

INDICE

Resistencia a Antihelmínticos en Pequeños Rumiantes. Thomas M. Craig 1

Vacunación y Vacunas. I. R. Tizard 10

Uso de la Vacuna Kiboraba con Cepa 19 en Postas Reducidas, para el Control de la Brucelosis en la República Mexicana. Dr. Ricardo Flores Castro 23

Fertilidad Óptima en Ganado de Carne II: Medicina Preventiva y Prácticas de Manejo del Hato que Influyen en los Grados de Concepción en las Hembras. Steven E. Wilke, DVM 29

Laboratorio de Diagnósticos de Brucelosis Bovina: Revisión. Charles M. Scanlan 43

Brucella melitensis en Pequeños Rumiantes, la Enfermedad y su Control. Paul Nicoletti 55

Diagnóstico, Control y Prevención de los Principales Parasitismos Neumónicos en los Bovinos. Rafael Ramírez Romero 60

Tuberculosis en los Rumiantes Productores de Carne. Una Revisión. Walter E. Merritt y Charles M. Scanlan 77

Tuberculosis y Microbacteriosis en Cerdos Domésticos: Su Significado en Salud Pública y en el Personal Inmuno Comprometido. C.M. Scanlan y Walter E. Merritt 82

Vías de promover la Cepa 19 de *Brucella abortus* en el Ganado. 85

Factores que afectan la susceptibilidad del Ganado a la Infección de la *Brucella abortus*. 90

RESISTENCIA A ANTIHELMINTICOS EN PEQUEÑOS RUMIANTES

Thomas M. Craig
Universidad de Texas A & M, U.S.A.

SUMARIO

La resistencia de *Haemonchus contortus* y a los antihelmínticos es uno de los mayores problemas en las regiones ms importantes de cría de ovinos y caprinos en los Estados Unidos. La resistencia a los benzimidazoles, levamisol, morantel e ivermectina ha sido verificada. También hay otras especies que han desarrollado aparentemente resistencia, en áreas donde *H. contortus* es de poca significancia. Lo primero que los veterinarios deben considerar es que la resistencia es un problema individual del rancho y cada rancho debe ser evaluado así como que los antihelmínticos pueden ser utilizados. La rotación de parasiticidas, especialmente rotaciones rápidas (menos de un año) seleccionan por resistencia múltiple, por lo que no es aconsejable. El tratamiento epidemiológico selecciona por resistencia, pero si es hecho adecuadamente, requiere considerablemente menor dosis para prevenir la enfermedad y la aparición de poblaciones de parásitos resistentes ser menor. La combinación de tratamientos tácticos y estratégicos con la evaluación de antihelmínticos es requerida para hacer posible la cría de pequeños rumiantes en áreas de veranos lluviosos.

El problema de Resistencia a Antihelmínticos

Poco después de la introducción de antihelmínticos de amplio espectro (thiabendazol) a principios de los 1960's, la resistencia de *Haemonchus contortus* en pequeños rumiantes fue reportada en los Estados Unidos.¹ problemas similares de resistencia fueron reportados durante los 1970's y 1980's en varios países e incluyendo en otros géneros como *Ostertragia* y *Trichostrongylus*.⁷ Además de la resistencia al thiabendazol, otra resistencia secundaria a otros benzimidazoles y la resistencia cruzada ocurrieron rápidamente.⁶⁻⁹

¿Qué es la resistencia y que se entiende por resistencia secundaria o resistencia cruzada?. La resistencia ocurre cuando una parte de la población es capaz de tolerar dosis de un compuesto que es efectivo contra otras poblaciones de la misma especie y esta tolerancia es heredable. Resistencia secundaria ocurre cuando una población resistente llega a ser resistente a otros compuestos que tienen un similar mecanismo de acción sin importar si el parásito a sido expuesto o no al compuesto en cuestión. Resistencia cruzada ocurre cuando la población es capaz de resistir antihelmínticos en diferentes grupos químicos con varios mecanismos de acción.

Porque la resistencia es una característica heredable, lo lógica indica que si la población de parásitos que ha sido seleccionada por resistencia a un antihelmíntico específico no es expuesta a dicho antihelmíntico, durante varias generaciones puede llegar a ser nuevamente susceptible y el antihelmíntico ser nuevamente efectivo. Asumiendo que la resistencia es una desadaptación en ausencia del antihelmíntico. Sin embargo, las observaciones en poblaciones de parásitos resistentes a benzimidazoles indican que no presenta reversión a suscep-

tibilidad¹⁰⁻¹² y adicionalmente indican que la resistencia a benzimidazoles puede ser asociada con un aumento en patogenicidad.^{13,14}

La resistencia a antihelmínticos ocurre en toda clase de medicamentos utilizados para controlar nemtodos en pequeños rumiantes. La resistencia mayormente diseminada ocurre entre los benzimidazoles (thiabendazol, mebendazol, fenbendazol, oxfendazol, oxibendazol, albendazol y febantel) donde aparentemente los genes de resistencia estaban presentes antes que los benzimidazoles salieran al mercado.¹⁵ El efecto primario de este grupo de antihelmínticos es que se unen a la proteína tubulína inhibiendo la polimerización o causando despolarización de los microtúbulos de las células intestinales del helminto. Esto conduce a la muerte del parsito ya que se impide su alimentación. En poblaciones de parsitos resistentes hay una disminución en el índice de unión del fármaco a tubulína.¹⁶ En lugares donde la resistencia al thiabendazol ha ocurrido, otros benzimidazoles pueden ser efectivos, especialmente cuando son administrados en dosis más altas, presumiblemente persisten mayor tiempo en el huésped y posiblemente se unen a tubulína heterocigótico, pero esto incrementa la rapidez en la selección de la característica recesiva, resistencia al benzimidazol.⁷ Resistencia múltiple a los benzimidazoles es común en *Haemonchus contortus* en Texas^{8,9} a un antihelmíntico a los que la población de parásitos no ha sido aparentemente expuesta.¹⁷

