

## DIAGNÓSTICOS DE RESISTENCIA ANTIHELMÍNTICA DE *Haemonchus contortus* A LAS IVERMECTINAS EN EL URUGUAY

Castells, D.<sup>1</sup>; Mederos, A.<sup>2</sup>; Lorenzelli, E.<sup>3</sup> y Macchi I.<sup>3</sup>

### RESUMEN

Castells, D., Mederos, A., Lorenzelli, E. y Macchi I. (2002) Diagnósticos de resistencia antihelmíntica de *Haemonchus contortus* a las Ivermectinas en el Uruguay. *Producción Ovina* (15): 43-48.

La situación de la resistencia antihelmíntica en el Uruguay, fue claramente descrita en 1994 mediante un relevamiento. Los resultados mostraron un nivel muy elevado de resistencia, donde el 92.5% de los establecimientos presentaban problemas fundamentalmente con *Trichostrongylus* spp. resistente a los Bencimidazoles y Levamisoles. Luego de transcurridos 5 años se realizó el presente estudio que resume la información de 3 laboratorios y los respectivos diagnósticos en 23 establecimientos. En 15 de los 23 (65%), se encontró resistencia de *Haemonchus* spp. a las Ivermectinas. A pesar de lo sesgado de esta muestra se nota un significativo aumento de la resistencia a las Ivermectinas. Se discute, la explicación a este fenómeno, por un aumento en el uso de las Ivermectinas luego del relevamiento, condiciones epidemiológicas favorables al parásito en los últimos tiempos, el enorme potencial biótico del nematodo y los mecanismos genéticos involucrados en el desarrollo de dicha resistencia.

**Términos clave:** Nematodos gastrointestinales; Parásitos internos; Antihelmínticos; Ovinos.

### SUMMARY

## DIAGNOSES OF ANTHELMINTIC RESISTANCE OF *Haemonchus* spp. TO AVERMECTINS IN URUGUAY

In 1994, the situation of the anthelmintic resistance in Uruguay was clearly demonstrated by a survey. Results showed a very high level of resistance: 92.5% of the farms presented problems, mainly *Trichostrongylus* spp. to Bencimidazoles and Levamisoles. Five years later, the present study was made, summarizing the information of 23 farms diagnoses made in three laboratories. Fifteen of the 23 farms (65%) showed resistance of *Haemonchus contortus* to Ivermectins. In spite of the biased sample, a significant increase of the resistance to Ivermectins was noticed. The explanation to this phenomenon, could be an increase in the use of Ivermectins after the survey, recent favorable epidemiologic conditions for the parasite, a great biotic potential of the nematode and also the genetic mechanisms involved in the development of such resistance.

**Key words:** internal parasites; sheep; gastrointestinal nematodes.

<sup>1</sup> Secretariado Uruguayo de la Lana Rbla. Baltasar Brum 3764 Mvdeo. E-mail: castells@adinet.com.uy

<sup>2</sup> Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria Ruta. Tbo. E-mail: amed@tb.inia.org.uy

<sup>3</sup> Ejercicio Liberal de la Profesión W. Beltrán 69 Salto vetdondo@adinet.com.uy

## INTRODUCCIÓN

El principal método de control utilizado frente a los nematodos gastrointestinales en ovinos es el químico (antihelmínticos). Varias causas han determinado el desarrollo por parte de los nematodos de resistencia antihelmíntica.

Este fenómeno está ampliamente difundido en varios países ovejeros de climas templados como Sudáfrica (Van Wyk, 2000), Nueva Zelanda (Hosking, 1998) y Australia (Lloyd y Love, 1999). En Uruguay un relevamiento desarrollado en 1994, mostró una situación preocupante, donde el 92.5% de los establecimientos ovejeros tenían algún grado de resistencia antihelmíntica (Nari *et al.*, 1996). De estos se encontró un 86% de resistencia a los Bencimidazoles, un 71% de resistencia a los Levamisoles y un 1,2% de resistencia a las Avermectinas. El principal nematodo involucrado en la resistencia fue *Trichostrongylus* spp.

Posteriormente al relevamiento citado, el uso de las Avermectinas se generalizó, siendo una de las principales drogas de amplio espectro utilizada (Bonino *et al.*, 2001).

En Australia, en los últimos años se han detectado varias cepas de *Haemonchus contortus* resistente a las Ivermectinas y en un estudio más profundo realizado sobre una cepa de *Haemonchus contortus* resistente, se encuentra que está involucrado un par de genes autosómico (Le Jambre *et al.*, 2000).

Si bien no se posee un relevamiento, que muestre la evolución que la resistencia antihelmíntica ha tenido con posterioridad al mismo, diversos chequeos realizados por laboratorios privados, muestran un cambio importante fundamentalmente en lo que se refiere a *Haemonchus contortus* frente a las Avermectinas.

