



## **Control sostenible de los nematodos gastrointestinales en rumiantes**



## Control sostenible de los nematodos gastrointestinales en rumiantes

**Dildo Márquez Lara**

Médico Veterinario, M.Sc. en Ciencias Veterinarias  
Corpoica C.I. Tibaitatá-Ceisa  
[dmarquez@corpoica.org.co](mailto:dmarquez@corpoica.org.co)

Márquez Lara Dildo / Control sostenible de los nematodos gastrointestinales en rumiantes

Bogotá, Colombia: Corpoica, 2014. 368 p.

**Palabras claves:** Colombia, control de parásitos, hongos nematófagos, ganado bovino, nematodos gastrointestinales, parásitos de animales.



Corporación Colombiana de Investigación Agropecuaria - Corpoica -  
Línea de atención al cliente: 018000121515  
atencionalcliente@corpoica.org.co

www.corpoica.org.co

ISBN: 978-958-740-191-2  
Primera edición: Diciembre 2014  
Tiraje: 1000  
Editora: Susana Nivia Gil

Impreso por Carvajal Soluciones de Comunicación S.A.S.  
Impreso en Colombia  
Printed in Colombia

**DISEÑO&DIAGRAMACIÓN**

Oficina Asesora de Comunicaciones, Identidad y Relaciones Corporativas // **Corpoica**

## CONTENIDO

|                                                                                                        |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| PRESENTACIÓN                                                                                           | 20        |
| INTRODUCCIÓN                                                                                           | 21        |
| <b>PRIMERA PARTE</b>                                                                                   | <b>24</b> |
| 1. EPIDEMIOLOGÍA Y CONTROL DE LOS NEMATODOS GASTROINTESTINALES DE RUMIANTES                            | 25        |
| 1.1 EFECTO DE LA DOMESTICACIÓN DE LOS BOVINOS E IMPACTO DE LOS NEMATODOS GASTROINTESTINALES            | 26        |
| 1.1.1. Aumento de la susceptibilidad animal                                                            | 27        |
| 1.1.2. Incremento de la densidad poblacional bovina en el sistema                                      | 27        |
| 1.1.3. Incremento de las demandas de productividad del sistema por parte de los productores            | 27        |
| 1.1.4. Restricción del desplazamiento de los bovinos                                                   | 28        |
| 1.2 NEMATODOS GASTROINTESTINALES DE BOVINOS                                                            | 28        |
| 1.3. CICLO DE VIDA DE LOS NEMATODOS GASTROINTESTINALES                                                 | 34        |
| 1.3.1 Fase de vida libre                                                                               | 35        |
| 1.3.2 Fase parasitaria                                                                                 | 37        |
| 1.4 EPIDEMIOLOGÍA DE LAS LARVAS INFECTANTES DE LOS NEMATODOS GASTROINTESTINALES EN LAS PRADERAS        | 42        |
| 1.5 EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS POR NEMATODOS GASTROINTESTINALES                     | 44        |
| 1.5.1 Incremento de la masa infectante en el ambiente                                                  | 45        |
| 1.5.2 Alteración del estado de susceptibilidad de los animales                                         | 46        |
| 1.5.3 Introducción de animales susceptibles en áreas endémicas (infectadas)                            | 46        |
| 1.5.4 Susceptibilidad animal a los nematodos gastrointestinales                                        | 47        |
| 1.6 DIAGNÓSTICO DE LA NEMATODIASIS GASTROINTESTINAL                                                    | 49        |
| 1.6.1 Examen coprológico                                                                               | 50        |
| 1.6.2 Interpretación de los recuentos de huevos por gramo de heces de los nematodos gastrointestinales | 51        |

|                                                                                              |           |                                                                              |            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 1.7 CONTROL DEL PARASITISMO GASTROINTESTINAL                                                 | <b>52</b> | 2.7.6 Uso frecuente del mismo antihelmíntico                                 | <b>98</b>  |
| 1.7.1 Control de los nematodos gastrointestinales en el hospedero                            | <b>54</b> | 2.7.7 Subdosificación de los antihelmínticos                                 | <b>98</b>  |
| 1.7.2 Control ambiental                                                                      | <b>58</b> | 2.7.8 Tratamientos estratégicos                                              | <b>100</b> |
| 1.8 CONCLUSIONES                                                                             | <b>64</b> | 2.7.9 Uso de antihelmínticos de larga acción                                 | <b>101</b> |
| <b>2. RESISTENCIA DE LOS NEMATODOS GASTROINTESTINALES DE RUMIANTES A LOS ANTIHELMÍNTICOS</b> | <b>65</b> | 2.7.10 Inmunidad del hospedero                                               | <b>102</b> |
| 2.1. SITUACIÓN OVINA Y CAPRINA                                                               | <b>66</b> | 2.7.11 Intervalo de la rotación de los antihelmínticos                       | <b>103</b> |
| 2.2 SITUACIÓN BOVINA                                                                         | <b>72</b> | <b>2.8 FASES DEL DESARROLLO DE LA RESISTENCIA</b>                            | <b>105</b> |
| 2.3 SITUACIÓN EN EQUINOS                                                                     | <b>78</b> | 2.8.1 Fase de susceptibilidad individual                                     | <b>105</b> |
| 2.4 ORIGEN DE LA RESISTENCIA                                                                 | <b>80</b> | 2.8.2 Fase de desarrollo o de difusión de los parásitos resistentes          | <b>105</b> |
| 2.5 CLASES DE RESISTENCIA                                                                    | <b>82</b> | 2.8.3 Fase de emergencia                                                     | <b>106</b> |
| 2.5.1 Resistencia cruzada                                                                    | <b>82</b> | <b>2.9 MECANISMOS DE RESISTENCIA</b>                                         | <b>107</b> |
| 2.5.2 Resistencia paralela o colateral                                                       | <b>82</b> | 2.10 RESISTENCIA A LOS PRINCIPALES PRINCIPIOS ACTIVOS DE LOS ANTIHELMÍNTICOS | <b>109</b> |
| 2.5.3 Resistencia múltiple o cruzada inespecífica                                            | <b>82</b> | 2.10.1 Resistencia a imidazotiazoles y tetrahidropirimidinas                 | <b>109</b> |
| 2.6 ASPECTOS GENÉTICOS EN EL DESARROLLO DE LA RESISTENCIA                                    | <b>84</b> | 2.10.2 Resistencia a las lactonas macrocíclicas                              | <b>110</b> |
| 2.6.1 Factores que influyen en la presión de selección                                       | <b>86</b> | 2.10.3 Resistencia a los benzimidazoles                                      | <b>113</b> |
| 2.6.2 Manejo de la presión de selección                                                      | <b>87</b> | 2.11 REVERSIÓN DE LA RESISTENCIA                                             | <b>115</b> |
| 2.7. FACTORES QUE CONTRIBUYEN AL DESARROLLO Y EXTENSIÓN DE LA RESISTENCIA                    | <b>88</b> | 2.12 IMPLICACIONES DE LA RESISTENCIA ANTIHELMÍNTICA                          | <b>116</b> |
| 2.7.1 Potencial biótico o reproductivo de los parásitos                                      | <b>89</b> | 2.13 CONTROL DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIHELMÍNTICOS                         | <b>118</b> |
| 2.7.2 Característica genética de los parásitos                                               | <b>90</b> | 2.13.1 Consideraciones epidemiológicas                                       | <b>119</b> |
| 2.7.3 Tamaño de la población en refugio en la época de los tratamientos                      | <b>90</b> | 2.13.2 Consideraciones farmacológicas                                        | <b>120</b> |
| 2.7.4 Intensidad o frecuencia de los tratamientos                                            | <b>96</b> | 2.13.3 Disminución de la frecuencia de los tratamientos                      | <b>121</b> |
| 2.7.5 Introducción de cepas de parásitos resistentes                                         | <b>97</b> | 2.13.4 Pastoreo mixto y/o alterno bovino-ovino                               | <b>121</b> |