La resistencia al levamisole y al grupo de compuestos del morantel, está también ampliamente diseminada. Aún cuando los dos fármacos son químicamente diferentes, su mecanismo de acción en el parásito es similar actuando como agonistas colinérgicos causando despolarización de membranas musculares, que conduce a la concentración muscular y a una parálisis espástica. La resistencia a estos fármacos está dada por una reducción en el número de receptores colinérgicos o en afinidad del receptor.⁷ La resistencia al levamisole se ha demostrado que es una característica recesiva ligada al sexo que probablemente recae en solo un gen o un grupo de genes.¹⁸

Estos fármacos son excretados más rápidamente en caprinos que en ovinos por lo que la eficiencia disminuye cuando se administran a ambas especies en las mismas dosis.¹⁹

En el grupo de compuestos introducidos más recientemente, las lactonas macrocíclicas (ivermectinas y milbemicinas), también se ha encontrado evidencia de resistencia en condiciones de campo y de laboratorio.²⁰⁻²³ Estos fármacos producen su efecto sobre el parsito uniéndose a receptores neuronales, abriendo canales de cloro que resulta en una parálisis del parásito. La resistencia a este grupo de fármacos ha sido postulada ya sea mediante la alteración de los receptores a los que se unen o bien por hidrólisis del anillo de lactona.²⁴

Identificación de la Resistencia a Antihelmínticos

¿Cómo determinar si, de hecho se ha presentado resistencia a un antihelmíntico? El método más efectivo para determinar resistencia a antihelmínticos es la evaluación post-mortem de los animales tratados. Esto permite al investigador determinar sin error que especies y estados del desarrollo de los parásitos son susceptibles o resistentes al compuesto empleado en la prueba. Sin embargo, por varias razones, este método no es una forma práctica de resolver el problema. El conteo de huevecillos del parásito a partir de muestras tomadas al momento

del tratamiento y 7 a 10 días después, ser una eficiente forma de determinar si los parásitos adultos han sido eliminados. Es importante esperar al menos una semana antes de volver a muestrear ya que algunos productos pueden interferir con la fecundidad de los parásitos por pocos días, pero no matarlos (fenotiazina, ivermectina).^{25,26} Reducciones en la cuenta de huevecillos aumentan si un grupo control de animales no tratados son también comparados para ver si alguna expulsión de parásitos de tipo fisiológico se ha presentado. Se puede asumir resistencia si hay una reducción menor del 95% en las cuentas de huevecillos.²⁷ Varias pruebas in vitro se han desarrollado para determinar si poblaciones de parásitos resistentes están presentes. Ensayos de eclosión de huevecillos, motilidad larval, pruebas de desarrollo larval y ensayos de unión a la proteína tubulína se han desarrollado y son útiles en condiciones de laboratorio. Sin embargo, ninguna de estas pruebas parecen haber sido desarrolladas hasta un punto donde pudieran ser útiles en probar la resistencia a toda clase de antihelmínticos en un gran número de hatos.

Selección de Resistencia a Antihelmínticos

La selección de la resistencia ocurre cuando los productores de animales intentan hacer lo último por controlar las parasitosis. La resistencia ocurre cuando hay una selección por una parte de la población de parásitos que son genéticamente tolerantes al antihelmíntico en uso, de tal manera que los parásitos tolerantes únicamente pueden cruzarse con otros parásitos tolerantes. Esta selección puede ser análoga a la selección de bacterias resistentes a antibióticos o de artrópodos resistentes a pesticidas en cuanto a selección genética se refiere, pero los mecanismos y la diseminación de la resistencia son diferentes.²⁴

La selección de la resistencia se incrementa por el alto potencial biótico de los nemátodos gastrointestinales, especialmente *Haemonchus contortus*. Su fecundidad le permite que pequeñas poblaciones lleguen a ser grandes poblaciones de parásitos resistentes en un tiempo corto, especialmente si el clima es favorable para los estados libres del parásito. La resistencia se aumenta debido a la presión de selección ejercida sobre los parásitos por el manejo del hato, especialmente el uso indiscriminado de antihelmínticos.^{28,29} El uso de antihelmínticos que son efectivos en remover todos los parásitos, excepto aquellos que son resistentes, selecciona por resistencia y si es frecuentemente utilizado, asegura que solo parásitos resistentes están presentes. En general, se puede decir que el incremento en la presión antihelmíntica selecciona por resistencia,^{30,31} como lo hace el uso de antihelmínticos en dosis más bajas que las requeridas para eliminar todos los parásitos, asegurando que las reinfecciones subsecuentes sean debidas solo a la progenie de los parásitos sobrevivientes.³² Esto es especialmente importante cuando los animales tratados son situados en un potrero libre (o casi libre) de parásitos.^{33,34} Para propósitos prácticos, los parásitos no son capaces de migrar de un potrero a otro a menos que sean transportados dentro del huésped. Por lo que la manera en que la mayoría de los productores adquieren nemtodos resistentes es al comprarlos dentro de los animales recién adquiridos³⁵ y luego al seleccionar la población resistente.

Programas enfocados a prever una mínima exposición a parásitos basados en antihelmínticos y rotación de potreros han sido diseñados por años. Estos programas se basan en la estrategia de tratar a los animales cuando la mayoría, sino toda, la población de parásitos