El objetivo del presente estudio fue analizar algunos cambios operados con posterioridad al relevamiento de 1994.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se analizaron, 23 resultados de chequeos de resistencia antihelmíntica en ovinos, analizados en tres laboratorios, DONDO en Salto, INIA en Tacuarembó y SUL en Florida. Los chequeos se realizaron entre

1999 y 2001 y corresponden a todos los realizados por los tres laboratorios excepto aquellos cuyos datos se consideraron incompletos o no trascendentes para el presente estudio.

En todos los casos el método utilizado para la detección de resistencia antihelmíntica fue el Test de Reducción en el Recuento de Huevos (RRH), a través de la técnica de Mac Master modificado con sensibilidad 100. Un pool de materia fecal por grupo se utilizó para realizar cultivo de larvas, e identificar los géneros actuantes, aunque este dato está incompleto en algunos casos. Por otro lado algunos casos se complementaron con necropsias parasitarias.

Los grupos químicos chequeados en todos los casos fueron, Bencimidazoles (BZ), Levamisoles (LVM), y Avermectinas (IVM), sumándose en algunos casos el Moxidectin (MXD), el Closantel (CLT) y el Naftalophos (NTF).

El cálculo del porcentaje de RRH, se realizó mediante la aplicación de la fórmula:

$$\% \text{RRH} = (1 - T_{10}/T_0 \times C_0/C_{10}) \times 100$$

siendo "T" el grupo tratado y "C" el grupo control, los días "0" o "10" respectivamente. En los casos que no se muestreó el día "0", la RRH se realizó mediante el programa "RESO". Se consideró resistencia, cuando la RRH fue menor a 95%.

## RESULTADOS

Los resultados separados por laboratorio, se muestran en los cuadros 1, 2 y 3. Allí se puede observar que en el 91% de los casos (21/23) se encontró resistencia a los Bencimidazoles (BZ), siendo los géneros involucrados tanto *Haemonchus* spp. como *Trichostrongylus* spp, aunque en algunos casos también se involucró *Oesophagostomun* spp. e incipientemente *Ostertagia* spp.

En el caso de los Levamisoles (LVM), la resistencia estuvo en el 65% de los establecimientos (15/23), siendo el género involucrado fundamentalmente *Trichostrongylus* spp, luego *Oesophagostomun* spp., y en menor medida *Haemonchus* spp. y *Ostertagia* spp.



**Cuadro 1.** Casos de resistencia antihelmíntica evaluados en el laboratorio del SUL. RRH=reducción en el recuento de huevos, H=*Haemonchus* spp., T= *Trichostrongylus* spp., Oe= *Oesophagostomun* spp., Ost= *Ostertagia* spp. # Completado con Necropsia parasitaria que demostró que el género *Haemonchus* spp. correspondía a la especie *Haemonchus contortus*.

Predio	Labo- ratorio	Testigo	Grupo evaluado											
			BZ		LVM		IVM		MXD		CLT		NTF	
			L 3	%	L 3	%	L 3	%	L 3	%	L 3	%	L 3	%
			%	RRH	%	RRH	%	RRH	%	RRH	%	RRH	%	RRH
A1	SUL#	79 H 18 T	15	74 H 24 T	95	96 T	72	97 H	100	-	66	44 H	99	-
A2	SUL	42 H 31 T 27 Ost	66	70 H 18 T	97	100 H	84	100 H						
A3	SUL	41 H 42 T 17 Oe	73	8 T 90 Oe	90	9 H 85 T 6 Oe	96	100 H						
A4	SUL	36 H 61 T	20	48 H 52 T	83	80 T 20 Oe	93	100 H						
A5	SUL	52 H 47 T	16	63 H 37 T	64	7 H 93 T	100	-			49	100 T		
A6	SUL	81 H 12 T	97	100 T	98	100 Oe	100	-			96	100 T		
A7	SUL	78 H 12 T 5 Oe	17	80 H 20 T	48	83 T 7 Oe 10 Ost	10	100 H			20	93 T 7 Oe		

Para las Ivermectinas (IVM), la resistencia se presentó en el 65% de los establecimientos chequeados (15/23). En todos los casos el género involucrado fue *Haemonchus* spp. con escasa a nula participación de otros.

El chequeo de Milbemicinas (Moxidectin MXD), realizado en nueve ocasiones de las 23, no mostró casos de resistencia.

El Closantel (CTL) fue chequeado en ocho ocasiones de las 23 y *Haemonchus* spp. se mostró resistente en el 62,5% de los casos (5/8).

El Naftalophos (NTF) fue chequeado en 3 oportunidades y en ninguna se encontró resistencia.