|                                                                                                                |            |                                                                                                                           |            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 2.13.5 Combinaciones de antihelmínticos con similares espectros de actividad y diferentes mecanismos de acción | <b>122</b> | 3. EL PROBLEMA DE LOS RESIDUOS QUÍMICOS EN ALIMENTOS DE ORIGEN ANIMAL: DESAFÍOS PARA LA INOCUIDAD ALIMENTARIA EN COLOMBIA | <b>145</b> |
| 2.13.6 Uso de animales resistentes                                                                             | <b>122</b> | 3.1 RESIDUOS QUÍMICOS Y SALUD PÚBLICA                                                                                     | <b>146</b> |
| 2.13.7 Uso de vacunas contra los nematodos de mayor importancia veterinaria                                    | <b>124</b> | 3.2 RESIDUOS QUÍMICOS Y PRODUCCIÓN ANIMAL                                                                                 | <b>147</b> |
| 2.13.8 Rotaciones prolongadas de los antihelmínticos                                                           | <b>124</b> | 3.3 IMPACTO DE LOS RESIDUOS QUÍMICOS                                                                                      | <b>149</b> |
| 2.13.9 Dilución de las poblaciones de parásitos resistentes                                                    | <b>125</b> | 3.3.1 La salud pública                                                                                                    | <b>150</b> |
| 2.13.10 Control biológico                                                                                      | <b>125</b> | 3.3.2 El comercio internacional                                                                                           | <b>150</b> |
| 2.13.11 Uso del sistema Famacha                                                                                | <b>126</b> | 3.3.3 Tecnología de procesamiento de subproductos                                                                         | <b>151</b> |
| 2.13.12 Mejora nutricional                                                                                     | <b>127</b> | 3.4 PRESENCIA DE RESIDUOS QUÍMICOS EN LOS ALIMENTOS DE ORIGEN PECUARIO                                                    | <b>152</b> |
| 2.13.13 Suplemento de elementos menores en la dieta                                                            | <b>127</b> | 3.4.1 Antimicrobianos                                                                                                     | <b>152</b> |
| 2.14 DIAGNÓSTICO DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIHELMÍNTICOS                                                       | <b>128</b> | 3.4.2 Antiparasitarios                                                                                                    | <b>154</b> |
| 2.14.1 Diagnóstico incorrecto y uso inadecuado de antihelmínticos                                              | <b>128</b> | 3.4.3 Plaguicidas                                                                                                         | <b>157</b> |
| 2.14.2 Subdosificaciones                                                                                       | <b>129</b> | 3.4.4 Micotoxinas                                                                                                         | <b>157</b> |
| 2.14.3 Farmacocinética de los antihelmínticos                                                                  | <b>129</b> | 3.5 ORGANISMOS REGULADORES Y ASPECTOS LEGALES DEL CONTROL DE RESIDUOS                                                     | <b>159</b> |
| 2.15 METODOLOGÍAS PARA LA DETECCIÓN DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIHELMÍNTICOS                                    | <b>130</b> | 3.6 SITUACIÓN COLOMBIANA                                                                                                  | <b>164</b> |
| 2.15.1 Encuestas                                                                                               | <b>130</b> | 3.7 CONCLUSIONES                                                                                                          | <b>167</b> |
| 2.15.2 Prevalencia                                                                                             | <b>131</b> | 4. LOS ANTIHELMÍNTICOS COMO ALTERNATIVA QUÍMICA PARA EL CONTROL DE LOS NEMATODOS GASTROINTESTINALES EN RUMIANTES          | <b>169</b> |
| 2.15.3 Diagnóstico particular                                                                                  | <b>131</b> | 4.1. MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS ANTIHELMÍNTICOS                                                                          | <b>171</b> |
| 2.16 RECOMENDACIONES PARA EL MEJOR USO DE LOS ANTIHELMÍNTICOS                                                  | <b>142</b> | 4.1.1 Imidazotiazoles y tetrahidropirimidinas                                                                             | <b>175</b> |
| 2.17 CONCLUSIONES                                                                                              | <b>143</b> | 4.1.2 Benzimidazoles                                                                                                      | <b>176</b> |
| 2.18 RECOMENDACIONES                                                                                           | <b>144</b> | 4.1.3 Salicilanilidas                                                                                                     | <b>180</b> |
|                                                                                                                |            | 4.1.4 Lactonas macrocíclicas                                                                                              | <b>180</b> |

|                                                                                                                                |            |                                                                                                                         |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 4.2 IMPORTANCIA DE LA PROLONGACIÓN DE LA VIDA ÚTIL DE LOS ANTIHELMÍNTICOS                                                      | <b>184</b> | 5.5. INDICADORES QUE PERMITEN EL MANTENIMIENTO DEL REFUGIO                                                              | <b>217</b> |
| 4.3 EL DESARROLLO DE NUEVOS ANTIHELMÍNTICOS                                                                                    | <b>191</b> | 5.5.1 Indicadores patofisiológicos o marcadores para el tratamiento selectivo dirigido (TST)                            | <b>217</b> |
| 4.4 ASPECTOS A TENER EN CUENTA AL USAR ANTIHELMÍNTICOS                                                                         | <b>193</b> | 5.5.2 Indicadores productivos o de desempeño                                                                            | <b>222</b> |
| 4.5 CARACTERÍSTICAS DESEABLES DE LOS ANTIHELMÍNTICOS                                                                           | <b>194</b> | 5.5.3 Indicadores parasitológicos                                                                                       | <b>223</b> |
| 4.6 IMPACTO DE LOS ANTIHELMÍNTICOS EN LAS PASTURAS Y EL MEDIO AMBIENTE                                                         | <b>195</b> | 5.6 FACTORES QUE INFLUENCIAN LA ADOPCIÓN DE ESTRATEGIAS BASADAS EN REFUGIO                                              | <b>224</b> |
| 4.7 CONCLUSIONES                                                                                                               | <b>200</b> | 5.7 EFECTOS ADVERSOS POR NO DESPARASITAR A TODOS ANIMALES                                                               | <b>225</b> |
| <b>5. ESTRATEGIAS BASADAS EN REFUGIO PARA EL CONTROL SOSTENIBLE DE NEMATODOS GASTROINTESTINALES EN RUMIANTES</b>               | <b>201</b> | 5.8 PRACTICIDAD DE LA IMPLEMENTACIÓN DE LAS NUEVAS ESTRATEGIAS                                                          | <b>225</b> |
| 5.1 EL CONCEPTO DE REFUGIO EN EL CONTROL SOSTENIBLE DE PARÁSITOS Y EL DESARROLLO DE LA RESISTENCIA ANTIHELMÍNTICA EN RUMIANTES | <b>202</b> | 5.9 COMPLEJIDAD DE LAS NUEVAS ESTRATEGIAS                                                                               | <b>228</b> |
| 5.2 ORÍGENES DEL REFUGIO                                                                                                       | <b>206</b> | <b>6. TANINOS CONDENSADOS: UNA ALTERNATIVA AL CONTROL CONVENCIONAL DE LOS NEMATODOS GASTROINTESTINALES EN RUMIANTES</b> | <b>229</b> |
| 5.2.1 Pasturas                                                                                                                 | <b>206</b> | 6.1 COMPUESTOS ANTIHELMÍNTICOS EN LAS PLANTAS                                                                           | <b>232</b> |
| 5.2.2 Animales no desparasitados                                                                                               | <b>207</b> | 6.1.1 Metabolitos secundarios                                                                                           | <b>233</b> |
| 5.2.3 Larvas histotróficas                                                                                                     | <b>207</b> | 6.1.2 Etnoveterinaria                                                                                                   | <b>233</b> |
| 5.3 FACTORES QUE PUEDEN AFECTAR EL REFUGIO                                                                                     | <b>208</b> | 6.1.3 Etnobotánica                                                                                                      | <b>234</b> |
| 5.3.1 Factores relacionados con el parásito                                                                                    | <b>208</b> | 6.1.4 Herbolaria                                                                                                        | <b>234</b> |
| 5.3.2 Factores relacionados con el hospedero                                                                                   | <b>209</b> | 6.1.5 Nutracéutico                                                                                                      | <b>234</b> |
| 5.3.3 Factores relacionados con el ambiente                                                                                    | <b>210</b> | 6.2 ¿QUÉ SON LOS TANINOS?                                                                                               | <b>238</b> |
| 5.4 APLICACIÓN DEL CONCEPTO DE REFUGIO PARA EL CONTROL SOSTENIBLE DE LOS NEMATODOS GASTROINTESTINALES                          | <b>212</b> | 6.3 ESTRUCTURA QUÍMICA DE LOS TANINOS                                                                                   | <b>243</b> |
| 5.4.1 Dilución de la población de parásitos resistentes                                                                        | <b>214</b> | 6.4. PROPIEDADES BIOLÓGICAS DE LOS TANINOS CONDENSADOS                                                                  | <b>244</b> |
| 5.4.2 Tratamientos dirigidos                                                                                                   | <b>214</b> | 6.4.1 Efectos negativos                                                                                                 | <b>244</b> |
| 5.4.3 Tratamientos selectivos dirigidos                                                                                        | <b>215</b> | 6.4.2 Efectos positivos                                                                                                 | <b>246</b> |
|                                                                                                                                |            | 6.4.3 Nutracéuticos                                                                                                     | <b>246</b> |

