup>(b)</sup>	Avermectinas	<i>Cooperia</i>	No determinados
Santa Fe /centro) <sup>(2)</sup>	Avermectinas Benzimidazoles	<i>Haemonchus</i> y <i>Cooperia</i>	<i>H.placei</i> , <i>C.oncophora</i> y <i>C. Pectinata</i>
Buenos Aires (centro) <sup>(11)</sup>	Benzimidazoles	<i>Haemonchus</i>	<i>H. contortus</i>
Córdoba (sur) <sup>(12)(23)</sup>	Benzimidazoles Avermectinas	<i>Cooperia</i> , <i>Haemonchus</i> y <i>Ostertagia</i>	<i>C.punctata</i> , <i>H. placei</i> <i>O.ostertagi</i> (benzimidazoles) y <i>C.oncophora</i> , <i>C. punctata</i> (avermectinas)
Chaco (centro) <sup>(c)</sup>	Avermectinas Benzimidazoles	<i>Cooperia</i> y <i>Haemonchus</i>	No determinados

(a) EEA INTA Rafaela, datos no publicados ; (b) Suarez V.2003, comunicación personal ; (c) Daffner A. y Bono F. 2003, comunicación personal

**Tabla 3.** Inoculación de terneros con una cepa de *Cooperia pectinata* resistente a las avermectinas (inóculos variables de 12.000 a 20.000 larvas). Promedio del hpg a los días 12 y 20 post tratamiento con ivermectina 1 % (200 mcg/kg).

Ternero n°d	Hpg Día 0	Hpg Día 12	Hpg Día 20
339	3.580	600	800
3051	880	400	600
3052	1.540	1.300	1.940
3115	1.060	560	880
322	1.920	900	740

### Bibliografía

- ANZIANI O.S., GUGLIELMONE A.A., ZIMMERMANN G., VAZQUEZ R. & SUAREZ V.R.(2001). Avermectin resistance to *Cooperia pectinata* in cattle in Argentina. *Vet. Rec.* 149: 58-59.
- ANZIANI O.S., SUAREZ V., GUGLIELMONE A.A., WANKER O., GRANDE H. & COLES G.(2003). Resistance to benzimidazole and avermectin anthelmintics in cattle nematodes in Argentina. (*Vet. Parasitol.*, remitido).
- COLES G.C., BAUER C., BORGSTEEDE F.H., GEERTS S., KLEI T.R., TAYLOR M.A. & WALLER P.J. (1992) World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P.) methods for the detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance. *Vet. Parasitol.* 44, 35-44
- COLES G.C., WATSON C.L. & ANZIANI O.S. 2001. Ivermectin resistance *Cooperia* in cattle. *Vet. Rec.* 148: 283-284.
- COLES G.C. 2002 a. The sustainable use of anthelmintics in grazing animals. *Vet. Rec.* 151: 165-9.
- COLES G.C. 2002 b. Cattle nematodes resistant to anthelmintics. Why so few cases? *Vet. Res.* 33 : 481-489.
- ECHEVARRIA F. & PINHEIRO A. (2001). Efficiency of anthelmintics in cattle. 18 th International Conference of the or the World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology. 26-30 August, Stressa, Italy. Abst.N18
- FAMILTON A.S., MASON P. & COLES G.C. (2001). Anthelmintic-resistant *Cooperia* species in cattle. *Vet. Rec.* 149: 719-720.
- FIEL C.A., SAUMELL C.A., STEFFAN P.E. & RODRIGUEZ E.M.(2001 a), Resistance of *Cooperia* to ivermectin treatments in grazing cattle of the Humid Pampa, Argentina. *Vet. Parasitol.* 97: 213-219.
- FIEL C.A., ANZIANI O.S., SUAREZ V., VAZQUEZ R., EDDI C., ROMERO J., CARACOSTANTOGOLO, J. SAUMELL C., MEJÍA M., COSTA J. & STEFFAN, P. (2001 b). Resistencia antihelmíntica en bovinos: causas, diagnóstico y profilaxis. *Vet. Arg.* 18: 21-32.

