

Uso racional de antiparasitarios. Manejo de resistencias

SECCIÓN I

MARIO E. MUÑOZ COBEÑAS

SECCIÓN II

EDDI C.

CARACOSTANTOLOGO J.

ENTROCASSO C.

PEÑA M. T.

I. Antiparasitarios de contacto. Quimiorresistencias. Métodos para el estudio de la quimiorresistencia. Uso racional de ectoparasiticidas y manejo de resistencias.
II. Antihelmínticos. Introducción. Causas de la resistencia. Medidas para el control de parásitos gastrointestinales. Empleo eficiente de los antiparasitarios disponibles. Manejo de los pastos en el contexto del control antiparasitario. Bibliografía.

I. ANTIPARASITARIOS DE CONTACTO

Quimiorresistencias

«Se entiende como quimiorresistencia al desarrollo de una condición, en una población de insectos y otros artrópodos, que les permite tolerar dosis de fármacos que serían letales para la mayoría de los individuos de una población normal de la misma especie».

En esta sencilla definición de la FAO se describe acertadamente el concepto de resistencia que, esencialmente, es la capacidad que tienen los seres vivos de adaptar algunas de sus numerosas variables a un cambio de medio o de ambiente, asegurando así la supervivencia de la especie.

La resistencia constituye un mecanismo defensivo evolutivo del parásito y, simultáneamente, un efecto secundario indeseable para el clínico veterinario, que determina el incremento inmediato de la dosis o la concentración del principio activo utilizado hasta límites tóxicos para el hospedador y posteriormente, la paulatina sustitución por nuevos compuestos.

El uso de la denominación «cepa» es frecuente y en general aceptado por los parasitólogos para referirse a una población con características que la diferencian de una población normal, por ejemplo, con un comportamiento distinto frente a un acaricida.

De forma general se describen fundamentalmente 3 mecanismos diferentes para el desarrollo de la resistencia: por alteraciones de la tasa de penetración del fármaco, por aumento en la tasa metabólica del mismo y por insensibilización del sitio de acción primario (Fig 42-1).

La *toxicocinética* (cinética del fármaco en el parásito) de los ectoparasiticidas incluye las etapas de penetración, distribución a través de la hemolinfa, acumulación tisular, biotransformación y eliminación.

La *toxicodinámica* indica la disponibilidad química en el sitio de acción primario y se relaciona con la actividad intrínseca de cada principio activo.

Los principales mecanismos bioquímicos identificados en la manifestación de resistencia pueden desarrollarse en dos niveles:

a) Toxicocinético

- Penetración reducida.
- Metabolismo del principio activo incrementado.

b) Toxicodinámico

- Sensibilidad disminuida en el sitio de acción primario o diana que permite a la población soportar dosis anteriormente letales.

La resistencia de los parásitos externos frente a los compuestos químicos utilizados para su erradicación y control es un fenómeno genético inevitable, favorecido por la presión de selección ejercida por los diferentes ingredientes activos y sus formulaciones; es un fenómeno preadaptativo que por selección establece individuos supervivientes en un principio heterocigotos, que cambian, a medida que progresa la selección, a homocigotos.

Es importante diferenciar el término tolerancia de la denominada resistencia. La tolerancia es una reacción indivi-

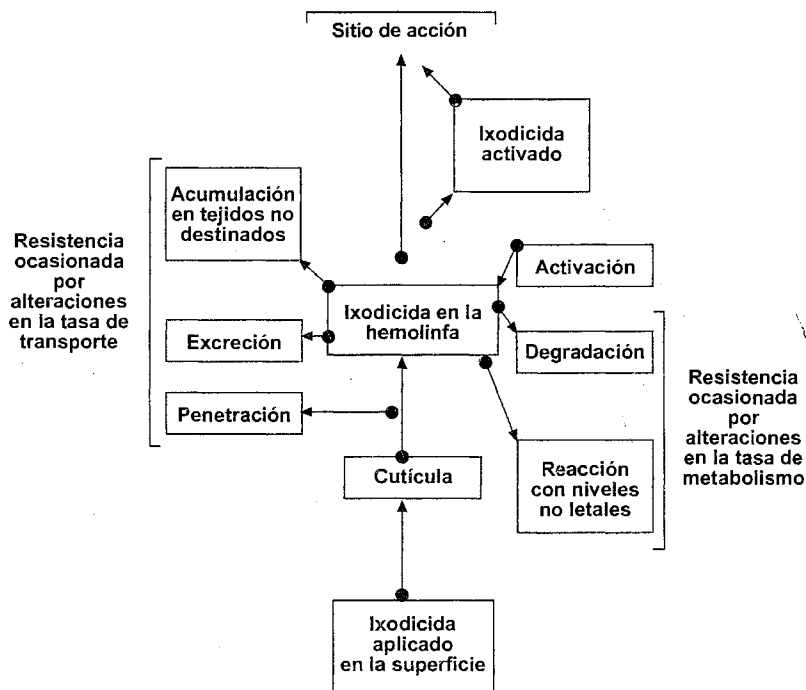


Fig. 42-1. Mecanismos fundamentales para el desarrollo de resistencias.

dual *no heredable*, mediante la cual un parásito se torna menos sensible a una determinada formulación como resultado de una exposición relativamente continua a dosis subletales. Cuando se aplican dosis letales a una población, la tolerancia es imposible.

Existen diferentes mecanismos de resistencia que atañen a diferentes principios activos (Cuadro 42-1); a continuación se discuten los más importantes.

- Desintoxicación incrementada: como resultado de este proceso, habrá en el interior del parásito menor cantidad del ingrediente activo para actuar; en general, las enzimas biotransformadoras desempeñan un papel importante en la resistencia a carbamatos, compuestos organofosforados (COF) y piretroides. En este mecanismo se produce un incremento en la tasa metabólica del agente antiparasitario con la participación de enzimas específicas tales como:

- a) Oxidasas de función mixta (OFM).
- b) Hidrolasas (esterasas, carboxiesterasas).
- c) Transferasas dependientes del glutatión.

- En todos los casos se producen reacciones de hidrólisis, oxidación, reducción y conjugación según corresponda.

Las OFM se han relacionado con el transporte de electrones; las diversas formas del citocromo P₄₅₀ pertenecen a este grupo. Es especialmente esta familia la que tiene mayor capacidad de incrementar su acción en presencia de los insecticidas elevando el nivel de protección que proporcionan al insecto; se localizan en tejidos estratégicos de los insectos, como

la grasa del intestino medio, y su producción se sincroniza con los períodos de mayor necesidad, siendo máxima en los períodos de alimentación larvarios y mínima en los adultos.

Las hidrolasas y las triotransferasas dependientes del glutatión (STG) forman una parte importante en los procesos de desintoxicación de los insectos, principalmente frente a los COF.

- Insensibilidad en la diana del fármaco como consecuencia de:

Cuadro 42-1. Mecanismo de resistencia y compuestos afectados.