|                                                                                                                            |            |                                                                                                                                                                                      |            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 6.4.4 Antioxidantes                                                                                                        | <b>246</b> | 7.11.4 Preparación de agar-agua                                                                                                                                                      | <b>286</b> |
| 6.4.5 Antisépticos                                                                                                         | <b>247</b> | 7.11.5 Lavado de larvas de nematodos gastrointestinales en solución de sacarosa                                                                                                      | <b>287</b> |
| 6.4.6 Preventivos de enfermedades cardiovasculares                                                                         | <b>247</b> | 7.11.6 Recuento de larvas L3 de nematodos gastrointestinales                                                                                                                         | <b>289</b> |
| 6.5 EFECTOS DE LOS TANINOS CONDENSADOS SOBRE LA SALUD ANIMAL                                                               | <b>248</b> | 7.11.7 Evaluación de la capacidad nematófaga <i>in vitro</i>                                                                                                                         | <b>289</b> |
| 6.6 CONCLUSIONES                                                                                                           | <b>254</b> | 7.11.8 Evaluación de la capacidad nematófaga <i>in vivo</i>                                                                                                                          | <b>291</b> |
| <b>7. EL USO DE HONGOS NEMATÓFAGOS COMO ALTERNATIVA NO QUÍMICA DE CONTROL DE NEMATODOS GASTROINTESTINALES DE RUMIANTES</b> | <b>255</b> | 7.12 CONCLUSIONES                                                                                                                                                                    | <b>292</b> |
| 7.1 CONTROL BIOLÓGICO                                                                                                      | <b>257</b> | <b>8. ESTRATEGIAS PARA EL CONTROL SOSTENIBLE DE LOS NEMATODOS GASTROINTESTINALES EN RUMIANTES</b>                                                                                    | <b>293</b> |
| 7.2 HONGOS NEMATÓFAGOS                                                                                                     | <b>259</b> | 8.1 LA INSOSTENIBILIDAD DE LA DEPENDENCIA DEL USO DE ANTIPARASITARIOS QUÍMICOS EN LOS SISTEMAS DE PRODUCCIÓN BOVINA                                                                  | <b>294</b> |
| 7.3 HONGOS PREDADORES                                                                                                      | <b>264</b> | 8.2 LA EPIDEMIOLOGÍA COMO BASE PARA EL CONTROL ADECUADO DE LOS NEMATODOS GASTROINTESTINALES DE RUMIANTES                                                                             | <b>296</b> |
| 7.3.1 Estructuras de infección o de captura de los hongos nematófagos predadores                                           | <b>266</b> | 8.3. PAUTAS PARA DISEÑAR ESTRATEGIAS DE CONTROL SOSTENIBLE                                                                                                                           | <b>299</b> |
| 7.4 HONGOS ENDOPARÁSITOS                                                                                                   | <b>270</b> | 8.4. FACTORES QUE INFLUYEN EN EL NÚMERO DE PARÁSITOS EN REFUGIO                                                                                                                      | <b>301</b> |
| 7.5 HONGOS PRODUCTORES DE TOXINAS                                                                                          | <b>271</b> | 8.5 CONCLUSIONES                                                                                                                                                                     | <b>303</b> |
| 7.6 HONGOS PARÁSITOS DE HUEVOS                                                                                             | <b>271</b> | <b>SEGUNDA PARTE</b>                                                                                                                                                                 | <b>304</b> |
| 7.7 INTERACCIÓN HONGO-NEMATODO                                                                                             | <b>272</b> | <b>9. AISLAMIENTO Y USO DE HONGOS NEMATÓFAGOS PARA EL CONTROL BIOLÓGICO DE NEMATODOS GASTROINTESTINALES DE BOVINOS EN EL SISTEMA DE PRODUCCIÓN DE LECHE DE CUNDINAMARCA Y BOYACÁ</b> | <b>305</b> |
| 7.8 FACTORES AMBIENTALES QUE AFECTAN EL CRECIMIENTO DE LOS HONGOS Y SU MORFOGÉNESIS                                        | <b>279</b> | <b>10. IMPORTANCIA DEL BIENESTAR ANIMAL PARA EL DESEMPEÑO ÓPTIMO DE LOS RUMIANTES</b>                                                                                                | <b>315</b> |
| 7.9 IMPACTO AMBIENTAL DEL USO DE HONGOS NEMATÓFAGOS                                                                        | <b>280</b> | 10.1 EVOLUCIÓN MUNDIAL DEL CONCEPTO DE BIENESTAR ANIMAL                                                                                                                              | <b>317</b> |
| 7.10 FORMAS DE ADMINISTRACIÓN DE LOS HONGOS NEMATÓFAGOS                                                                    | <b>281</b> | 10.2 BIENESTAR ANIMAL EN LOS SISTEMAS DE PRODUCCIÓN DE GANADO LECHERO                                                                                                                | <b>320</b> |
| 7.11 PROTOCOLO PARA EL CULTIVO Y PRODUCCIÓN DE HONGOS NEMATÓFAGOS EN LABORATORIO                                           | <b>282</b> | 10.2.1 Valoración de las necesidades del ganado lechero                                                                                                                              | <b>320</b> |
| 7.11.1 Toma de muestras de suelo                                                                                           | <b>282</b> | 10.2.2 Necesidades fisiológicas                                                                                                                                                      | <b>321</b> |
| 7.11.2 Identificación de los hongos nematófagos                                                                            | <b>284</b> |                                                                                                                                                                                      |            |
| 7.11.3 Producción de hongos nematófagos                                                                                    | <b>285</b> |                                                                                                                                                                                      |            |

## LISTA DE TABLAS

|                                                                      |            |
|----------------------------------------------------------------------|------------|
| 10.2.3 Necesidades de seguridad                                      | <b>322</b> |
| 10.2.4 Factor humano                                                 | <b>324</b> |
| 10.2.5 Necesidades en cuanto al comportamiento                       | <b>326</b> |
| 10.3 VALORACIÓN DEL BIENESTAR ANIMAL EN FINCA                        | <b>329</b> |
| 10.3.1 Libres de hambre y sed                                        | <b>331</b> |
| 10.3.2 Libres de incomodidad y malestar                              | <b>333</b> |
| 10.3.3 Libres de lesiones y enfermedades                             | <b>336</b> |
| 10.3.4 Libres para expresar comportamientos normales para la especie | <b>343</b> |
| 10.3.5 Libres de estrés y miedo                                      | <b>346</b> |
| REFERENCIAS                                                          | <b>347</b> |

|                 |                                                                                                                                           |            |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>tabla 1</b>  | Opciones tecnológicas disponibles para el control de los nematodos gastrointestinales de bovinos                                          | <b>63</b>  |
| <b>tabla 2</b>  | Reportes de resistencia antihelmíntica en predios de ovinos en el continente americano                                                    | <b>70</b>  |
| <b>tabla 3</b>  | Reportes de resistencia antihelmíntica en nematodos gastrointestinales de bovinos                                                         | <b>73</b>  |
| <b>tabla 4</b>  | Promedio de huevos por gramo de heces y porcentaje de reducción del conteo de huevos fecales en bovinos tratados con Ivomec® 1%           | <b>75</b>  |
| <b>tabla 5</b>  | Promedio de huevos por gramo de heces y porcentaje de reducción del conteo de huevos fecales en bovinos tratados con Bovex® 25%           | <b>76</b>  |
| <b>tabla 6</b>  | Promedio de huevos por gramo de heces y porcentaje de reducción del conteo de huevos fecales en bovinos tratados con Ripercol® 18,8%      | <b>77</b>  |
| <b>tabla 7</b>  | Resistencia antihelmíntica en ciatostominas y <i>P. equorum</i> de equinos                                                                | <b>79</b>  |
| <b>tabla 8</b>  | Mecanismos involucrados en la resistencia a los antihelmínticos                                                                           | <b>108</b> |
| <b>tabla 9</b>  | Pruebas <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> usadas en la detección de resistencia antihelmíntica                                             | <b>132</b> |
| <b>tabla 10</b> | Límite máximo de residuos permitido en leche y tiempos de retiro recomendables para productos antihelmínticos comercializados en Colombia | <b>163</b> |
| <b>tabla 11</b> | Principales características estructurales del tegumento (cestodos y trematodos) y la cutícula (nematodos)                                 | <b>172</b> |
| <b>tabla 12</b> | Grupos de antihelmínticos y preparados disponibles comercialmente                                                                         | <b>173</b> |
| <b>tabla 13</b> | Antihelmínticos de amplio y corto espectro para el control de nematodos en rumiantes                                                      | <b>174</b> |
| <b>tabla 14</b> | Clasificación farmacológica de los benzimidazoles                                                                                         | <b>177</b> |
| <b>tabla 15</b> | Sitios de unión de los antihelmínticos                                                                                                    | <b>182</b> |
| <b>tabla 16</b> | Transportadores ABC asociados a mecanismos de resistencia en helmintos                                                                    | <b>185</b> |
| <b>tabla 17</b> | Enzimas antioxidantes asociadas a resistencia a medicamentos en parásitos                                                                 | <b>187</b> |

## LISTA DE FIGURAS

|                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |            |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>tabla 18</b> | Influencia de los moduladores de resistencia a múltiples medicamentos sobre la disposición de las lactonas macrocíclicas <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i>                                                                                                                                                                                         | <b>189</b> |
| <b>tabla 19</b> | Evaluación farmacocinética de las interacciones fármaco-fármaco que ocurren después de la administración de albendazol (ABZ), ivermectina (IVM), levamisol (LVZ) y triclabendazol (TCBZ), administrados solos o en preparaciones combinadas a ovejas. Comparación del impacto de diferentes rutas de administración sobre la exposición sistémica | <b>190</b> |
| <b>tabla 20</b> | Duración (días) de los efectos letales, subletales y atrayentes de avermectinas y moxidectina sobre el estiércol de ovinos y bovinos                                                                                                                                                                                                              | <b>199</b> |
| <b>tabla 21</b> | Estrategias basadas en medicamentos, manejo y tecnología para el control de la resistencia antihelmíntica: nombre de técnica, requerimientos y nivel de aceptación                                                                                                                                                                                | <b>205</b> |
| <b>tabla 22</b> | Efectos de plantas bioactivas sobre los sistemas o funciones biológicas que tienen consecuencias sobre la salud y el bienestar de los animales                                                                                                                                                                                                    | <b>236</b> |
| <b>tabla 23</b> | Clasificación de las especies forrajeras de clima templado según la concentración de taninos en su composición                                                                                                                                                                                                                                    | <b>239</b> |
| <b>tabla 24</b> | Fenoles totales y cantidad de taninos en leguminosas forrajeras tropicales (g/kg MS)                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>239</b> |
| <b>tabla 25</b> | Fenoles totales y contenido de taninos en tréboles tropicales (g/kg MS)                                                                                                                                                                                                                                                                           | <b>240</b> |
| <b>tabla 26</b> | Factores antinutricionales en forrajes y leguminosas en la alimentación del ganado                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>245</b> |
| <b>tabla 27</b> | Efecto del pastoreo en forrajes que contienen taninos condensados sobre el crecimiento y estado parasitario de corderos desparasitados y no desparasitados                                                                                                                                                                                        | <b>253</b> |
| <b>tabla 28</b> | Clasificación de los hongos según su capacidad de formar trampas espontáneamente o no espontáneamente y otras características asociadas a estos hongos                                                                                                                                                                                            | <b>265</b> |
| <b>tabla 29</b> | Estructuras de infección típicas de algunos hongos nematófagos                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>267</b> |
| <b>tabla 30</b> | Caracterización bioquímica de proteasas tipo serina, aisladas de hongos nematófagos                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>278</b> |
| <b>tabla 31</b> | Aislamientos de hongos nematófagos identificados morfológicamente                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>309</b> |
| <b>tabla 32</b> | Comparación de secuencia de datos Genbank de cinco aislamientos de hongos nematófagos colombianos                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>312</b> |
| <b>tabla 33</b> | Promedio de larvas L3 de nematodos gastrointestinales durante el período de estudio                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>314</b> |