## DISCUSIÓN

Debido a que la muestra no se corresponde a un diseño estadístico representativo, no se puede considerar como la situación promedio del país. Sin embargo a pesar del sesgo (dado que son chequeos rutinarios de los laboratorios), podemos tener una idea aproximada, de algunos cambios sobre la situación de la resistencia antihelmíntica con posterioridad al relevamiento de 1994.

En ese sentido para el grupo de los Bencimidazoles, no se encuentran diferencias importantes ya que los niveles de resistencia continúan siendo altos (86% en

**Cuadro 2.** Casos de resistencia antihelmíntica evaluados en el laboratorio DONDO. RRH=reducción en el recuento de huevos, H= *Haemonchus* spp., T= *Trichostrongylus* spp., Oe= *Oesophagostomun* spp., Ost= *Ostertagia* spp.

Predio	Labo- Ratorio	Testigo L 3	Grupo evaluado												
			BZ		LVM		IVM		MXD		CLT		NTF		
			% RRH	L 3 %	% RRH	L 3 %	% RRH	L 3 %	% RRH	L 3 %	% RRH	L 3 %	% RRH	L 3 %	
B8	Dondo	79 H 10 T	76	-	92	-	100	-						96	-
B9	Dondo	10 H 63 T 27 Oe			27	-	100	-							
B10	Dondo	45 H 48 T	48	51 H 48 T	85	89 T 11 Oe	98	-			71	13 H	98	-	
B11	Dondo	83 H 16 T	87	81 H 19 T	83	57 T	84	92 H	100	-	68	59 H			
B12	Dondo	82 H 17 T	62	80 H 20 T	71	34 H 66 T	66	92 H	100	-	84	21 H			
B13	Dondo	96 H	96	-	100	-	93		100	-					
B14	Dondo	85 H	80	-	92	-	72								
B15	Dondo	100 H	66	-	98	-	85	100 H	100	-	94	49 H			
B16	Dondo	85 H 12 T	80	-	92	-	72	-							

**Cuadro 3.** Casos de resistencia antihelmíntica evaluados en el laboratorio del INIA.. RRH= reducción en el recuento de huevos, H= *Haemonchus* spp., T= *Trichostrongylus* spp., Oe= *Oesophagostomun* spp., Ost= *Ostertagia* spp.

Predio	Labo- ratorio	Testigo L 3	Grupo evaluado											
			BZ		LVM		IVM		MXD		CLT			
			% RRH	L 3 %	% RRH	L 3 %	% RRH	L 3 %	% RRH	L 3 %	% RRH	L 3 %		
C 17	INIA		52		67	90 T 10 Ost	97	-	100					
C 18	INIA		10		62		62	87 H 13 T						
C 19	INIA		19	97 H 3 Ost	99		37	82 H 18 Ost						
C 20	INIA		36		91		62	100 H						
C 21	INIA		26		92	93 T	54	99 H 1 Ost	100		64			
C 22	INIA		64		95		98	-	100					
C 23	INIA		46		98		85	100 H	100		84			



1994 y 91 % en el presente estudio). Tampoco se encuentran diferencias importantes en lo que refiere a los géneros involucrados en dicha resistencia, ya que en ambos estudios tanto *Haemonchus* spp. como *Trichostrongylus* spp fueron los géneros resistentes. Si bien en los últimos años ha habido una sensible disminución en el uso de Bencimidazoles (Bonino *et al.*, 2000), la disminución en la presión química no parece haber operado cambios en el estado de resistencia.

En el caso de los Levamisoles, tampoco aparecen diferencias importantes, habiéndose encontrado un 71% de los predios con resistencia en 1994 y un 65% en este estudio. En lo que refiere a los géneros de nematodos involucrados, se confirma una tendencia a que sea *Trichostrongylus* spp. el género mas involucrado, mientras que los casos de *Haemonchus* spp. resistentes a los Levamisoles son menores. También *Oesophagostomum* spp. apareció involucrado en 5 casos y quizás su baja prevalencia le impida aparecer con mayor frecuencia.

La diferencia mas importante entre el relevamiento de 1994 y este estudio esta por el lado de las Ivermectinas. En 1994 tan solo un 1,2 % de los establecimientos chequeados mostró resistencia a las Ivermectinas e inclusive en todos los casos detectados esta era incipiente. En el presente estudio el 65% de los predios presentan resistencia siendo *Haemonchus* spp. el género involucrado. El notable y rápido desarrollo de *Haemonchus* spp. resistente a las Ivermectinas, podría tener varias causas. Una de ellas está por el lado de una mayor presión química después de 1994 (Bonino *et al.*, 2001), debida a un menor precio, mayor cantidad de productos comerciales y a que en la mayoría de los casos era la única droga de amplio espectro efectiva. Otra causa estaría por el lado de las condiciones climáticas de los últimos años, que fueron muy favorables para *Haemonchus contortus*, a lo que se le agrega el enorme potencial biótico del nematodo. Pero una de las mayores explicaciones a este rápido desarrollo de resistencia, fue descubierto en Australia por Le Jambre *et al.* (2000), al encontrar que esta resistencia está gobernada por un par de genes autosómico de efecto dominante. Este fenómeno genético, más años climáticamente favorables al parásito y un aumento

en la presión química, explicarían el rápido desarrollo de resistencia encontrado a nivel de campo.

