

RESISTENCIA ANTIHELMÍNTICA EN NEMATODES BOVINOS

Med Vet, MS, PhD. Víctor Humberto Suárez, Med Vet. Silvina L. Cristel

vsuarez@anguil.inta.gov.ar

Resistencia Antihelmíntica en nematodos bovinos

Introducción

La resistencia antihelmíntica se ha posicionado como un problema futuro de nuestro país, debido a que su presencia en los rodeos bovinos es cada vez más frecuente. La resistencia antihelmíntica (RA) según Prichard et al., (1980) está presente cuando en una población hay una mayor frecuencia de nematodos capaces de tolerar la dosis terapéutica recomendada de una droga en relación con una población normal de la misma especie y es a causa de una modificación genética mediada por el incremento en la frecuencia de expresión de un carácter hereditario. La modificación genética puede ser debida a mutaciones, amplificaciones génicas o transferencias genéticas.

En aquellos países como Australia, Nueva Zelanda, Sudáfrica o Uruguay, donde la RA es un grave problema para la producción lanar, se señala a este fenómeno como un gravísimo problema, donde el conocimiento es aún muy limitado y donde existe todavía desacuerdos entre especialistas. Pero en lo que hoy si se está de acuerdo es que la RA es un hecho inevitable que deviene tarde o temprano por el uso de los antiparasitarios, que una vez instalada su reversión es poco probable y que el concepto de larvas susceptibles en refugio (Van Wyk, 2001) es muy importante para retardar la aparición de RA.

En la mayor parte del mundo donde la ganadería ovina es un recurso importante y la sanidad constituye uno de los pilares de la producción, el uso de los antihelmínticos ha generado la selección de resistencia por parte de los nematodos. También en las explotaciones caprinas este fenómeno al igual que en las ovinas se ha constituido en una limitante sanitaria productiva de gran trascendencia debido a que la resistencia antihelmíntica ha alcanzado a todos los antihelmínticos disponibles en el mercado. Por el contrario, el hallazgo de resistencia antihelmíntica en los nematodos bovinos es un fenómeno poco frecuente, poco citado en el mundo, aunque en la actualidad pareciera estar observándose cada vez con más frecuencia en países donde predominan los sistemas pastoriles como Nueva Zelanda, Brasil y Argentina. En Nueva Zelanda (McKenna, 1996) se ha detectado resistencia a los benzimidazoles y a las avermectinas, siendo los problemas mayoritariamente con el género *Cooperia*. En Brasil (Paiva et al., 2001), aunque no hay encuestas a campo importantes, existen citas sobre resistencia de *Haemonchus* a los benzimidazoles y de *Haemonchus placei* y *Cooperia* frente a la ivermectina.

En la Argentina los primeros hallazgos de resistencia de *Cooperia pectinata* (Sta Fe: Anziani et al., 2001) y de *C. oncophora* (Bs As: Fiel et al., 2001.) frente a las avermectinas se realizaron en el 2001. A partir de allí, se halló resistencia de *Cooperia* a las avermectinas en varias regiones de la llanura pampeana, Entre Ríos, Corrientes y Chaco. También a partir del 2003 se comunica resistencia de este género y de *Haemonchus placei* a los benzimidazoles (Santa Fe: Anziani et al., 2004), así como la resistencia de

Haemonchus y *Ostertagia* a los benzimidazoles en el sur de Córdoba (Mejía y col., 2003). Actualmente ya hay comunicaciones sobre *Haemonchus* y *Ostertagia* resistentes también a las avermectinas y un caso de *Haemonchus contortus* resistente a los benzimidazoles en bovinos conviviendo con lanares (Fiel, datos no publicados).

Resistencia antihelmíntica: diferencias entre bovinos y ovinos

¿Porqué hay hasta el presente tan pocas citas de resistencia en los nematodos bovinos?

Entre las principales diferencias entre vermes resistentes provenientes de ovinos y bovinos podemos citar que:

a) En los sistemas de producción ovina por lo general toda la majada (ovejas adultas incluidas) es tratada; en cambio en los sistemas bovinos sólo las categorías bovinas jóvenes se tratan con antihelmínticos. Esto propicia en el caso de los rodeos vacunos una mayor dilución génica con alelos de resistencia en las pasturas, porque los nematodos eliminados por los adultos en las heces se mezclan con los nematodos que sobreviven al tratamiento, es decir los que tienen mayor proporción de alelos de resistencia. En general podemos resumir en que habría un menor porcentaje de nematodos expuestos a las drogas en los sistemas pastoriles bovinos.