|                  |                                                                                                                                                                                                      |            |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>figura 1</b>  | Estructuras morfológicas de un nematodo                                                                                                                                                              | <b>30</b>  |
| <b>figura 2</b>  | Larva L3 de un nematodo gastrointestinal de bovino                                                                                                                                                   | <b>34</b>  |
| <b>figura 3</b>  | Hipobiosis de los nematodos gastrointestinales                                                                                                                                                       | <b>38</b>  |
| <b>figura 4</b>  | Factores que favorecen la hipobiosis de los nematodos gastrointestinales                                                                                                                             | <b>39</b>  |
| <b>figura 5</b>  | Factores que favorecen la reactivación de las larvas hipobióticas de los nematodos gastrointestinales                                                                                                | <b>40</b>  |
| <b>figura 6</b>  | Implicaciones parasitológicas y biológicas de los nematodos gastrointestinales                                                                                                                       | <b>41</b>  |
| <b>figura 7</b>  | Factores que favorecen la infección de los bovinos por nematodos gastrointestinales en las praderas                                                                                                  | <b>44</b>  |
| <b>figura 8</b>  | Cronología del desarrollo de la resistencia a los antihelmínticos                                                                                                                                    | <b>66</b>  |
| <b>figura 9</b>  | Larva L3 de un nematodo gastrointestinal de bovino                                                                                                                                                   | <b>86</b>  |
| <b>figura 10</b> | Durante el pastoreo las larvas infectivas L3 son ingeridas por los bovinos                                                                                                                           | <b>92</b>  |
| <b>figura 11</b> | Descansos prolongados de praderas ocasionan la muerte de las larvas L3                                                                                                                               | <b>95</b>  |
| <b>figura 12</b> | Representación esquemática de los mecanismos celulares cuyo incremento (+), reducción (-) o modificación de actividad resultan en el desarrollo de resistencia (R) a un principio activo determinado | <b>107</b> |
| <b>figura 13</b> | Representación esquemática del modelo de receptor nicotínico sobre el que actúan levamisol/morantel-pirantel, y posibles mecanismos involucrados en el desarrollo de resistencia (R)                 | <b>109</b> |
| <b>figura 14</b> | Representación esquemática del mecanismo de acción propuesto para los fármacos endectocidas en nematodos                                                                                             | <b>111</b> |

|                  |                                                                                                                                                |            |                  |                                                                                                                                                                |            |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>figura 15</b> | Riesgo de residuos químicos en alimentos de origen animal por uso indiscriminado de fármacos veterinarios para el control de parásitos         | <b>147</b> | <b>figura 30</b> | Tarjeta del sistema Famacha para medir el grado de anemia en ovinos                                                                                            | <b>218</b> |
| <b>figura 16</b> | Riesgos de residuos químicos en alimentos como la leche por uso de desinfectantes y detergentes                                                | <b>152</b> | <b>figura 31</b> | Recuento de hpg como indicador parasitológico de ayuda en los tratamientos selectivos                                                                          | <b>223</b> |
| <b>figura 17</b> | Importancia de la capacitación a productores sobre buenas prácticas de manejo de medicamentos veterinarios                                     | <b>160</b> | <b>figura 32</b> | Indicadores de infección por nematodos gastrointestinales en ovinos y algunos bovinos                                                                          | <b>226</b> |
| <b>figura 18</b> | Importancia de la información a productores sobre riesgos en la salud pública por presencia de residuos químicos en alimentos de origen animal | <b>162</b> | <b>figura 33</b> | Adecuadas estrategias de transferencia como soporte a la masificación de las tecnologías disponibles entre productores para el control sostenible de parásitos | <b>227</b> |
| <b>figura 19</b> | Barreras que atraviesa un antihelmíntico para alcanzar el sitio específico de acción                                                           | <b>171</b> | <b>figura 34</b> | Los sistemas de soporte de decisiones para el control sostenible de parásitos como herramienta importante para asistentes técnicos                             | <b>227</b> |
| <b>figura 20</b> | Esquema del mecanismo de acción para los fármacos endectocidas en nematodos                                                                    | <b>183</b> | <b>figura 35</b> | Efectos propuestos de los taninos condensados sobre bacterias ruminales y proteínas de plantas y sus interacciones                                             | <b>238</b> |
| <b>figura 21</b> | Papel de las glicoproteínas P (gp-P) en la disponibilidad de las lactonas macrocíclicas en el hospedero y el parásito                          | <b>186</b> | <b>figura 36</b> | Esquema de la función antioxidante de un tanino                                                                                                                | <b>247</b> |
| <b>figura 22</b> | Fármacos cuya frecuente aplicación disminuye parásitos en refugio generando resistencia parasitaria                                            | <b>204</b> | <b>figura 37</b> | Larvas L3 de nematodos gastrointestinales de bovinos atrapadas por redes adhesivas tridimensionales de <i>A. Musiformis</i> .                                  | <b>268</b> |
| <b>figura 23</b> | Condiciones climáticas como precipitación pluvial y temperatura afectan la población de parásitos en refugio                                   | <b>207</b> | <b>figura 38</b> | Larvas L3 de nematodos gastrointestinales de bovinos atrapadas mediante anillos simples o no constrictores                                                     | <b>268</b> |
| <b>figura 24</b> | Animales con menos requerimiento de tratamientos por su adecuada condición corporal                                                            | <b>209</b> | <b>figura 39</b> | Anillo constrictor. a) conformado por tres células; b) las tres células ensanchadas; c) células con su máximo tamaño y reducción de la luz del anillo          | <b>269</b> |
| <b>figura 25</b> | Animales con mayor requerimiento de tratamientos por su escaso desarrollo inmunitario                                                          | <b>209</b> | <b>figura 40</b> | Hifas, conidióforos y conidios de <i>A. oligospora</i>                                                                                                         | <b>284</b> |
| <b>figura 26</b> | Evolución de la resistencia antihelmíntica cuando se dosifican y trasladan los animales a pasturas seguras                                     | <b>211</b> | <b>figura 41</b> | Hifas, conidióforos y conidios de <i>A. musiformis</i>                                                                                                         | <b>284</b> |
| <b>figura 27</b> | Resistencia antihelmíntica y traslado a pastura segura sin tratamiento                                                                         | <b>211</b> | <b>figura 42</b> | Electroforesis en gel de agarosa con amplímeros 131 pb y 472 pb para la identificación con primers especie-específico y región ITS para <i>A. oligospora</i>   | <b>311</b> |
| <b>figura 28</b> | Resistencia antihelmíntica, dosificación y traslado a pastura contaminada                                                                      | <b>211</b> | <b>figura 43</b> | Nivel de contaminación de las praderas con larvas L3 de nematodos gastrointestinales por grupos                                                                | <b>313</b> |
| <b>figura 29</b> | Tarjeta empleada en el sistema Famacha para tratamientos selectivos en ovinos                                                                  | <b>218</b> |                  |                                                                                                                                                                |            |



## PRESENTACIÓN

La importancia del sector pecuario para el desarrollo de los países es manifiesta, dada la creciente demanda de proteínas de origen animal -como leche, carne y huevos, entre otros- para satisfacer las demandas de la población humana. Los requerimientos de los mercados en cuanto a la calidad de los alimentos, especialmente los de origen animal, presionan cada vez más para que se disminuya el uso de compuestos químicos para el tratamiento de agentes patógenos como los parásitos y se mejore el bienestar de las poblaciones animales utilizadas para estos fines. En este escenario, el incremento de alimentos alcanzado en la producción pecuaria, en virtud de los desarrollos tecnológicos, se ha asociado con el uso de numerosas herramientas productivas, entre las cuales el uso de fármacos veterinarios ha permitido el desarrollo de una producción intensiva que genera alimentos en cantidades muy superiores a las obtenidas en otras épocas, cuando estos recursos químicos no se usaban.

Si bien la utilización de estos insumos productivos es necesaria para una alta producción de alimentos de origen agropecuario, es importante tener siempre presente que el uso permanente de estos fármacos ha conducido, como contrapartida, a la generación de efectos indeseables, tanto en los ecosistemas como en la salud humana. Se impone, entonces, la necesidad de procurar un manejo responsable de estos recursos tecnológicos con los que cuentan los productores en la actualidad y, al mismo tiempo, desarrollar y aplicar alternativas al control convencional de los parásitos de bovinos, con el objeto de lograr sistemas de producción ganaderos sostenibles económica, social y ambientalmente.

Atendiendo ese imperativo, un grupo de investigadores de la Corporación Colombiana de Investigación Agropecuaria -Corpoica-, liderados por el investigador Dildo Márquez Lara, ha iniciado el desarrollo de una agenda de investigación en Colombia, encaminada a identificar enemigos naturales de los nematodos gastrointestinales de bovinos y ovinos con el propósito de emplearlos como alternativa de control biológico al control tradicional de los endoparásitos del ganado, en el marco del control integrado de parásitos (CIP).

En línea con el desarrollo de investigaciones que sirvan de soporte para la sostenibilidad de los sistemas de producción pecuarios, la Corporación Colombiana de Investigación Agropecuaria -Corpoica- pone a disposición de las personas relacionadas con la actividad agropecuaria de Colombia esta publicación, que recoge las reflexiones y resultados de investigación, soportadas con documentación nacional e internacional, del autor Dildo Márquez Lara, cuyo desempeño investigativo se ha focalizado en el área de la parasitología veterinaria mediante proyectos de investigación financiados fundamentalmente por Colciencias y el Ministerio de Agricultura y Desarrollo Rural de Colombia.