Mecanismo	Compuesto afectado
Comportamiento	
• Abandono de microhábitat	Algunos
Desintoxicación incrementada	
• OFM (oxidasa de función mixta)	Carbamatos, piretroides Comp. organofosforados (COF) Comp. organofosforados (COF)
• Glutatión transferasa	Comp. organofosforados (COF)
• Hidrolasas, esterasas	Comp. organofosforados (COF)
Insensibilidad del órgano diana	
• Insensibilidad en el nervio (<i>gen kdr</i>)	Piretroides de tipos I y II
• Acetilcolinesterasa disminuida	COF y carbamatos
Penetración cuticular reducida	Varios

(Adaptado de Errecalde CA *et al.*)

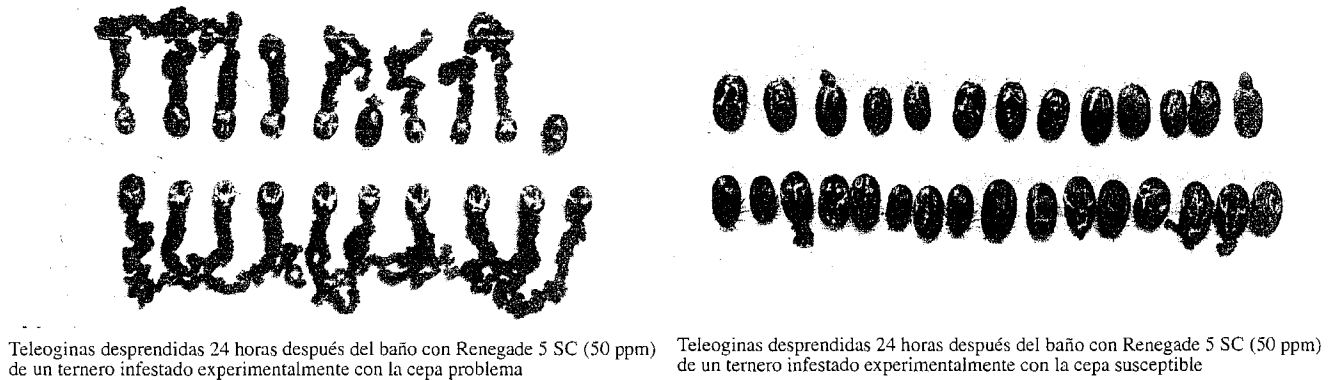


Fig. 42-2. Estudio de quimiorresistencia basado en teleoginas.

- a) Insensibilidad en el nervio, referida fundamentalmente al efecto de volteo de los parasiticidas. En estos casos, la afinidad del ingrediente activo por el sitio de acción primario no está alterada; sin embargo, la cantidad que se fija al receptor es inferior debido a modificaciones en el canal sódico neuronal. Estos cambios de conformación del canal de sodio se relacionan con el gen recesivo *kdr*, que también codificaría una menor densidad de receptores para los antiparasitarios que actúan a este nivel (piretroides); este gen se puede expresar también con un grado mayor de actividad denominándose en este caso *super-kdr*. Ambos definen la resistencia a los piretroides sintéticos del tipo I y II que, en homocigosis brindan al artrópodo protección total contra este tipo de fármacos.
- b) Disminución de la actividad de la acetilcolinesterasa. Básicamente se expresa por una disminución en la actividad inhibidora de los COF y carbamatos sobre la enzima acetilcolinesterasa del parásito. Por presión selectiva intensa se producen isoenzimas distintas a la acetilcolinesterasa, menos susceptibles a la inhibición por los fármacos.

Métodos para el estudio de la quimiorresistencia

1. En garrapatas; prototipo *Boophilus microplus* (Acari: Ixodidae)

- 1.1. Técnicas basadas en larvas: estas técnicas son las más difundidas, siendo sus principales ventajas la posibilidad de trabajar con mayor número de ejemplares y la mayor rapidez para obtener resul-

tados. A su vez se subdividen en técnicas de inmersión y técnicas de contacto.

- 1.2. Técnicas basadas en teleoginas: se subdividen en pruebas *in vitro* e *in vivo*. En las pruebas *in vitro*, las hembras oviplenas son sometidas a tratamientos de inmersión durante unos cuantos minutos. Se puede citar como ejemplo la técnica desarrollada por Arteché en Brasil y que se denomina *biogarrapaticidograma*; consiste en someter las teleoginas a microbaños por inmersión en una batería de diversas formulaciones en concentraciones variables. En la prueba *in vivo*, se someten a baños por aspersión los bovinos infectados experimentalmente por garrapatas empleando una formulación de baja presión y gran volumen, de modo tal que se asegure que toda la superficie de los animales tratados reciba el principio activo. Los animales son mantenidos en habitáculos separados durante el tratamiento y en suelo de cemento, de modo tal que se puedan recoger las teleoginas postratamiento. (Fig. 42-2).

En todos los casos y después de los tratamientos, se colocan las teleoginas en decúbito ventral o libres en placas de Petri para la determinación de los porcentajes de oviposición y de eclosión.

Con la excepción del *biogarrapaticidograma*, las técnicas se desarrollan empleando la cepa problema en comparación con una de sensibilidad conocida, como es el caso de la cepa A de INTA Castelar, Argentina, mantenida libre de contacto con garrapaticidas durante 35 años, o la cepa susceptible de referencia Milagro, que se mantiene en la EEA Salta del INTA, Argentina, desde 1993.

En general, se admite que tanto las teleoginas como sus aovos son estadios de mayor rusticidad que las larvas y, a di-

ferencia de lo que ocurre con éstas, pequeñas variaciones en la temperatura de incubación, después de haberlas expuesto al tratamiento acaricida, no altera los resultados.

2. En ácaros de sarna psoróptica

2.1 *In vitro*: método denominado «prueba de inmersión de la bolsa de té», desarrollado originalmente por Wright y Rinner. Se trata del diseño de pequeñas bolsitas en las que se incluyen hembras ovígeras que posteriormente son sometidas a microbaños por inmersión en concentraciones crecientes de los diferentes compuestos.

2.2 *In vivo*: método denominado en celdilla. Se puede emplear en ganado tanto ovino como bovino. Consiste en la utilización de pequeñas celdillas de aluminio o de PVC de alta densidad de 5 cm de diámetro (Fig. 42-3), colocadas lateralmente a la línea dorsal del animal adhiriéndolas a ésta por su base. En cada una de ellas se colocan de 25 a 30 hembras ovígeras y se constata el desarrollo de la colonia entre 7 y 10 días después. A partir de este momento, se tratan las celdillas llenándolas con la formulación durante 30 segundos, manteniendo sus correspondientes controles. Entre 4 y 7 días después se verifica la presencia de ácaros vivos y muertos.

3. En la mosca de los cuernos *Haematobia irritans* (Díptera: *Muscidae*). Básicamente se desarrollan en frascos para los COF y en placa de Petri para los piretroides. En ambos casos se emplean ejemplares adultos del díptero, obtenidos con redes entomológicas de bovinos naturalmente infestados o bien tras su reproducción en el laboratorio, y cepas susceptibles a concentraciones letales del 50% (CL₅₀) y el 90% (CL₉₀) establecidas previamente.

Para el caso particular del test empleando diazinón existe un preparado diagnóstico provisto por Knippling (Bushland Laboratory, USDA, Kerville, Texas).