- FIEL C.A. (2003 a) Diagnóstico de una cepa de *Haemonchus contortus* resistente a Benzimidazoles en terneros al pie de la madre (en preparación).
- FIEL C.A. (2003 b) Resistencia antihelmíntica de los géneros *Haemonchus*, *Ostertagia* y *Cooperia* a ivermectina y fenbendazole en bovinos de invernada. (en preparación).
- GRIMSHAW W.T.R., HONG C.& HUNT K.R. (1996). Potential for misinterpretation of the faecal egg count reduction test for levamisole resistance in gastrointestinal nematode of sheep. *Vet. Parasitol.* 62: 267-273
- HOSKING B.C., WATSON T.G.& LEATHWICK D.M. (1996) Multigeneric resistance to oxfendazole by nematodes. *Vet. Rec.* 13: 67-68
- JACKSON F. (1993) Anthelmintic resistance – the state of play. *Brit. Vet. Jour.* 149: 123-138.
- JACKSON, R.A., TOWNSEND, K.G., PYKE ,C. & LANCE ,D.M. (1995) Isolation of oxfendazole resistant *Cooperia oncophora* in cattle. *New Zealand Vet. Jour.* 35, 187-189
- MARTIN, P.J., ANDERSON, N. & JARRETT, R.G. (1989). Detecting benzimidazole resistance with faecal egg count reduction tests and in vitro assays. *Aust. Vet. Jour.* 66: 236-240.
- McKELLAR, Q., MARRINER, S. & BOGAN, J. (1988). Comparison of ivermectin, oxfendazole and levamisole for use as anthelmintic during the periparturient period in sheep. *Vet. Rec.* 122: 558-560.
- McKENNA P.B. (1991) Resistance to benzimidazole anthelmintic in cattle in New Zealand. *New Zealand Vet.Jour.* 39, 154-155.
- McKENNA P.B. (1996 a) Anthelmintic resistance in cattle nematodes in New Zealand ; is it increasing ? *New Zealand Vet. Jour.* 44, 76.
- McKENNA P.B. (1996 b). Potential limitations of the undifferentiated faecal egg count reduction test for the detection of anthelmintic resistance in sheep. *New Zealand Vet. Jour.* 44: 73-75.
- MEJIA M. E. (2001). Bovine nematodes resistance to avermectins in Argentina. 18 th International Conference of the or the World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology. 26-30 August, Stressa, Italy. Abst.N18
- MEJIA M. E., FERNÁNDEZ IGARTÚA B.M., SCHMIDT E.E. & CABARET J. (2003). Multispecies and multiple anthelmintic resistance on cattle nematodes in a farm in Argentina : the beginning of high resistance. *Vet. Res.* 34, 461-467.
- PAIVA F., SATO M.O., ACUÑA A.H., JENSEN J.R. & BRESSAN M.C.R.V. (2001) Resistencia a ivermectina constatadas en *Haemonchus placei* e *Cooperia punctata* en bovinos. *A Hora Veterinaria* (Brasil) 20: 29-32.
- PINHEIRO A.C. & ECHEVARRIA F.A.M. (1990). Susceptibilidade de *Haemonchus* spp en bovinos ao tratamento anti-helmíntico con albendazole e oxfendazole. *Pesq. Vet. Bras.* 10: 19-21.

- PRESIDENTE P.J.A. (1985). Methods for the detection of resistance to anthelmintics. In: Anderson, N., Waller, P.J. (Eds). Resistance in nematodes to Anthelmintic Drugs. Division of Animal Health, CSIRO, Australia, pp 13 – 27.
- SANGSTER, N.C. (2001). Managing parasiticide resistance. *Vet. Parasitol.* 98: 89-109.
- SOUTELLO R.V.G., AMARANTE A.M., & ZOCOLLER-SENO M.C. (2003). The prevalence of anthelmintic resistance in nematode parasites of cattle in Sao Paulo state, Brazil. 19 th International Conference of the World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology. 10-14 August, New Orleans, USA pp 257.
- STAFFORD, K. & COLES, G.C. (1999). Nematode control practices and anthelmintic resistance in dairy calves in the south west of England. *Vet. Rec.* 144: 659-661.
- SUAREZ V.( 1994). Epidemiología de los nematodos gastrointestinales en la pampa húmeda. En: Enfermedades Parasitarias de Importancia Económica en Bovinos. Ed Hemisferio sur 95-114.
- SUAREZ V.H. (2002). Helminthic control on grazing ruminants and environmental risks in south america. *Vet. Res.* 33: 563-573.
- TAYLOR M.A., HUNT K.R. & GOODYEAR K.L. (2002). Anthelmintic resistance detection methods. *Vet. Parasitol.* 103 : 183-194.
- VAN WYK J.A. (2001). Refugia-overlooked as perhaps the most potent factor concerning the development of anthelmintic resistance. *Ondestepoort Jour. Vet. Res.* 68: 55-67.
- WALLER P.J. (2003 a). Global perspectives on nematode parasite control in ruminant livestock : the need to adopt alternatives to chemotherapy, with emphasis on biological control. *Anim. Health Res. Review* 4: 35-43
- WALLER P.J. (2003 b). The future of anthelmintics in sustainable parasite control programs for livestock. *Helminthologia* 2: 97-102.