Nancy Barreto  
Coordinadora de Investigación del C.I. Tibaitatá  
Corpoica

## INTRODUCCIÓN

La creciente demanda de productos de origen animal por parte de los seres humanos ha conducido a que se intensifiquen cada vez más los sistemas de producción ganaderos, situación que ocasiona un rompimiento del equilibrio natural establecido entre los parásitos y los animales, y cuyo desbalance siempre está en favor de las poblaciones de parásitos y en desventaja para el animal hospedero. Una de las consecuencias de esta intensificación es el incremento de los niveles de infección en los animales y, por tanto, la aparición de enfermedades y la consecuente necesidad de usar medicamentos veterinarios para el tratamiento de las enfermedades y el control de los agentes causantes de estos disturbios. En este contexto, las infecciones de bovinos por nematodos gastrointestinales reducen la capacidad productiva de estos rumiantes, ocasionando pérdidas económicas en los sistemas de producción ganaderos. El desequilibrio parásito-animal condujo a la necesidad de desarrollar antiparasitarios químicos para mitigar los perjuicios que ocasionan los nematodos gastrointestinales en los bovinos.

A partir de entonces, la industria farmacéutica ha realizado investigaciones tendientes a descubrir nuevas moléculas químicas para controlar los parásitos del ganado bovino e incrementar, al mismo tiempo, la producción de alimentos en el sector primario, particularmente carne y leche, estimulada por las cada vez mayores demandas de alimentos en el mundo. Los desarrollos tecnológicos de las casas farmacéuticas han producido impactos significativos en estos sistemas de producción incrementando la eficiencia en la producción de alimentos con los beneficios sociales derivados de ello.

Los antihelmínticos químicos son la única estrategia que los ganaderos han empleado para controlar estos parásitos, la cual se ha facilitado por el alto grado de eficacia de estos antiparasitarios, su amplio espectro, sus bajos costos económicos y facilidad de administración. Sin embargo, el uso inapropiado de los antiparasitarios químicos en la ganadería bovina y ovina, particularmente en los sistemas de producción intensivos, ha facilitado el desarrollo de resistencia



en las poblaciones de nematodos parásitos del ganado a los productos químicos disponibles comercialmente en el mercado veterinario, el incremento de descargas de residuos químicos de estos compuestos en el medio ambiente y el riesgo de presencia de residuos en los alimentos (carne y leche, especialmente).

Esta contrapartida, derivada del mal uso de los antiparasitarios, ha hecho que este método de control esté en crisis en muchos países del mundo, considerándose que esta estrategia química no sea hoy una opción viable, especialmente por el problema de la resistencia parasitaria, sin desconocer otras desventajas que se derivan del uso indiscriminado de los antihelmínticos.

Este problema convierte en un imperativo, la necesidad de desarrollar alternativas no químicas al control convencional de los parásitos del ganado, y aplicar estrategias de control apropiadas que contribuyan, desde el escenario de la parasitología veterinaria, a la transformación de los sistemas de producción bovino no sostenibles en sistemas sostenibles y, por tanto, a la producción de alimentos inocuos en la producción primaria. En esta dirección, la investigación mundial se ha focalizado en el desarrollo de diferentes estrategias que, si bien no todas están disponibles para su uso y presentan niveles de investigación y desarrollo diferentes, su uso contribuirá al control sostenible de los nematodos gastrointestinales de bovinos. Entre las estrategias en desarrollo se destacan el uso de extractos vegetales (fitoterapia), hongos nematófagos (control biológico), vacunas, animales resistentes a los parásitos, y minerales como el cobre, entre otras.

El objetivo de esta obra es dar a conocer a la comunidad académica, a los profesionales asistentes técnicos del sector pecuario y a los investigadores del país en el área de la parasitología veterinaria, el estado de desarrollo, en el campo de la investigación parasitológica, de las diferentes estrategias que se sugieren en la actualidad para el control sostenible de los nematodos gastrointestinales en rumiantes. Se presentan también resultados de investigación llevados a

cabo en Colombia sobre la resistencia de los nematodos gastrointestinales de bovinos a los antihelmínticos químicos, sobre indicadores de bienestar animal en el sistema de producción bovino de lechería especializada en la sabana de Bogotá y, finalmente, resultados sobre el potencial nematófago de los hongos que hasta ahora se han identificado en Colombia.

Para cumplir con el propósito señalado, la obra se ha estructurado en dos partes. La primera consta de ocho capítulos que ofrecen una visión panorámica sobre la situación del parasitismo gastrointestinal de los rumiantes en Colombia y el mundo, abarcando temas sobre la epidemiología de estos endoparásitos, la problemática derivada de la dependencia a los compuestos químicos para el control de los parásitos, como la resistencia antihelmíntica, la presencia de residuos químicos en alimentos de origen animal, la contaminación ambiental por el vertimiento en las praderas de residuos químicos de los antiparasitarios empleados, así como las principales estrategias que se están desarrollando en el mundo para el control sostenible de los parásitos del ganado.

La segunda parte consta de dos capítulos. El capítulo 9 es un resumen ejecutivo del estudio "Aislamiento y uso de hongos nematófagos para el control biológico de nematodos gastrointestinales de bovinos de Cundinamarca y Boyacá", financiado por Colciencias, finalizado en diciembre de 2013, en el cual participaron los investigadores: Dildo Márquez Lara, Rocío Patiño Burbano, Fredy García Castro, Jaime Andrés Cubides Cárdenas, Diego Díaz Sabogal, Aldemar Zúñiga López, Karina Montero Acero y Yonattan Gómez Sánchez (QEPD). En el capítulo 10 se presentan los resultados del primer estudio llevado a cabo en Colombia sobre indicadores de bienestar animal en el sistema de producción de lechería especializada de la Sabana de Bogotá, bajo la dirección del investigador Fredy E. García Castro, quien aparece en esta publicación como autor invitado.

## 1. EPIDEMIOLOGÍA Y CONTROL DE LOS NEMATODOS GASTROINTESTINALES DE RUMIANTES

En los sistemas de producción de bovinos, los nematodos gastrointestinales de los rumiantes constituyen un factor limitante para el desarrollo de la empresa ganadera, debido a la acción injuriante de estos endoparásitos en los animales, lo cual se traduce en pérdidas económicas para los productores.

Los perjuicios ocasionados por el parasitismo gastrointestinal deben ser contrarrestados mediante el empleo de estrategias que minimicen el contacto de los parásitos con el hospedero y reduzcan, por tanto, los riesgos de infección parasitaria. Entre las estrategias de control disponibles están los compuestos antihelmínticos, introducidos en el mercado veterinario desde 1950, año en el que apareció el tiabendazol, primer compuesto químico que se emplea para el control de estos nematodos parásitos (Besier, 2008; Nari, 2011; Hoste y Torres-Acosta, 2011).

A partir de entonces, la industria farmacéutica ha realizado investigaciones tendientes a descubrir nuevas moléculas químicas para el control de los parásitos del ganado bovino e incrementar la producción de alimentos en el sector primario,

particularmente carne y leche, estimulada por las mayores demandas de alimentos en el mundo y por el influjo de la Revolución verde. A su vez, los desarrollos tecnológicos de las casas farmacéuticas produjeron impactos significativos en estos sistemas de producción, incrementando la eficiencia en la producción de alimentos con los beneficios sociales derivados de ello.



### PRIMERA PARTE



Sin embargo, el uso de antiparasitarios químicos en la ganadería, particularmente en los sistemas de producción intensiva, ha incrementado la descarga de residuos químicos de estos compuestos en el medio ambiente, el riesgo de presencia de residuos en los alimentos (carne y leche, especialmente) y ha desarrollado resistencia en las poblaciones de los nematodos parásitos del ganado a los compuestos químicos disponibles comercialmente en el mercado veterinario en la actualidad.

El objetivo de este capítulo es presentar el estado actual del conocimiento de la epidemiología de los nematodos gastrointestinales de los rumiantes y las principales estrategias de control de parásitos propuestas en la actualidad, especialmente las no químicas, las más sostenibles, con la pretensión de que se conviertan en guías, en soporte para contribuir al desarrollo de sistemas de producción sostenibles, desde el escenario de la parasitología veterinaria.

## 1.1 EFECTO DE LA DOMESTICACIÓN DE LOS BOVINOS E IMPACTO DE LOS NEMATODOS GASTROINTESTINALES

En un sistema de producción bovino balanceado ecológicamente, la relación que establecen las poblaciones de parásitos y los animales hospederos es una relación de equilibrio, en la cual los animales controlan estas poblaciones parasitarias en virtud del desencadenamiento de una gama de interacciones entre diferentes factores de los animales y de los parásitos. Sin embargo, la domesticación de que son objeto los animales hace que se rompa esa situación de equilibrio natural, inclinando la balanza en favor de los parásitos y, lógicamente, en perjuicio de los animales, desbalance que se traduce en la disminución de la capacidad productiva de los bovinos (Waller, 2005).

La domesticación produjo las siguientes modificaciones dentro del sistema (Waller, 2005).



### 1.1.1 Aumento de la susceptibilidad animal

En los sistemas de producción bovina se incrementó la proporción de animales susceptibles especialmente animales lactantes y los recién destetados. Esta modificación se deriva de la necesidad de mantener más animales por área para producir más carne y/o leche, con lo cual el número de vacas lactantes y sus crías se incrementa, constituyendo estos dos grupos de bovinos los más susceptibles a las infecciones por parasitismo al interior del sistema.



### 1.1.2 Incremento de la densidad poblacional bovina en el sistema

El efecto de esta transformación radica en que a mayor densidad animal por unidad de área, mayores serán los requerimientos alimenticios para satisfacer las necesidades nutricionales de los bovinos, lo cual muchas veces se soluciona mejorando las pasturas (manejo y fertilización). Sin embargo, no siempre esto se logra, por lo cual el riesgo de parasitismo se incrementa en los animales.

### 1.1.3. Incremento de las demandas de productividad del sistema por parte de los productores



Adicional a la presión de incrementar la tasa reproductiva de los bovinos, los productores presionan por incrementar la productividad de los animales, situación que muchas veces ocasiona alteraciones metabólicas en los animales por el desafío parasitario.