En todos los casos expuestos y teniendo en cuenta las concentraciones letales para el 50%, el 90% o el 99% de las

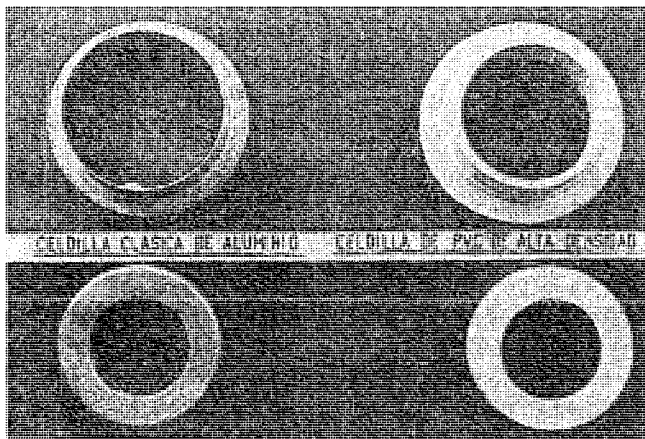


Fig. 42-3. Método en celdilla para el estudio de la quimiorresistencia.

cepas analizadas en comparación con la cepa susceptible de referencia, se obtienen el factor de resistencia (FR) o la razón de resistencia (RR), según corresponda.

Uso racional de ectoparasiticidas y manejo de resistencias

«El desarrollo de poblaciones de ectoparásitos resistentes a un agente químico en particular está directamente relacionado con la frecuencia de los tratamientos aplicados; es decir, el desarrollo de la resistencia es directamente proporcional a la presión de selección ejercida por un pesticida. La mejor herramienta para su demora es un uso limitado y racional del mismo».

Conservación de la quimiosusceptibilidad

Debe tratarse de conservar la quimiosusceptibilidad un período lo más prolongado posible, particularmente debido a la posibilidad de inducir resistencia cruzada, esto es, entre compuestos que tengan mecanismos de acción o de metabolismo similares. Esto se logra regulando la frecuencia de los tratamientos ya que a mayor cantidad de tratamientos aplicados en un establecimiento, mayor probabilidad de desarrollo de la quimiorresistencia.

Un ejemplo de esto es la aparición de la cepa Silvina de *B. microplus* resistente a la cipermetrina descrita en el año 2000 en Argentina. Esta cepa es también aparentemente resistente a otros compuestos, como la deltametrina y la cialotrina, que son utilizados comúnmente en los baños garrapaticidas.

La resistencia a los piretroides puede ser cruzada con todos los compuestos piretroides sintéticos existentes, denominándose resistencia tipo Parkhurst, o sólo una resistencia a los piretroides sintéticos excepto la flumetrina, y se llama de tipo Marmor. Las cepas con resistencia del tipo Parkhurst deben ser tratadas con otros principios activos, diferentes a los piretroides; generalmente se utiliza una amidina (amitraz).

Se recomienda la correcta preparación y la monitorización de los baños con antiparasitarios con el fin de conservar un correcto nivel terapéutico y un buen manejo de los mismos; todo ello se debe realizar correctamente siguiendo las siguientes instrucciones:

- Correcta cubicación de la solución de antiparasitario, y correcta elaboración de la solución.
- Reposición de agua y formulación cada vez que el nivel del baño descienda en 1000 litros, dependiendo del arrastre que genere el baño de los animales.
- Correcta homogeneización del baño, en el que el contenido debe mezclarse completamente, cada vez que se agregue producto al baño o cada vez que se reanude el trabajo interrumpido.
- Control de la permanencia de los animales en el baño: cada animal debe permanecer un tiempo mínimo de 15 segundos.
- Control de la inmersión de la cabeza: se debe sumergir empleando la horquilla 2 ó 3 veces dejando los ollares

fuera del agua y permitiendo que el baño penetre al interior de las orejas.

- Cuidado de que no se incorporen elementos extraños al baño.
- Control del nivel del líquido cada vez que se termine el baño.

A los efectos de relacionar los intervalos entre tratamientos con el ciclo evolutivo de la garrapata común, se recomienda efectuar los 2 primeros baños durante el pico del parasitismo con un intervalo de 9 días, el tercer baño después de 21 días, y continuar con los baños cada 30 días dependiendo de la carga parasitaria.

En el caso de las formulaciones por vertido, es recomendable realizar las aplicaciones a intervalos de 35 a 42 días dependiendo de la preparación garrapaticida.

Ante infestaciones mixtas de sarna Psoróptica y Piojos (hasta cuatro especies en un mismo individuo) debe recurrirse a una secuencia de tres baños, separados entre sí, por un intervalo de 10 días por las siguientes razones:

- ✓ **Sarna psoróptica:**
Ciclo corto (10 a 12 años)
Intervalo entre baños (10 a 12 días)
- ✓ **Piojos:**
Ciclos más largos que la sarna psoróptica (25 a 45 días)
Intervalo entre baños (17 a 20 días)

Esquema secuencial adecuado de intervalos entre baños aplicable a vacunos

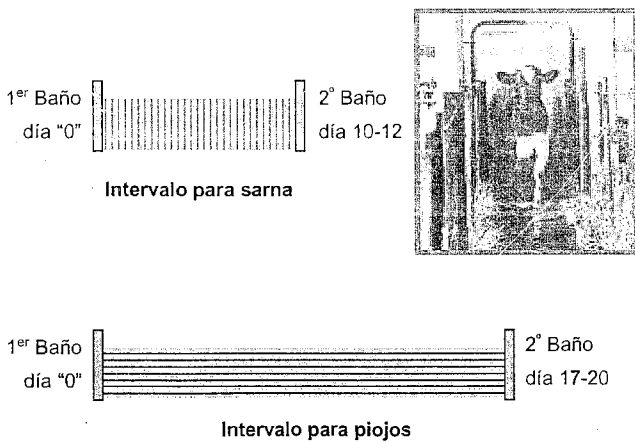


Fig. 42-4. Esquema secuencial adecuado de intervalos entre baños aplicable a vacunos.

Ante la presencia de otros géneros de garrapatas, deberán implantarse planes de tratamiento específicos, pero en general se admiten baños semanales durante el período de primavera y verano.

En el caso particular de la mosca de los cuernos (*Haematobia irritans*), el desarrollo de resistencia a los piretroides sintéticos dificulta su control. Una alternativa para ello es el uso de insecticidas del grupo de los COF, sobre los cuales existen antecedentes de eficacia, al igual que del fipronil. Su uso dará lugar asimismo en un plazo indefinido al desarrollo de *H. irritans* resistentes a los mismos; es por lo tanto conveniente la vigilancia del estado de resistencia o susceptibilidad a los diferentes principios activos.

Tratándose de esta mosca y a los efectos de optimizar el uso de los insecticidas, es importante remarcar que el umbral de daño económico que se ha establecido para bovinos en crecimiento es de 230 moscas de promedio por bovino; la observación de este número es una manera de medir la efectividad de las formulaciones utilizadas.

Para el tratamiento de la sarna psoróptica y de los piojos se debe tener en cuenta el ciclo evolutivo del agente etiológico; por tanto, se deben tener en cuenta las indicaciones especificadas en la Fig. 42-4.

Aprovechamiento de las sinergias

Como parte del uso racional de las formulaciones y a los efectos de evitar un incremento en la biotransformación, es aconsejable el empleo simultáneo de fármacos sinérgicos que inhiban los sistemas de desintoxicación del fármaco de base. El butóxido de piperonilo es uno de ellos; como inhibidor del sistema enzimático de OFM, se asocia fundamentalmente con piretroides o el carbarilo; los piretroides son sinérgicos con el clorfenvinfós y el etión.