Por otro lado, el Moxidectin (si bien comparte el grupo de las Lactonas Macroclínicas con las Ivermectinas, Abamectinas y Doramectinas), es una Milbemicina y químicamente diferente a la Ivermectina (Avermectinas) y por más de que comparten el mismo mecanismo de acción (sobre el GABA), no parece en primera instancia desarrollarse resistencia colateral dentro del mismo grupo. Sin embargo, esto debe manejarse con cuidado, al momento de que es poca a nula la presión química efectuada por Moxidectin y a que ya existen reportes de cepas de *Haemonchus contortus* resistentes a Ivermectina que presentan cierto grado (15%) de resistencia colateral al Moxidectin (Le Jambre *et al.*, 2000). Las ventajas del uso del Moxidectin como dosificación estratégica del preparto (Castells y Bonino 2001), deben ser cuidadosamente aprovechadas a través de una combinación con otras drogas que impidan el desarrollo de *Haemonchus contortus* resistente a Moxidectin (Dobson *et al.*, 2001).

En el caso del Naftalophos, en los tres casos chequeados se encontró una elevada eficacia. Este principio activo, había dejado de utilizarse durante décadas, hasta que los niveles de resistencia comenzaron a complicar la mayoría de los principios activos. En ese sentido comenzó a utilizarse a la dosis de 50 mgs/KPV, teniendo una eficacia total frente a *Haemonchus contortus* y aceptable frente a *Trichostrongylus colubriformis* (Nari *et al.*, 1996).

Por último los estudios sobre Closantel, por ser una droga de espectro reducido, solo están dirigidos frente a *Haemonchus contortus*. A pesar de carecer de comunicaciones previas se detectó un 62,5% de los predios con *Haemonchus* spp resistente a dicha droga. Esto no solo complica el panorama en lo que hace al uso de esta droga en si misma como Haemonquicida sino también en lo que refiere al uso combinado con Lactonas Macroclínicas.

## CONCLUSIONES

En Uruguay con posterioridad al relevamiento de resistencia antihelmíntica efectuado en 1994, la si-

tuación de nematodos gastrointestinales resistentes se ha visto agravada, por el rápido desarrollo de *Haemonchus contortus* resistente a las Ivermectinas.

Una vez mas deben ser revisadas las estrategias de control químico en ovinos, a los efectos de impedir, retrasar o revertir la situación de resistencia antihelmíntica en el Uruguay.

## REFERENCIAS

- BONINO, J., SALLES J. Y GIL A. 2001. Resistencia antihelmíntica en ovinos. *Producción Ovina*. 14: 15-24.
- CASTELLS D. Y BONINO J. 2001. Evaluación del Moxidectin como dosificación estratégica del preparto en ovinos. *Veterinaria* 36: (144-145): 17-22.
- DOBSON R., BESIER R., BARNES E., LOVE S., VIZARD A., BELL K. AND LE JAMBRE L. 2001. Principles for the use of macrocyclic lactones to minimize selection for resistance. *Aust. Vet.J.* 79 11 756-761
- HOSKING B. 1998. Drench resistance (27-29). In: "Parasite Notes." New Zealand Sheep Council.
- LE JAMBRE L., GILL J., LENANE I. AND BAKER P. 2000. Inheritance of avermectin resistance in *Haemonchus contortus*. *International Journal for Parasitology*. 30: 105-111.
- LLOYD J AND LOVE S. 1999. Lab test and sheep worm control. In: Agnote NSW Agriculture.
- NARIA., SALLES J., GILA., WALLER P. AND HANSEN J. 1996. The prevalence of resistance in nematode parasite of sheep in Southern Latin America: Uruguay. *Vet. Parasitology*. 62: 213-222.
- NARIA., LORENZELLIE., MACCHI I Y DONDO, E. 1996. Prueba controlada de la eficacia del Naftalophos en establecimientos con antecedentes de resistencia antihelmíntica en ovinos. Repartido Bayer 8 pgs.
- VAN WYK J.A. 2000. Rampant anthelmintic resistance makes it imperative to manage worms with a multifaceted approach (4-8). In: Sustainable worm control programmes for sheep and goats. FAO TCP Workshop South Africa.