### 1.1.4 Restricción del desplazamiento de los bovinos

El incremento de la densidad animal generó una restricción en su desplazamiento, lo cual condujo a un sistema de manejo sedentario que incrementa el riesgo de exposición de los animales a infecciones por el consumo de pasturas contaminadas. Se sabe que los factores ambientales temperatura y humedad son elementos determinantes en la velocidad y en el éxito del paso de

los huevos de nematodos gastrointestinales a larvas infectivas, y en el caso de las regiones húmedas del trópico y subtrópico en las cuales estos factores ambientales son invariablemente altos, la autoinfección, es decir, animales que son infectados por parásitos provenientes de su propia contaminación, ocurre rápidamente.

## 1.2 NEMATODOS GASTROINTESTINALES DE BOVINOS

En este contexto de domesticación bovina, los nematodos gastrointestinales son parásitos que ocasionan infecciones producidas por una variedad de parásitos que afectan negativamente la capacidad productiva de los bovinos. Los perjuicios que los nematodos gastrointestinales ocasionan a estos rumiantes dependen de la especie de parásitos y del grado de infección, lo que, a su vez, depende de diversos factores como las condiciones climáticas, el suelo, la vegetación, el sistema de producción, el manejo de las fincas, la raza, la edad del animal y el tipo de pastura. Generalmente, los parásitos gastrointestinales del ganado y los daños que causan pasan desapercibidos para los productores, ocasionando efectos subclínicos, debido al carácter endémico de estas infecciones (Molento *et al.*, 2011). Sin embargo, los nematodos gastrointestinales actúan de manera insidiosa,



minando la capacidad productiva de los animales, lo cual se nota en la escasa ganancia de peso y el decremento de la fertilidad, generando de esta manera innumerables pérdidas en los sistemas de producción ganaderos.

Cuando los animales se tornan clínicamente enfermos, las consecuencias de estas enfermedades parasitarias

varían desde disturbios menores hasta la muerte, en especial en los jóvenes. Las variaciones en la intensidad del parasitismo pueden deberse a factores genéticos, geográficos o inherentes a un determinado sistema de producción. Las diferencias genéticas entre razas y entre individuos de una misma raza pueden hacer variar significativamente el efecto que los parásitos ocasionan en los animales, lo que hace más importante el manejo que se les dé. Así mismo, se han demostrado diferencias locales y regionales, asociadas a la carga parasitaria de los bovinos.

ambientales favorables para el desarrollo de los nematodos gastrointestinales durante todo el año. Es normal que todo bovino que se encuentre en pastoreo albergue una o más especies de parásitos; sin embargo, esto no significa que el parasitismo sea siempre sinónimo de enfermedad, pues de acuerdo con las condiciones de manejo, el buen estado nutricional y desarrollo inmunológico de los hospederos, estos logran mantener bajos niveles poblacionales de los parásitos. Las condiciones climáticas del trópico en las cuales el territorio colombiano se encuentra, favorecen la presencia e incidencia de los nematodos gastrointestinales potencializando su efecto sobre la salud animal y disminuyendo la producción zootécnica.

**Cuando las infecciones por endoparásitos son agudas, como ocurre en ganaderías intensivas (lecherías), pueden ocasionar la muerte de los animales; mientras que en explotaciones de bovinos de carne el parasitismo se manifiesta, por lo general, mermando el crecimiento y desarrollo de los bovinos jóvenes y disminuyendo la capacidad productiva de los bovinos.**

Los nematodos gastrointestinales de bovinos tienen, en general, cinco estadios en su ciclo de vida: los tres primeros -L1, L2 y L3- son de vida libre, es decir, tienen la capacidad de vivir fuera del hospedero, siendo el tercer estadio (L3) la fase infectiva; los estadios cuarto y quinto (L4 y L5) cumplen su ciclo de vida dentro del hospedero y son morfológicamente diferentes (O'Connor *et al.*, 2006). La estructura morfológica de las larvas infectantes de los parásitos gastrointestinales de los rumiantes consta de cavidad bucal, esófago que abarca un tercio de la longitud del cuerpo, células intestinales bien delimitadas cuyo número depende de la especie, y una cutícula que la recubre y le permite sobrevivir en el medio ambiente. Es importante

Por los problemas económicos que desencadenan, los parásitos gastrointestinales de bovinos de mayor importancia pertenecen a la familia Trichostrongylidae, dentro de la cual se encuentran los nematodos *Haemonchus placei*, *Cooperia punctata*, *C. pectinata*, *C. oncophora*, *Oesophagotomum radiatum* y *Toxocara vitulorum*. En animales jóvenes, los nematodos de importancia son *Strongyloides papillosus* y *T. vitulorum*. La región tropical ofrece condiciones



diferenciar la longitud de la cola de la vaina y la de la cola de la larva. Los nematodos de vida libre son vermes que carecen de segmentación; presentan generalmente forma cilíndrica con los extremos aguzados. El tamaño es muy variable, muchos no superan el milímetro y otros pueden medir

más de un metro de longitud. El cuerpo está cubierto por una cutícula que puede ser anillada, lisa o con estriaciones longitudinales. La mayoría presenta dimorfismo sexual: los machos, frecuentemente, son de menor tamaño que las hembras (**figura 1**).

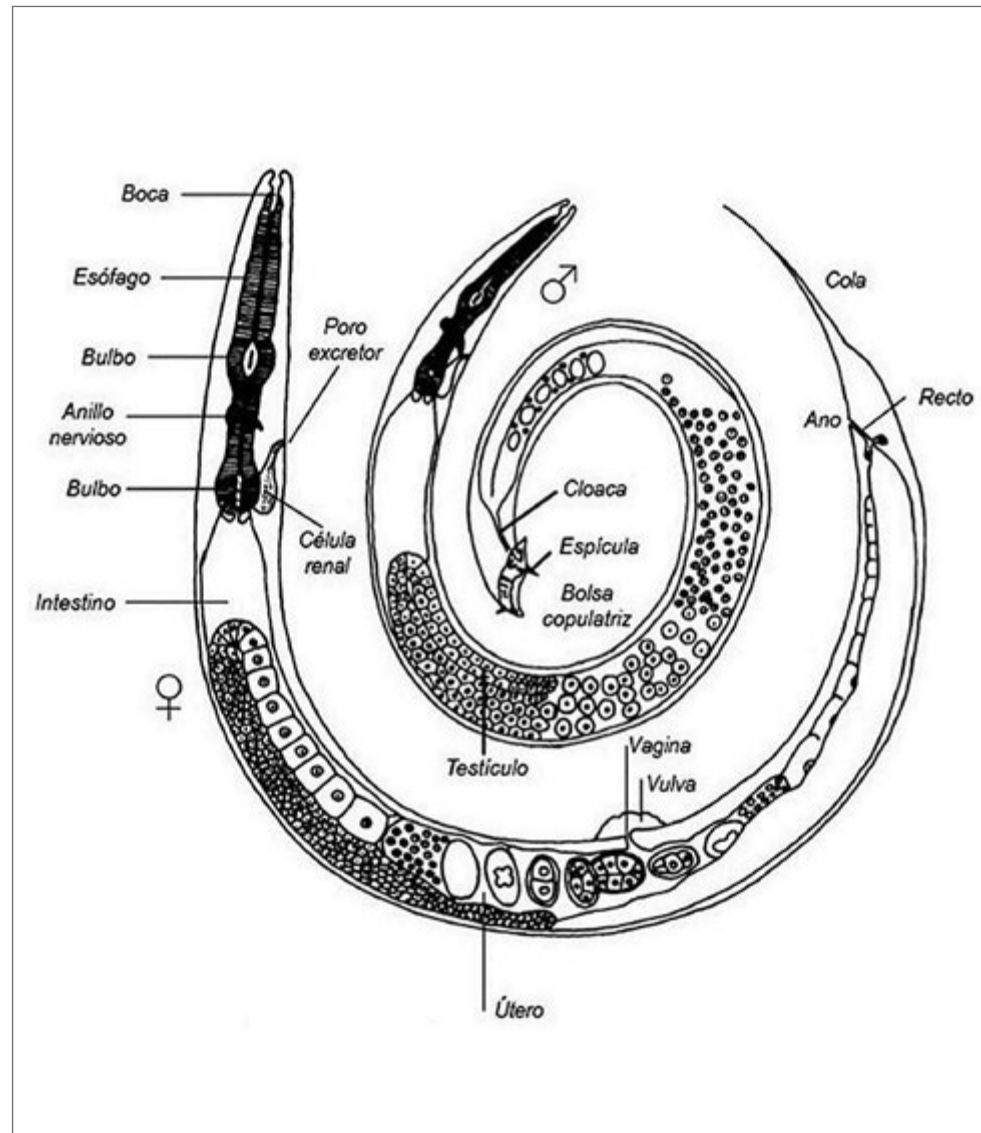


Figura 1. Estructuras morfológicas de un nematodo

Los principales nematodos gastrointestinales de los rumiantes son:

**Cooperia spp.** Estos nematodos infectan el intestino delgado de los bovinos; existen varias especies, entre las que se destacan *C. oncophora*, *C. punctata* y *C. pectinata*, de las cuales las dos últimas son las predominantes en las zonas tropicales y subtropicales. Es normal hallarlas asociadas a la gastroenteritis parasitaria en terneros, aunque la severidad de los signos clínicos y cambios patológicos están directamente relacionados con el nivel de infección. Los daños patológicos se producen sobre todo en el intestino delgado con pérdida de las vellosidades intestinales, respuesta inflamatoria intensa y pérdida de proteína plasmática, lo cual conduce a disminución de la eficiencia digestiva intestinal, anemia, anorexia, hipoproteinemia y, cuando las cargas parasitarias son altas, la muerte de los animales; aunque la enfermedad subclínica es lo más común. Las tres especies de *Cooperia* de mayor prevalencia en bovinos son *C. oncophora*, frecuente en zonas templadas y considerada no patógena; *C. punctata* y *C. pectinata*, de mayor presencia en regiones tropicales y subtropicales donde están asociadas a gastroenteritis en bovinos. Sin embargo, un estudio llevado a cabo en fincas de la Sabana de Bogotá demostró mayor prevalencia de *C. oncophora*.