Manejo parasitológico integrado (MPI) e índice ecoclimático (IE)

Aquí se incluye el empleo de una combinación de técnicas destinadas a la monitorización permanente, con el fin de mantener la susceptibilidad química de la población de parásitos. Adicionalmente se deben tener en cuenta todos los datos referidos a los residuos en los tejidos de la cadena alimentaria, permanencia y escurrimiento de la lana procesada, presencia en la leche y sus derivados, etc.

En el MPI se incorporan modelos matemáticos que permiten interpretar la dinámica de la población de ectoparásitos y de las enfermedades transmitidas por ellos, de manera tal que se pueda predecir el impacto que todas ellas puedan provocar, optimizando el uso de los recursos y evitando la aparición de resistencias.

El denominado IE (índice ecoclimático) fue desarrollado originariamente en Australia y aplicado a garrapatas por Sutherst y Maywald (1985) bajo la denominación de CLIMEX. Consiste en un programa computarizado que interpreta el comportamiento de una población de ectoparásitos (garrapatas y dípteros) partiendo de datos climáticos (temperatura y porcentaje de humedad relativa), biológicos y de

longitud del día, refiriéndolos a la distribución geográfica. Conocidos de esta forma todos los datos meteorológicos de una región, se puede estimar el incremento potencial de dicha población frente a condiciones ambientales favorables y, secundariamente, el nivel de supervivencia frente a condiciones desfavorables. Cuando estos índices se combinan, generan un IE para una especie de parásitos en una localidad o región geográfica determinada.

De la utilización del IE se infiere la importancia que la incorporación de las variables ambientales tiene en el estudio de la parasitología moderna, donde la interacción hospedador-parásito-ambiente desempeña un papel preponderante en el manejo de la enfermedad y en la optimización de los recursos para evitar la aparición de resistencias.

Los insecticidas con un período residual corto tienden a postergar la aparición de resistencias debido al bajo nivel de exposición. Así, por ejemplo, el empleo de insecticidas que incorporan piretroides sintéticos de eliminación prolongada ha sido probablemente la principal causa de la aparición de cepas resistentes de mosca de los cuernos en Estados Unidos.

Entre las alternativas a estos últimos se destaca el uso de COF; el empleo de diazinón al 20 % ha demostrado ser eficaz para mantener niveles bajos de *H. irritans* durante al menos 14 semanas postaplicación.

Empleo de nuevos ingredientes activos y formulaciones

En los últimos años se ha introducido un nuevo grupo de compuestos insecticidas acaricidas derivados del pirrol, cuyo mecanismo de acción consiste en el bloqueo de la fosforilación oxidativa mitocondrial. Uno de ellos es el clorfenapir, con demostrada eficacia frente a cepas de *H. irritans* resistentes a los piretroides sintéticos; en forma experimental se ha aplicado en formulaciones de liberación lenta y en formulaciones de vertido para el control de *Bovicola bovis* o piojo masticador de los bovinos.

II. ANTIHELMÍNTICOS

Introducción

Las enfermedades parasitarias son, sin ninguna duda, una de las mayores limitaciones en producción animal, aun cuando desde hace ya más de 30 años la industria farmacéutica ha desarrollado excelentes compuestos antiparasitarios.

En los últimos 20 años, se ha avanzado significativamente en el conocimiento de la epidemiología de las helmintiasis de los rumiantes, desarrollándose modelos para su estudio así como metodología diagnóstica. Hace también más de 20 años que se definieron pautas para el control de los helmintos gastrointestinales de los rumiantes.

En un principio, todo hacía pensar que pasado el tiempo de la investigación epidemiológica, la cuestión se reduciría a que los veterinarios y productores recibieran e implantasen la tecnología generada en los centros de investigación.

Todo parecía limitarse a determinar la información epidemiológica básica, a saber:

- Momento de disponibilidad larvaria.
- Origen del pico de larvas en el pasto.
- Supervivencia de las larvas infectivas.
- Necesidades climáticas para el desarrollo de huevos y larvas.

Las medidas y los métodos de control de helmintos también parecían estar bien claros y sólo era cuestión de tiempo que veterinarios y productores los implantaran.

Así, se preconizaron y aplicaron medidas tales como:

- Tratamientos tácticos (introducciones, lluvias, estrés, observación clínica, FAMACHA, HPG, balanza, etc.).
- Pautas terapéuticas basadas en la epidemiología.
- Desparasitación y mudanza a pastos limpios.
- Pastoreo rotativo.
- Empleo de pastos seguros.
- Alternancia de huéspedes (adultos/terneros; ovino/bovino).
- Alimentación complementaria.
- Empleo de antiparasitarios altamente efectivos.
- Evitar la infradosificación de los antiparasitarios.
- Desarrollo de modelos matemáticos.

Todas estas medidas parecían obvias y concretas para resolver el problema de los helmintos y tanto los países desarrollados como los que estaban y siguen en vías de desarrollo sólo debían aplicarlas para resolver el tema de los parásitos.

Sin embargo, desde hace más de 40 años aparece como variable del tema la resistencia a los antiparasitarios, como para complicar aún más una situación que sin ninguna duda es de por sí difícil.

Es así que en 1957, aparece el primer informe de resistencia a la fenotiazina, que era un muy buen antiparasitario para su época. Sin embargo, es en la década de los ochenta cuando comienza a tomarse conciencia de la magnitud mundial del problema, que aparece primariamente en ovinos y caprinos, pero que termina afectando también a equinos, porcinos y a los seres humanos.

Como puede observarse en el Cuadro 42-2, los helmintos parásitos han desarrollado hasta la fecha resistencia a todos los grupos antiparasitarios disponibles.

Si bien hasta 1987 eran muy pocos los países que presentaban datos de resistencia, en una investigación de la FAO en 1999 sobre 161 países evaluados, se puede observar que el problema se ha generalizado a escala mundial (Cuadro 42-3).

En cuanto a la importancia comparativa del fenómeno de resistencia en los rumiantes, en los Cuadros 42-4 y 42-5 se presentan los casos descritos de resistencia a los helmintos parásitos de ovinos/caprinos y bovinos, respectivamente, según el grupo antihelmíntico considerado.

De acuerdo con la información bibliográfica disponible hasta 1999, es importante destacar que de todo lo expuesto, es cuantitativamente mucho más importante, al menos hasta el

Cuadro 42-2. Primeros informes de resistencia de nematodos parásitos de los ovinos a antiparasitarios con distinto mecanismo de acción.

Año	País	Fármaco	Nematodo
1957	EE.UU.	Fenotiazina	<i>H. contortus</i>
1964	EE.UU.	Tiabendazol	<i>H. contortus</i>
1968	EE.UU.	Compuestos OF	<i>T. circumcincta</i>
1976	Australia	Lev/Morantel	<i>H. contortus</i>
1980	Sudáfrica	Rafoxanida	<i>H. contortus</i>
1987	Sudáfrica	LM	<i>H. contortus</i>

Lev=levamisol; LM= lactona macrocíclica.

presente, la resistencia a los antiparasitarios en los ovinos que en los bovinos, como puede observarse en el Cuadro 42-6.

Con los datos disponibles, la mayoría de los parásitos gastrointestinales de importancia económica en ovinos y caprinos y, en menor medida, en bovinos ha demostrado capacidad de desarrollar resistencia a los antiparasitarios disponibles. Es por lo tanto lógico suponer que, tarde o temprano, el fenómeno de resistencia terminará afectando a todos los establecimientos pecuarios en los cuales el control resida solamente en el empleo de fármacos.