b) Por otro lado está comprobado que los tratamientos antihelmínticos llevados a cabo en animales con experiencia inmune seleccionan con mayor eficacia la aparición de resistencia que los tratamientos en los animales jóvenes sin inmunidad ya que hay un menor porcentaje de larvas en refugio en la pasturas de los animales inmunes y una menor probabilidad de supervivencia de los nematodos susceptibles. Por estos motivos, la aparición de RA en los planteos de invernada o en la reposición del tambo pareciera ser más frecuente, debido probablemente al carácter intensivo que tienen estos sistemas, donde no

habría contacto directo con las categorías adultas. En Europa los pocos casos citados de resistencia en bovinos provienen de vacunos sujetos a estos regímenes de explotación.

c) También en la especie bovina, habría más **vermes en refugio** (número de parásitos que escapan al tratamiento). Como ya fue dicho, los vermes en refugio provendrían de a) una población de vermes albergados en adultos no desparasitados y eliminados en sus excretas, b) formas inmaduras de vida libre en los potreros preexistentes al tratamiento (estas pueden sobrevivir hasta un año en las excretas) y c) larvas inhibidas que están fuera del alcance de los antihelmínticos ya sea por el tipo de droga (levamisol) o por la concentración utilizada. Este concepto de refugio debe ser muy tenido en cuenta para el freno de la RA (Van Wyk, 2001).

Casos de resistencia antihelmíntica en el oeste de la región pampeana

En 16 establecimientos de cría e invernada del oeste de la región pampeana (oeste de Bs As y este de La Pampa) se realizó durante el año 2003, la prueba de reducción del conteo de huevos de nematodos "PRCH" con el objetivo de evaluarla en bovinos y de monitorear la presencia de resistencia antihelmíntica frente a las avermectinas, benzimidazoles e imidazotiazoles mediante la aplicación de ivermectina, fenbendazol y levamisol. En 7 campos se halló resistencia antihelmíntica de *Cooperia* a la IVM. En estos casos de resistencia los porcentajes de eficacia de la IVM en reducir el conteo de huevos oscilaron entre el 14.9 – 88.9 % respectivamente. En uno de estos campos con resistencia citados se halló también resistencia de *Haemonchus* a la IVM y a la doramectina. En un campo se halló resistencia al fenbendazol (PRCH= 73.9 %), siendo *Ostertagia* el género resistente involucrado. No se halló resistencia antihelmíntica frente al levamisol. Estos datos preliminares

muestran que el grado de RA de *Cooperia* a la IVM es importante en la región, fundamentalmente en campos de invernada, y que se deben profundizar los monitoreos a campo para evaluar mejor la RA frente a otros géneros como *Haemonchus* y *Ostertagia*. Por otro lado, se deben profundizar los estudios a campo tendientes a evaluar los factores predisponentes de acuerdo al tipo de explotación y se deberían ensayar diferentes enfoques de control en aquellos establecimientos con resistencia antihelmíntica en bovinos.

Probables causas de la aparición de la resistencia antihelmíntica en bovinos

Según algunas encuestas realizadas en Europa, dentro de la diversidad de factores causales de resistencia, la frecuencia en los tratamientos y su relación con el número de nematodos en refugio estarían entre los más importantes. Las últimas observaciones sobre resistencia y manejo realizado de los antihelmínticos por las explotaciones ganaderas del oeste de la región pampeana, nos muestra un incremento generalizado del uso de lactonas macrocíclicas desde los años 90, debido a la facilidad de aplicación, persistencia y el descenso de los costos para el caso de productos genéricos. Los benzimidazoles inyectables e intrarruminales también contaron con un buen mercado. La presión de selección ejercida sobre los vermes por el uso intensivo de estos antihelmínticos podría ser uno de los causales, sumado a la eliminación de larvas susceptibles en refugio debido a la limpieza que los tratamientos conllevan en las pasturas perennes de uso intensivo.

Otro factor es que el efecto persistente de los endectocidas sumado a la caída en su concentración sérica, hacen posible que el manejo de vacunos sobre pasturas perennes seleccione vermes heterocigotos resistentes.

El uso de verdeos (pasturas anuales, inicialmente limpias de vermes) en los sistemas de producción de carne del oeste pampeano

combinados con el uso de tratamientos antiparasitarios sistemáticos, sería otro factor de presión de selección sobre los nematodos ya que los verdeos no aportarían larvas susceptibles en refugio.

También, los tratamientos sistemáticos aplicados a este manejo en una región de cría bovina como el oeste de La Pampa, donde existe un déficit hídrico importante en invierno ejercerían presión de selección sin larvas en refugio.

¿Porqué los hallazgos del género *Cooperia* resistente son más frecuentes? Probablemente porque es una "especie dosis limitante" (especie parasitaria que requiere una concentración máxima de droga para ser eliminadas) y limita la dosis mínima necesaria para las lactonas macrocíclicas. Por otro lado, la frecuencia génica de resistencia sería mayor en las especies dosis limitantes y los genes tendrían caracteres de expresión dominante. También parecería que la capacidad de adaptación (fitness) de la *Cooperia* resistente fuese igual o superior (más patógena y mayor ovipostura) a la susceptible.