**Haemonchus spp.** Este nematodo es muy importante por su capacidad hematófaga, en especial en pequeños

rumiantes. Debido a su alto potencial reproductivo, grandes cargas parasitarias se pueden incrementar en las épocas secas y calurosas, pudiendo producir muerte de los animales. Ocasiona daños severos en la mucosa abomasal originando anemia, disturbios en la digestión, hipoproteinemia y diarrea.

Por su alto potencial biótico y por la frecuente exposición a los antihelmínticos, los endoparásitos han desarrollado resistencia a la mayor parte de éstos, en particular a los benzimidazoles; resistencia bastante extendida en el mundo. En los pequeños rumiantes, en particular las cabras, esta problemática reviste un carácter dramático por su escasa inmunidad contra los endoparásitos; los bovinos, en cambio, poseen un mejor desarrollo inmunitario y un incipiente y tardío desarrollo de resistencia a los antihelmínticos.





**Haemonchus spp.**, es un parásito succionador de sangre y uno de los endoparásitos más dañinos de los rumiantes, especialmente de ovinos, pero también de bovinos. Las larvas y los adultos perforan o dañan la mucosa estomacal y chupan sangre de los vasos sanguíneos adyacentes, lo que causa inflamación (gastritis) y ulceración de la pared estomacal. Mientras chupan sangre liberan un anticoagulante en la herida, lo que aumenta la pérdida de sangre y agrava la anemia. Otros daños que pueden surgir en infecciones crónicas son cambios grasos del hígado, hipo-proteinemia (escasez de proteína) y adelgazamiento progresivo (emaciación).

**Haemonchus spp.**, puede matar a corderos jóvenes rápidamente. Si ingieren grandes cantidades de larvas, la muerte puede ser repentina, sin haber mostrado síntomas previos y sin que haya habido expulsión de huevos en las heces, pues ya las larvas L4 y preadultos empezaron a chupar sangre masivamente.

Casos de infecciones crónicas por ingestión no masiva pero continua de larvas pueden producir además edema ("quijada de botella"), anemia ferodeficiente, pérdida progresiva de lana, falta de apetito y muertes. A veces ocurren autocuraciones espontáneas, pero nunca en animales debilitados.

Las infecciones de *Haemonchus* siempre causan anemia. En caso de infecciones agudas otros síntomas son anemia hemorrágica, heces oscuras

y edema abdominal, torácico y sub-mandibular (mandíbula de botella). En caso de infecciones crónicas por ingestión no masiva pero continua de larvas puede darse también edema submandibular, anemia por deficiencia férrica, caída progresiva de lana, falta de apetito, pérdida de peso y muerte. La diarrea no es frecuente.

**Ostertagia spp.** Es un parásito común en todas las regiones del mundo, de preferencia en aquellas en las cuales las condiciones de lluvias o irrigación son adecuadas para su transmisión y supervivencia. Es de los pocos parásitos que afecta tanto a los animales adultos como a los jóvenes. La resistencia adquirida por los animales a la infección por estos endoparásitos requiere de períodos de exposición más largos que para los otros parásitos.

El proceso de la enfermedad se inicia cuando los animales ingieren larvas L3, que invaden las glándulas abomasales, se desarrollan hasta adultos y salen de éstas en tres semanas. El desarrollo de las larvas tiene lugar en las glándulas gástricas conduciendo a la formación de nódulos en la mucosa abomasal. Cuando las larvas emergen de las glándulas del abomaso, dañan las células parietales de este órgano deteriorando las células que producen ácido clorhídrico y las células principales que secretan pepsinógeno, de lo cual resulta una elevación del pH del abomaso, que impide la conversión del pepsinógeno en pepsina, y produce, por tanto, una disrupción en la digestión de proteínas. Estos parásitos destruyen

asimismo las células epiteliales y el puente intercelular, permitiendo que las proteínas séricas y los glóbulos rojos salgan al lumen del abomaso y el pepsinógeno a la circulación. La determinación del pepsinógeno en plasma o suero es uno de los métodos para el diagnóstico de la ostertagiosis, en especial en ovinos. La severidad de la infección depende de infecciones concurrentes, del estado nutricional del animal y de la capacidad de respuesta inmune del bovino.

La enfermedad causada por *Ostertagia* spp., la ostertagiosis, puede ser de dos tipos: tipo I y tipo II. La ostertagiosis tipo I se presenta en animales jóvenes destetos y no destetos cuando son introducidos por primera vez en praderas altamente contaminadas con larvas infectantes L3. Esta enfermedad se caracteriza por alta morbilidad y baja mortalidad. La ostertagiosis tipo II se origina por la reanudación del desarrollo de las larvas L4 inhibidas (hipobiosis), como respuesta a condiciones ambientales favorables para su supervivencia, al final de los períodos secos y calientes y al inicio de las épocas de lluvias. En este caso, las larvas acumuladas en las glándulas abomasales salen en masa, ocasionando una patología mucho más severa que la de tipo I, cuyos principales signos son la anemia, el edema sub-mandibular, la diarrea y la pérdida de peso, caracterizándose por escasa morbilidad y alta mortalidad. Los

animales con ostertagiosis tipo II presentan elevados niveles de pepsinógeno sérico y recuentos de huevos en heces superiores a los 2000 (Márquez, 2003).

**Trichostrongylus spp.** Son parásitos pequeños que se localizan en el abomaso de los rumiantes, miden menos de 7 mm de largo, pudiendo ocasionar gastritis severa con diarrea intensa si es alto el nivel de infección, aunque las infecciones con estos parásitos son a menudo asintomáticas. Sin embargo, se pueden observar signos clínicos de ella cuando se detectan altas cargas parasitarias y los animales están estresados por transporte o por otras enfermedades. *T. axei* se encuentra normalmente en bovinos, mientras que *T. colubriformis* es común encontrarlo en ovinos y bovinos.

**Oesophagostomum spp.** Este parásito, luego de dos días de infección, se localiza en las paredes de la porción final del intestino delgado, el ciego y el colon. Son causantes de nódulos en el intestino grueso de los rumiantes, los cuales se forman en torno de la larva que se desarrolla a L4 ocho días después de la infección. Diez días más tarde, las larvas dejan los nódulos y migran a la mucosa del ciego y del colon, donde se desarrollan hasta adultos a partir del día 19. Los huevos se pueden detectar en las heces a los 32-42 días luego de la infección.



### 1.3 CICLO DE VIDA DE LOS NEMATODOS GASTROINTESTINALES

Los bovinos que pastorean se infectan cuando consumen pastos contaminados por larvas L3 de nematodos gastrointestinales, y el grado de infección de los animales depende de la presión de infección de las pasturas, es decir, de sus niveles de contaminación. A su vez, la contaminación de los pastos está influenciada por una variada gama de factores como temperatura, tipo de suelos, clase de pastos, razas de los animales en el sistema de producción, densidad de la población bovina en los potreros y el régimen de lluvias. En virtud de estos factores se genera una dinámica poblacional de parásitos que adicional-

mente está influenciada por el manejo que el productor haga de su sistema, lo cual hace que la dinámica parasitaria sea diferente en los distintos sistemas productivos (O'Connor *et al.*, 2006; Boom y Sheath, 2008; Fiel *et al.*, 2012).

El ciclo de vida de los nematodos gastrointestinales es simple y directo. Consta de dos fases: una que se desarrolla en el hospedero, conocida comúnmente como fase parasitaria y determina el nivel de infección de los bovinos; otra, que se desarrolla en el medio ambiente, denominada fase de vida libre y determina el grado de contaminación de las praderas (Thomas, 1982) (**figura 2**).



**Figura 2.** Larva L3 de un nematodo gastrointestinal de bovino

Para que el ciclo de vida de los nematodos gastrointestinales sea exitoso, estos endoparásitos deben superar barreras en el hospedero y en el medio ambiente, de las cuales los factores climáticos, especialmente temperatura y humedad son las que influyen en forma drástica en el desarrollo y la supervivencia de las larvas en el medio ambiente. Adicionalmente, otros factores deben ocurrir para que la supervivencia de los parásitos sea exitosa (Gibbs, 1982), como los siguientes:

- a.** Que haya hospederos susceptibles capaces de consumir larvas infectivas.
- b.** Que el nematodo entre al hospedero, se establezca y se reproduzca en los órganos internos apropiados de éste para su desarrollo.
- c.** Que el parásito se adapte y supere los principales factores inmunológicos o de resistencia del nuevo hospedero.
- d.** Que el parásito abandone al hospedero y contamine las pasturas.

#### 1.3.1 Fase de vida libre

La fase de vida libre se inicia con la salida de los huevos excretados por el animal infectado, y corresponde a formas no parasitarias que se desarrollan en el interior de los bolos fecales a partir de los huevos. En condiciones apropiadas de temperatura y humedad eclosionan y emerge una larva denominada larva L1 que se alimenta de bacterias en las heces, y mediante mudas sucesivas (L1 y L2) se transforma en L3, rodeada de una doble cutícula protectora y se alimenta de reservas energéticas acumuladas por las larvas L1 y L2. Las larvas L3 abandonan el estiércol y se trasladan a los pastos, quedando sujetas a influencias ambientales como temperatura, precipitación pluvial, humedad, presión barométrica y brillo solar (O'Connor *et al.*, 2006; Boom y Sheath, 2008; Fiel *et al.*, 2012).