Hasta el presente, el problema tuvo solución con la aparición de nuevos grupos químicos. Sin embargo, es poco probable que la industria farmacéutica desarrolle nuevos grupos antiparasitarios aplicables a ruminantes en un plazo corto o mediano. Esto se debe, en parte, a que los gastos que se requieren para desarrollar un nuevo producto superan los 100 millones de dólares; pero además, las dificultades con las patentes y la mayor rentabilidad que genera el mercado de la medicina humana y de pequeños animales hacen que las mayores inversiones en desarrollo de nuevos fármacos no estén destinadas en la actualidad al mercado de los ruminantes.

En el ejemplo de Argentina, desde 1992 se ha probado la existencia de cepas de nematodos gastrointestinales resistentes en particular en el caso de los ovinos y, más recientemente, en el caso de los bovinos (Cuadro 42-7).

Cuadro 42-3. Resultados de resistencia sobre 161 países evaluados.

Datos obtenidos	Países afectados
Resistencia	48
Sin resistencia	44
Sin datos	69

Resistencia: países que declaran tener resistencia a los antihelmínticos.

Sin resistencia: países que declaran que no tienen resistencia a los antihelmínticos.

Sin datos: países que desconocen su situación al respecto.

Cuadro 42-4. Casos notificados de resistencia de los helmintos en los ovinos/caprinos.

Parásito	BZ	IMZ	LM	SAL	OP	RA	TI
<i>H. contortus</i>	X	X	X	X	X	X	X
Especies de <i>Teladorsagia</i>	X	X	X				
Especies de <i>Trichostrongylus</i>	X	X		X			
Especies de <i>Nematodirus</i>	X						
<i>Fasciola hepática</i>	X			X			

BZ= bencimidazoles; IMZ= imidazotiazoles; LM= lactonas macrocíclicas; SAL= salicilanilidas; OP= organofosforados; RA= rafoxanida; TI= tiofanato.

Causas de la resistencia

La aparición del fenómeno de resistencia se atribuye a diversas causas:

1. Empleo frecuente de antihelmínticos.
2. Infradosificación.
3. Pautas antiparasitarias.
4. Porcentaje de eficacia de los antiparasitarios.
5. Persistencia de los fármacos antiparasitarios.
6. Proporción de parásitos en refugio.
7. Genética.

Empleo frecuente de antihelmínticos

En 1989, Martin estableció que «de acuerdo a los reportes al presente, el mecanismo primario de selección de resistencia está referido a la frecuencia en los tratamientos». Aun hoy, todas las recomendaciones para paliar o demorar la aparición del fenómeno de resistencia mencionan la importancia en la reducción de la frecuencia de los tratamientos. Al respecto, no deberían existir dudas de que todos los regímenes intensivos de administración de antiparasitarios próxima al período prepatente son generadores de resistencia, muy particularmente si existe previamente

Cuadro 42-5. Casos notificados de resistencia de los helmintos en los bovinos.

Parásito	BZ	IMZ	LM
Especies de <i>Haemonchus</i>	X	X	
Especies de <i>Ostertagia</i>	X	X	
Especies de <i>Trichostrongylus</i>		X	X
Especies de <i>Cooperia</i>	X		

BZ= bencimidazoles; IMZ= imidazotiazoles; LM= lactonas macrocíclicas.

Cuadro 42-6. Número de informes de resistencia en ovinos y bovinos, hasta agosto de 1999.

Fármaco	Casos notificados	
	Ovinos	Bovinos
BZ	88	5
IMZ	44	1
LM	40	6
SAL	8	
OP	3	
RA	4	
TI	3	

BZ= bencimidazoles; IMZ= imidazotiazoles; LM= lactonas macrocíclicas; SAL= salicilanilidas; OP= organofosforados; RA= rafoxanida; TI= tiofanato.

una población resistente en situación de refugio en el pasto (véase más adelante). Concretamente, cuanto más intensamente se controlan los parásitos con fármacos antiparasitarios, mucho más rápidamente aparece la resistencia, dado que se elimina eficazmente la población susceptible quedando pura la población resistente, que no se ve afectada por el antiparasitario.

Infradosificación

Durante muchos años, se ha publicado que el empleo de antiparasitarios en dosis menores a las terapéuticamente recomendadas para su empleo seleccionaría rápidamente los parásitos resistentes. En la circunstancias de infradosificación, los parásitos se «acostumbrarían, resistiendo al antiparasitario...». Se ha sugerido también que la infradosificación permitiría la supervivencia de los heterocigotos y homocigotos resistentes, contribuyendo al establecimiento de una mayor población resistente poligénica en las siguientes generaciones de parásitos. Sin embargo, hasta el presente, esta aseveración no ha sido confirmada experimentalmente. Es muy probable que la infradosificación sea responsable de

Cuadro 42-7. Helmintos resistentes a los antiparasitarios de los rumiantes en Argentina.

Parásito	Hospedador	Fármaco
<i>H. contortus</i> ; <i>Nematodirus</i>	Ovino	BZ
<i>H. contortus</i> ; <i>T. circumcincta</i> ; <i>T. axei</i>	Ovino	BZ; LEV; LM
Especies de <i>Cooperia</i>	Bovino	LM
<i>Trichostrongylus</i>	Bovino	LM

BZ= bencimidazol; LEV= levamisol; LM= lactona macrocíclica.

que no elimine eficientemente la población susceptible a los antiparasitarios. Sin embargo, la aparición del fenómeno está mucho más directamente vinculada a la existencia previa de población resistente en los animales o en condiciones de refugio. Por otra parte, debe destacarse que la sobredosificación, por aumento de la dosis o de la concentración no necesariamente permite eliminar la mayor parte de los heterocigotos resistentes.

Pautas antiparasitarias

Una de las pautas más recomendadas es dosificar y trasladar a pastos limpios o seguros. Durante muchos años se ha efectuado esta recomendación. Hoy día son muchos los parasitólogos que consideran que esta práctica ha sido muy buena para la selección de cepas resistentes en el pasto.

Dado que la dosificación antiparasitaria elimina la población susceptible, al enviar los animales recientemente desparasitados a un pasto limpio, éste es sembrado casi exclusivamente con la cepa resistente; de esta forma se promueve el incremento de la misma. En cuanto al uso estratégico de antiparasitarios, las pautas basadas en la epidemiología, que reducen el número de desparasitaciones, se presume que han contribuido a demorar la aparición del fenómeno de resistencia, si bien no a evitarlo.

Porcentaje de eficacia de los antiparasitarios

Si los fármacos antiparasitarios en condiciones de campo eliminaran en un 100% las poblaciones de parásitos, no existirían parásitos resistentes. En la práctica, aun con fármacos excelentes que eliminen el 99.99%, la resistencia llega a establecerse con el 0.01% que no muere. En términos teóricos, la selección de parásitos resistentes se produciría mejor en el intervalo de eficacia 90-99.99%

Empleando niveles de eficacia < 90%, se reduciría la presión de selección y, por ende, la rapidez en el desarrollo de la resistencia.