Magnitud de la resistencia antihelmíntica en bovinos

La falta de diagnósticos llevados a cabo bajo muestreos bien diseñados y la insuficiencia de antecedentes impide actualmente tener una noción correcta del problema. Menos aún podemos magnificar el probable impacto sobre la producción ganadera. Por otro lado, las pruebas diagnósticas actuales carecen de la sensibilidad requeridas; hoy por hoy, y debido a las grandes limitantes de la pruebas *in vitro* existentes, solo se cuenta como método de campo con la prueba de reducción del conteo de huevos (PRCH), la cual compara los valores del hpg pre y postratamiento, que cuenta con la poca precisión del hpg en bovinos y su baja sensibilidad ya que detectaría resistencia en una población de vermes que tuviera una frecuencia de genes resistentes por sobre el 25 % o por bajas

performances productivas de la tropa luego de ser tratada. Probablemente, debido a los motivos expuestos, la resistencia en bovinos ya tenga una mayor difusión a la sospechada, especialmente en aquellos establecimientos ganaderos que lleven planteos más intensivos en el uso de los antiparasitarios.

A la falta de diagnóstico, debemos sumarle la falta de conocimientos sobre los probables efectos nocivos sobre la productividad bovina de *Cooperia* predominando sobre una población de nematodos. Se sabe de su menor patogenicidad al compararla con *Ostertagia* o *Haemonchus*, pero se desconocen los cambios que puedan ocurrir como consecuencia de los desequilibrios provocados por las drogas.

Por otro lado, solo contamos para controlar los nematodos bovinos con 3 principios activos (benzimidazoles, lactonas macrocíclicas e imidazotiazoles) y la falta de uno de ellos sería una limitante importante en los planteos de control.

Conclusiones

En este escenario, donde la resistencia de los nematodos bovinos es diagnosticada con más y más frecuencia en las principales regiones ganaderas del país, debe recomendarse en el planteo sanitario de los establecimientos ganaderos el diagnóstico de resistencia a través de la prueba de reducción del conteo de huevos (PRCH). Por otro lado se recomienda un uso más racional y profesional de los antiparasitarios, integrándolos a otras prácticas de control que contemplen el manejo forrajero de cada sistema productivo. Los conceptos de pasturas seguras, el uso de verdeos y rastros y el seguimiento de las tropas mediante el uso del hpg y de pesadas serían las recomendaciones indicadas y tendientes a transformar el paradigma de eficacia productiva o productivista en otro que equilibre productividad y sustentabilidad. Las determinaciones de hpg con posterioridad

a los tratamientos servirían para sospechar en forma temprana de problemas de resistencia o falta de eficacia de los fármacos usados.

Bibliografía

- Anziani, O.S., Zimmermann, G., Guglielmo, A.A., Vazquez, R. and Suarez, V.H., 2001. Ivermectin resistance in *Cooperia pectinata* in cattle in Argentina. *Vet. Rec.* **149**, pp. 58-59.
- Anziani, O.S., Suarez, V.H., Guglielmo, A.A., Warnke, O., Grande H., Coles, G.C., 2004. Resistance to benzimidazole and macrocyclic lactone anthelmintics in cattle nematodes in Argentina. *Vet. Parasitol.*, **122**: 303-306
- Field, C.A., Saumell, C.A., Steffan, P.E. and Rodriguez, E.M., 2001. Resistance of *Cooperia* to ivermectin treatment in grazing cattle of the Humid Pampa. *Argent. Vet. Parasitol.* **97**, pp. 211-217.
- McKenna, P.B., 1996. Anthelmintic resistance in cattle nematodes in New Zealand, is it increasing. *New Zeal. Vet. J.* **44**, p. 76.
- Mejía M.E., Fernandez Igartua B., Enrique E., Schmidt E.E., Cabaret, J. 2003. Multispecies and multiple anthelmintic resistance in cattle nematodes in a farm in Argentina: the beginning of high resistance? *Vet. Res.*, **34**: 1-7
- Paiva, F., Sato, M.O., Acuña, A.H., Jensen, J.R. and Bressan, M.C.R.V., 2001. Resistencia a ivermectina constatadas en *Haemonchus placei* e *Cooperia punctata* en bovinos. *A Hora Vet.* **20**, pp. 29-32.
- Prichard, R.K., Hall, C.A., Kelly, J.D., Martin, I.C.A. and Donald, A.D. (1980) The problem of anthelmintic resistance in nematodes. *Aust.Vet.J.* **56**, 239-251
- Van Wyk, J.A. (2001) Refugia – overlooked as perhaps the most potent factor concerning the development of anthelmintic resistance. *Onderstepoort J. Vet. Res.* **68**, 55-67.