Persistencia de los fármacos antiparasitarios

Por lo menos los resultados de los modelos matemáticos indican que los fármacos con más persistencia terapéutica, en teoría, seleccionarían más rápidamente cepas resistentes. Es de destacar, sin embargo, que la disminución de la concentración antiparasitaria durante la fase final de eliminación no parece ser el factor primariamente responsable de la selección de resistencia. Si bien no todos, muchos parasitólogos recomiendan en la actualidad que cuando se empleen fármacos con actividad persistente, los animales sean trasladados a pastos seguros. Sólo en casos excepcionales, una vez tratados con antiparasitarios persistentes, debieran mantenerse en potreros contaminados.

Proporción de parásitos en refugio

Se define como refugio la proporción de la población parasitaria que no se expone a las medidas terapéuticas de con-

trol, escapando por lo tanto a la selección para el desarrollo de resistencia. En el caso particular de los nematodos gastrointestinales, esto implica primariamente la proporción de una determinada población parasitaria que se encuentra en estado de vida libre en el pasto. Después de una desparasitación efectiva, la progenie de los parásitos que resisten al tratamiento se desarrollará junto a los estados de vida libre en refugio. Esta apreciación permitiría inferir que el tamaño de la población en situación de refugio guarda una relación directa con el grado de selección para el desarrollo de resistencia a un determinado compuesto. Por lo tanto, si bien no es fácil de manejar, debe ser tenida muy en cuenta en el contexto del control de cepas parásitas resistentes.

Tan pronto como se eliminan los parásitos susceptibles tanto de los animales como de la población en refugio, la cepa resistente comienza a cobrar importancia patógena. Una medida simple al respecto sería conservar individuos susceptibles en la población parasitaria con el fin de darles la mejor posibilidad para integrarse con la población resistente de modo que la minimicen. Concretamente, los productores y veterinarios deberían entender que en contraste con lo que se pensaba en el pasado, en la actualidad se debe tender a la producción óptima posible y no a la producción máxima posible, que termina no siendo sostenible y se basa exclusivamente en disponer de antiparasitarios efectivos. Por otra parte, debe tenerse presente que cuando las poblaciones en refugio son naturalmente importantes, las condiciones epidemiológicas como estación climática desfavorable, sequía intensa, etc. pueden llegar a cambiar dramáticamente la presión de selección del tratamiento, por lo que deben ser tenidas en cuenta.

Genética de la resistencia y posibilidades de inversión

En cuanto a las posibilidades de inversión de cepa resistente a susceptible, los conocimientos moleculares y cuantitativos de genética parasitaria hasta el presente son escasos. Los datos indican que los genes resistentes están presentes en una población susceptible o pueden desarrollarse en ella en forma simple. Así, una explicación simple de la resistencia de *Haemonchus*, *Trichostrongylus* y *Teladorsagia* a los bencimidazoles implica una mutación puntual del gen de la β -tubulina isotipo 1 y la posterior eliminación de varios isotipos. Otros pasos posteriores posibles implican la mutación y eliminación de los alelos isotípicos 2. Estos pasos generadores de la cepa resistente no sólo necesitan pocas generaciones para establecerse, sino que pueden determinar la capacidad potencial de un desarrollo rápido de población resistente.

Por los conocimientos obtenidos hasta el presente, las cepas resistentes tienen poca tendencia a reconvertirse en susceptibles. La selección contraria que se logra cuando se usa un fármaco diferente al que generó la resistencia puede permitir que decrezca la frecuencia de genes resistentes en la población. Sin embargo, los alelos resistentes permanecen en la población y pueden potencialmente elevarse de nuevo en su frecuencia, tan pronto como se reinicie el proceso de selección por la continua aplicación de antiparasitarios.

Medidas para el control de parásitos gastrointestinales

La bibliografía sobre el control de parásitos gastrointestinales, además del empleo de la terapéutica antiparasitaria, hace mención al control biológico, las vacunas y, eventualmente, el uso de animales genéticamente resistentes a los parásitos. Estas tres últimas alternativas serían de importancia vital en el caso particular del control de los parásitos resistentes dado que no implicarían el empleo de fármacos; pero en la práctica, hasta el presente, no se utilizan de forma habitual y sólo se limitan a estudios experimentales. Es muy posible que en el futuro mediato, alguna de esas tres posibilidades pueda ser coadyuvante de los tratamientos antiparasitarios convencionales, al objeto de conformar un control integrado de los parásitos.

En la actualidad, los ganaderos de todo el mundo controlan los parásitos gastrointestinales empleando compuestos antiparasitarios. En este sentido, el fenómeno de la resistencia a los antiparasitarios es de una gravedad tal que no puede atribuirse exclusivamente a los productores por haber hecho un mal uso de los antiparasitarios. Es inevitable que el control basado exclusivamente en los fármacos antiparasitarios genere la aparición de resistencia, y la parasitología aún no ha dado una respuesta adecuada que permita resolver el problema.

En general, no hay recetas mágicas que puedan recomendarse para controlar los parásitos. Cada lugar tiene su historia de contaminación y, por lo tanto, su problema específico. Sólo pueden recomendarse distintos principios, que se aplicarán en el contexto de la situación particular.

Sin embargo, muchos de los principios generales que se recomiendan en la actualidad no están debidamente validados y resultan discutibles. Por ejemplo, en relación con un mismo tema, como es la frecuencia con que deberían alternarse los grupos de antiparasitarios, no hay recomendaciones concluyentes. Robert Dobson del CSIRO (1996), recomienda cambiar el grupo del antiparasitario en cada desparasitación, muy particularmente debido a la introducción y el amplio empleo de lactonas macrocíclicas con persistencia terapéutica. Peter Waller (1989), junto con otros parasitólogos australianos, recomienda el cambio de grupo cada año, mientras que Jan van Wik (1990) aconseja esperar a cambiar de grupo antiparasitario cuando el empleado ya no funcione.

Mientras muchos parasitólogos aconsejan no infradosificar y administrar los tratamientos según el peso corporal, algunos grupos plantean que no hay relación entre la infradosificación y la selección de cepas de resistencia y que particularmente la infradosificación permitiría la existencia de un remanente de población susceptible que demoraría la aparición de la resistencia, por lo que se considera como algo positivo. Tampoco está claro el impacto de los tratamientos estratégicos y las recomendaciones de dosificar y trasladar a pastos limpios. Mientras que durante muchos años se ha considerado que estas medidas eran la panacea en terapéutica antiparasitaria, algunos autores consideran que han sido en buena parte responsables del rápido desarrollo del fenómeno de resistencia. Por lo tanto, es evidente que no hay consenso sobre cuáles son los principios que garantizan el más eficiente manejo del problema de la resistencia.

A continuación se enumeran algunas recomendaciones generales que aún tienen validez, si bien algunas de ellas no están consensuadas por todos los investigadores.

- Diagnóstico de situación: veterinarios y productores deben efectuar regularmente la técnica de reducción de huevos en materia fecal (FECRT), para determinar cuál es la situación frente a los grupos de antiparasitarios en los establecimientos bajo su responsabilidad.
- Disminución del empleo de antiparasitarios todo lo posible. Al efecto, se pueden emplear:
 - Programas de desparasitación estratégicos.
 - Programa llamado «Wormkill».
 - Desparasitaciones basadas en la observación clínica, FAMACHA.
 - Desparasitaciones basadas en la evolución del HPG.
 - Desparasitaciones en función del peso corporal.

Programas de desparasitación estratégicos

Se basan en la epidemiología de la enfermedad parasitaria y muy particularmente en el comportamiento de los estadios de vida libre en relación con las condiciones bioclimáticas de una determinada región. Estos programas buscan prevenir los picos estacionales de disponibilidad de larvas en los pastos de modo tal que se afecte lo menos posible a los animales. En este sentido, los tratamientos se administran de forma preventiva, cuando el desafío larvario en el pasto aún es bajo y la mayor carga parasitaria se encuentra en los animales.

El principio de la desparasitación estratégica se basa en la terapéutica no sólo con el propósito de eliminar los parásitos de los animales, sino también como una medida profiláctica para prevenir la potencial contaminación del pasto, reduciendo de esta forma los riesgos de futuras reinfecciones. El prerrequisito de estos programas es conocer lo más detalladamente posible las condiciones epidemiológicas de la zona en la que se utiliza el control.

«Wormkill»

Como consecuencia de la rápida dispersión de la resistencia a los antiparasitarios en Australia, se desarrolló un programa antiparasitario denominado «Wormkill».

El objetivo principal de este programa consiste en reducir al mínimo el número de tratamientos antiparasitarios. Esto se puede lograr mediante el empleo de fármacos de espectro antiparasitario reducido, como el closantel que tiene actividad específica contra los parásitos hematófagos y muy particularmente contra *Haemonchus*, que es sin ninguna duda el principal parásito que afecta a los ovinos.

El closantel tiene una actividad persistente durante 2-3 meses. Con el fin de controlar otros parásitos que no se ven afectados por el closantel, como es el caso de *Trichostrongylus* y *Ostertagia*, se administra al mismo tiempo un antiparasitario de amplio espectro como puede ser levamisol o un

bencimidazol. De esta forma, se intenta limpiar totalmente de parásitos a los animales afectados.

Desparasitaciones basadas en la observación clínica: FAMACHA

Como alternativa para disminuir al máximo la presión de selección sobre los parásitos, se recomienda utilizar los antiparasitarios selectivamente en aquellos animales cuya observación clínica indique que requieren tratamiento. De esta forma, no se trata a toda la población de animales, sino sólo a los que lo necesiten. Como ejemplo de manifestaciones clínicas se pueden mencionar el estado general del animal, la pérdida de peso corporal, anemia, diarrea, edemas, altos niveles de HPG, etc.

El FAMACHA es una metodología propuesta por parasitólogos sudafricanos que se basa en la estrecha relación que existe entre la anemia que se revela en la conjuntiva de los animales afectados y la carga de parásitos hematófagos, siendo sin ninguna duda *Haemonchus* el más importante. Este método consiste en desparasitar sólo aquellos animales cuyo grado de anemia, partiendo de una tabla de coloraciones oculares, justifique la administración específica del tratamiento antiparasitario.

Desparasitaciones basadas en la evolución del HPG

Este método consiste en alternar distintos antiparasitarios en función de los resultados del HPG, cuando se utiliza el FECRT (técnica de reducción de huevos en materia fecal). La alternancia de grupos de antiparasitarios en cada desparasitación como sugiere Dobson (1996), debiera ser una alternativa a tener en cuenta particularmente cuando se emplean fármacos con larga persistencia terapéutica (p. ej., moxidectina en ovinos, con 9 semanas de poder protector, incluyendo el período prepatente). En este sentido, debieran alternarse lactonas macrocíclicas con antiparasitarios sin poder persistente como pueden ser los bencimidazoles o el levamisol.

Desparasitaciones en función del peso corporal

Esta metodología se emplea desde hace ya muchos años para el tratamiento de bovinos, en particular en la provincia de Buenos Aires, Argentina, y consiste en mantener en el rodeo que se controla, un grupo de animales (10-20) a los que mensualmente se les administra tratamiento, comparando el peso corporal cada mes con el de otro grupo de animales (10-20) que recibirá el tratamiento antiparasitario sólo cuando tenga una ganancia de peso inferior a la del grupo sistemáticamente tratado. Cuando se desparasita este último grupo, también se desparasita todo el resto del rodeo. El método no ha sido adoptado por todos los parasitólogos dado que la pérdida de peso debida a los parásitos no se compensa fácilmente como ocurre con la originada por la restricción alimentaria. Por otra parte, la carga parasitaria que se genera en los animales que no reciben tratamiento sistemático es una fuente permanente de reinfección de los pastos. No obstante, frente a una situación de resistencia a los antiparasita-

rios grave en un establecimiento, puede ser una medida a tener en cuenta para reducir la presión de selección de parásitos resistentes.

Empleo eficiente de los antiparasitarios disponibles

Se debe a Hennesy (1997) la formulación de reglas experimentalmente probadas que hacen más eficiente la desparasitación. Este investigador australiano sugiere que incrementando la eficacia de la desparasitación se logra que:

- Se eliminan más vermes del organismo.
- Se disminuya la contaminación del pasto.
- Se disminuya el ritmo de desarrollo de resistencias.

La desparasitación ataca a los vermes bien directamente en el tracto gastrointestinal o bien a través de la sangre una vez que el antiparasitario ingresa en el organismo. Para destruir a los parásitos, la concentración del antiparasitario debe permanecer en niveles efectivos el mayor tiempo posible. Con este fin, se recomienda:

- Desparasitar en función del peso corporal.
- Usar la dosis de antiparasitario correcta.
- Desparasitar correctamente colocando, en el caso de la desparasitación oral, la cánula directamente sobre la lengua de modo tal que el antiparasitario pase directamente a la garganta. De este modo, se evitará el paso ruminal, con la consiguiente pérdida de la eficacia de los antiparasitarios, particularmente del grupo de los bencimidazoles.
- Reducir la ingestión de alimentos durante las 24 horas previas a la desparasitación de modo que sea más lento el pasaje del contenido gastrointestinal. En particular se debe evitar la ingestión de pasto verde previa a la desparasitación y hasta aproximadamente 6 horas después de la misma. El acceso al agua debe ser libre. Debe tenerse en cuenta que si los animales están preñados, sometidos a un estrés grave o en mal estado de salud, esta regla no se aplicará con reducción de la ingestión.
- En el caso particular de los bencimidazoles, para mejorar la eficacia ante problemas de resistencia establecidos, pueden administrarse dos desparasitaciones consecutivas con 12 horas de intervalo.
- En las cabras, en las que el metabolismo de los antiparasitarios es más rápido que en las ovejas, sobrevivirán más parásitos a la desparasitación, generándose resistencia. Dado que las ovejas y las cabras comparten los mismos parásitos, se corre el riesgo de que las cabras sean una fuente de poblaciones resistentes para las ovejas. Por lo tanto, debe asegurarse que las cabras, cuando son desparasitadas, reciban la dosis correcta. Si se sospecha resistencia, pueden recomendarse dos o tres desparasitaciones sucesivas con 12 horas de intervalo.

Manejo de los pastos en el contexto del control antiparasitario

Todos los programas de control antiparasitario basados en fármacos debieran efectuarse en el contexto de un mane-

jo de pastos adecuado. El conocimiento de la epidemiología y la variación estacional de las larvas en el pasto, así como la disponibilidad de forraje debieran ser firmemente tenidos en cuenta como parte de la estrategia de control antiparasitario.

En este sentido, pueden mencionarse las siguientes posibilidades:

1. Rotación de pastos.
2. Pastos seguros.
3. Pastoreo alternado.
4. Complementación alimentar.

Rotación de pastos

En los últimos años ha habido un interés creciente por el empleo de la rotación de pastos, tanto para optimizar el crecimiento del forraje como para optimizar la producción de los animales. El principio de aplicar esta metodología para controlar parásitos, es que al subdividirse los potreros y mientras que cada subdivisión es pastoreada durante un corto período de tiempo, el resto de las subdivisiones permanecerá en descanso durante un período relativamente más largo. Cuando se aplica la rotación de pastos para controlar parásitos, el mayor requerimiento será que el período de descanso permita la muerte de los estados de vida libre en los potreros en descanso. La rotación de pasturas no ha demostrado ser efectiva para controlar parásitos en los climas templados, ya que la infectividad de las pasturas en esas condiciones llega a superar los 4-10 meses, dependiendo de las variaciones climáticas. Sin embargo, en áreas tropicales húmedas, donde la supervivencia de las larvas es corta, es una excelente alternativa para emplear junto a las dosificaciones antiparasitarias habituales.

Pastos seguros

El concepto de pastos seguros se basa en la observación de que el número de larvas en el pasto se reduce con el paso del tiempo, cuando se dejan descansar los pastos en cuanto a pastoreo, durante el período en el que son contaminadas más frecuentemente (primavera, lluvias estacionales, etc.) o bien mediante la cosecha del forraje para ensilado o pasto seco, después del período de recrecimiento. Es condición indispensable disponer de pastos adecuados para la producción de ensilados, así como otras alternativas forrajeras para mantener el ganado cuando se dejan descansar las pastos.

El empleo de animales adultos, controlados en cuanto a HPG, puede ser también una excelente alternativa para la limpieza de los pastos. En este sentido, el principio consiste en que debido a la inmunidad, los animales adultos pastorean, pero no contaminan con huevos de parásitos gastrointestinales. Por lo tanto, se produciría un verdadero efecto aspirador de larvas infectivas que tiende a la producción de un pasto seguro.

En el caso particular de la resistencia a los antiparasitarios esta opción está en discusión. Esto se debe a que normalmente se trasladan los animales a un pasto seguro en el momento en que son desparasitados. Por lo tanto, el pasto en estas condiciones albergará mayoritariamente estados parasitarios resistentes, agravando potencialmente el problema de la resistencia.

Pastoreo alternado

El principio del pastoreo alternado se basa en hacer pastorear un mismo potrero alternadamente por animales de una misma especie pero de diferentes edades (terneros frente a adultos). Los animales adultos, al pastorear en potreros en los que previamente se mantuvieron terneros, decrecerían las formas infectivas. Esto se debe a que la inmunidad de los animales adultos evita que se vean afectados por los parásitos y, por otra parte, permite que se reduzca significativamente la infectividad de los pastos.

Otra posibilidad de pastoreo alternado la constituye la alternancia en un mismo potrero de bovinos y ovinos. El principio de este método es que muchos parásitos gastrointestinales muestran poca infectividad cruzada. Por lo tanto, los bovinos, al pastorear en pastos infectados por *Haemonchus contortus*, no se ven afectados. En cambio, descontaminarían el pasto de este parásito altamente patógeno para los ovinos.

Debe tenerse en cuenta que las condiciones climáticas frías, prolongan la vida de las larvas en los pastos y, por lo tanto, es probable que los sistemas de pastoreo alternado sean menos eficientes en el control antiparasitario, cuando se emplean en climas templados. Sin embargo, en climas tropicales y subtropicales, pueden ser una alternativa muy buena.

Complementación alimentaria

La aparición del parasitismo gastrointestinal en los rumiantes es un fenómeno asociado a niveles nutricionales pobres. La mejora en los niveles nutricionales reduce las pérdidas de producción así como las tasas de mortalidad debida a parásitos. La complementación estratégica, en particular de los animales susceptibles, a saber animales jóvenes o en el período peripuerperal, puede disminuir los efectos perjudiciales de las parasitosis. Tanto los minerales de bajo coste como los suplementos nitrogenados no proteicos cambian significativamente la fisiología ruminal, provocando un mayor consumo de alimentos y un incremento en la producción de proteína bacteriana que será utilizada por los animales.

BIBLIOGRAFÍA

I. Antiparasitarios de contacto

Errecalde CA, Prieto GF, Trotti N. La quimiorresistencia a ectoparasitoides. *Veterinaria Argentina*, 2000; XVII(166):433-446.

- Estrada-Peña A. Forecasting habitat suitability for ticks and prevention of tick-borne diseases. *Vet Parasitol*, 2000; 98:111-132.
- Guglielmone AA *et al.* Susceptibilidad al diazinón de *Haematobia irritans* (Díptera: Muscidae) de diferentes localidades argentina y del sur de Brasil. *Revista de Medicina Veterinaria*, 2000; 81(3):184-186.
- Mangold AJ *et al.* Resistencia a la cipermetrina de una población de *Boophilus microplus* (Acari: Ixodidae) del norte de Santa Fe, Argentina. *Revista de Medicina Veterinaria*, 2000; 81(4):259-261.
- Muñoz Cobeñas ME *et al.* Estudio comparativo de diversos métodos para la determinación de la quimiorresistencia en diferentes cepas de *P. communis* var. *ovis*. *Veterinaria Argentina*, 1993; X(91):16-20.
- Sangster NC. Managing parasiticide resistance. *Vet Parasitol*, 2000; 98:89-109.

II. Antihelmínticos

- Anziani O S, Zimmerman G, Guglielmone A A, Vásquez R, Suárez V. Resistencia a las abamectinas de bovinos parasitados por *Cooperia* spp. Comunicación preliminar. *Veterinario Argentina*, 2000; XVII(164):280-281.
- Eddi CS. Resistencia a antiparasitarios en Medicina Veterinaria. La resistencia a los antihelmínticos. III Congreso Argentino de Parasitología, Mar del Plata, 1-4 de noviembre de 2000; 160-163.
- Eddi CS. Rational use of anthelmintics and endectocides in grazing cattle: Maximizing efficacy while minimizing resistance and environmental impact. En: A Pfizer Symposium held in conjunction with the XXth World Association for Buiatrics Congress, 8 July, 1998, Sydney, Australia; 9-11.
- Eddi CS, Caracostantogolo J. La inmunidad a los parásitos gastrointestinales. En: Nari A, Fiel C (eds). *Enfermedades parasitarias de importancia económica en bovinos*, 1994; 19-32.
- Eddi CS, Caracostantogolo J. Manejo antiparasitario de bovinos. En: Eddi CS, Caracostantogolo J (eds). *Aportes a la parasitología veterinaria*, 1993; II: 81-84.
- Entrocasso C. Fisiopatología del parasitismo gastroentérico. En: Nari A. y Fiel C (eds). *Enfermedades parasitarias de importancia económica en bovinos*, Editorial Agropecuaria Hemisferio Sur, Montevideo, Uruguay, 1994; 3-17
- Fiel CA, Saumell CA, Steffan PE, Rodríguez EM, Salaberry G. Resistencia de los nematodos tricostrongiloideos - *Cooperia* y *Trichostrongylus* - a tratamientos con abamectinas en bovinos de la Pampa Húmeda, Argentina. *Revista de medicina Veterinaria*, 2000; 81(4): 310-315.
- Waller PJ, Echevarria F, Eddi C, Maciel S, Nari A, Hansen JW. Antihelmintic resistance of nematodes in sheep flocks in South America. *Vet Rec*, 1995; 136(24):620.