Las larvas, evolucionadas a partir de los huevos, resultan entonces del desarrollo de una serie de estados que van desde el huevo hasta la larva infectiva, proceso que, en condiciones óptimas de temperatura y humedad, tiene que pasar por supervivencia, desarrollo y eclosión de los huevos, desarrollo, supervivencia y motilidad de las larvas. Estos estados dependen de requerimientos ambientales específicos, de acuerdo con el tamaño final de la población, el balance entre las tasas de producción y la mortalidad larvaria. Las larvas infectivas (L3) emergen de los bolos fecales sólo cuando están húmedos, y ellas puedan trasladarse al forraje a través de películas de humedad, tornándose en larvas disponibles para los bovinos en las pasturas (O'Connor *et al.*, 2006; Boom y Sheath, 2008; Fiel *et al.*, 2012).



La temperatura y la humedad son los factores dominantes sobre la supervivencia de los principales nematodos gastrointestinales como *Haemonchus* spp., *Ostertagia* spp. y *Trichostrongylus* spp., y los que limitan, en gran medida, el desarrollo de los huevos y larvas en el medio ambiente, siendo los dos primeros estadios larvales (L1 y L2) los más vulnerables a estas situaciones climáticas, de manera que al secarse el bolo fecal con rapidez éstas no se desarrollarán o supervivirán. Las larvas L3 son más resistentes a las condiciones de sequía en los potreros (Armour, 1980; Brunson, 1980; Stromberg, 1997). Puesto que la larva L3 no puede alimentarse mientras permanece en el medio ambiente, utiliza la energía que almacena cuando se alimenta de las bacterias fecales; la supervivencia está, entonces, condicionada a sus reservas energéticas, la cual es consumida en relación directa con la temperatura ambiental (O'Connor *et al.*, 2006; Boom y Sheath, 2008; Fiel *et al.*, 2012).

Si bien es cierto que las variables temperatura y humedad juegan un papel significativo en la supervivencia de los estadios infectivos de las larvas L3, y que en éstas los límites de las dichas variables son menos restrictivas para su supervivencia que para los estadios preinfectivos L1 y L2, no está bien entendido todavía por qué los estadios infectivos sobreviven más que los preinfectivos. Se cree que se debe a la habilidad que tienen las larvas L3 para migrar a microambientes favorables y a la protección que les da su cutícula. Sin embargo, la cutícula le impide también alimen-

tarse, lo cual la puede hacer susceptible (vulnerable) a altas temperaturas, llevándola a incrementar su tasa metabólica y, por lo tanto, a agotar sus reservas energéticas.

**Existen diferencias en la susceptibilidad a la temperatura y la humedad entre las especies de los nematodos gastrointestinales, siendo los estados preinfectivos de *H. contortus* el de más baja resistencia comparado con *T. circumcincta* y *T. colubriformis* de ovejas, aunque los resultados de diferentes estudios no sean del todo concordantes. Estudios de laboratorio, por ejemplo, confirman lo anterior.**

Se ha demostrado que la supervivencia de las larvas infectivas en condiciones tropicales es generalmente más corta que en las de regiones templadas, debido a que las altas temperaturas incrementan la tasa metabólica de las larvas, lo cual resulta en una reducción de sus reservas energéticas. Así mismo, se ha observado que la vida de estos estados de vida libre se acorta durante las épocas de verano y, por el contrario, se prolonga durante las estaciones de lluvias. Se considera que el tiempo de evolución desde el huevo hasta la larva infectiva es de 5 a 7 días. En regiones tropicales, durante las épocas de lluvias las larvas se desarrollan y se acumulan en esta estación, mientras que en las épocas de verano el número de larvas disminuye poco a poco debido a la desecación, por lo que la mayor parte de la población de parásitos gastrointestinales se encuentra en los animales durante las épocas de verano.

En general, el medio ambiente en el cual se desenvuelven los estadios no parasíticos de los nematodos del ganado está constituido en esencia por:

- Efectos estacionales del clima.
- Fluctuaciones de las estaciones como la temperatura/precipitación pluvial, humedad, brillo solar.
- Condiciones físicas o microhábitat de las larvas, como el tipo de las pasturas,

la estructura y los microorganismos del suelo y los propios de la materia fecal. La temperatura y la precipitación pluvial son los factores de mayor influencia en el desarrollo y supervivencia de los estados libres de los trichostrongylidos: mientras que la temperatura determina la tasa de desarrollo de las larvas, la precipitación pluvial impide la desecación de éstas, favoreciendo, a la vez, la migración de las larvas a las pasturas.

### 1.3.2 Fase parasitaria

La fase parasitaria, que ocurre al interior de los hospederos, se inicia con la ingestión de las larvas infectivas (L3) por parte de los rumiantes, las cuales, luego de desprenderse de su cutícula externa, penetran en la mucosa del abomaso o intestino (dependiendo de su localización definitiva). Allí mudan a larva L4 y larva L5 (aumentado su tamaño de 8 a 10 veces), para luego abandonarla y fijarse a ella por su extremidad anterior, en un período de 21 a 28 días en la mayoría de las especies.

La mayor parte de las larvas L3 evolucionan a machos y hembras adultos, al alcanzar madurez sexual se produce la cópula entre machos y hembras, y posteriormente las hembras inician la oviposición. Cada una de las hembras pondrá miles de huevos a lo largo de su vida (que puede ir de 4 semanas a 12 meses), los cuales son expulsados con la materia fecal de los bovinos, contaminando las praderas. El número de huevos producidos por cada especie de

nematodo varía de centenares a miles cada día, dependiendo de la especie de parásito.

Cada hembra origina una gran cantidad de huevos, cada uno de los cuales produce una larva infectante si encuentra condiciones ambientales favorables. Por lo tanto, en una población de bovinos mantenida en una determinada pradera, si se considera la población de vermes como un todo, la mayoría de esta población se encuentra en las praderas (huevos, larvas en desarrollo y larvas infectantes). De acuerdo con esto, hoy se sabe que, en general, del 100% de los nematodos gastrointestinales que existen en las pasturas, 95% se halla en los pastos y 5% en los animales, en épocas de lluvias; en épocas de verano o sequía esta situación se invierte, principalmente en regiones tropicales.

El tamaño de la población de parásitos adultos es regulado por el ambiente interno de los hospederos, el cual,



mediante mecanismos fisiológicos, influye en el tamaño, la persistencia y fecundidad de los parásitos adultos, los cuales pueden dividirse en factores que determinan el control de la población de adultos y la excreción de huevos. Una porción de larvas infectivas de algunas especies de parásitos detienen temporalmente su desarrollo dentro de los animales (larvas hipobióticas). Este fenómeno se conoce como hipobiosis, y constituye una de las más exitosas formas de adaptación de los parásitos para garantizar la supervivencia de ellos. La hipobiosis parece ocurrir en muchas especies de estos parásitos y su importancia epidemiológica es clave en la dinámica poblacional de los parásitos gastrointestinales, en la medida en que puede ser precursora de enfermedad clínica o de masiva contaminación de praderas (Thomas, 1982).

La hipobiosis se ha definido como una interrupción temporal del desarrollo de los nematodos gastrointestinales al inicio del estado parasitario. En ese estado parasítico temprano, la larva detiene su desarrollo, reduce su metabolismo y permanece inactiva en el hospedero en espera de condiciones favorables para reanudar su desarrollo (figura 3). Este fenómeno es un mecanismo evolutivo que le permite al parásito sobrevivir cuando las circunstancias le son adversas, es decir, cuando podría ser eliminado por la inmunidad del animal que ingirió la larva infectante, o cuando su progenie pudiera ser destruida por las condiciones climáticas desfavorables. El proceso de la hipobiosis se ha observado en regiones templadas y tropicales.

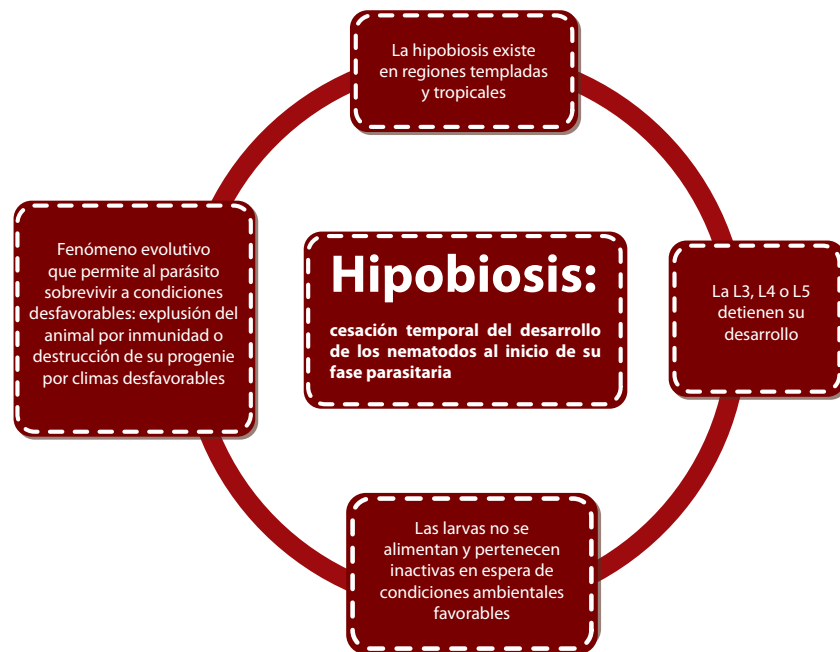


Figura 3. Hipobiosis de los nematodos gastrointestinales

Existen varios factores que inducen o favorecen la ocurrencia de la hipobiosis. Algunos de ellos están relacionados con el animal, como el estado inmunitario, cambios endocrinos y factores ambientales que actúan sobre el animal; otros, propios de los parásitos, como la presencia de helmintos adultos de la misma especie, sitio del parasitismo o cantidad de larvas infectantes ingeridas; y otros con el

medio ambiente como el frío, condiciones extremas de sequía, calor excesivo, etc. (figura 4). Dentro de los estímulos ambientales, la influencia de la temperatura y la humedad son los más conocidos. En ocasiones en que las temperaturas son extremas (altas o bajas) y hay deficiencia de humedad, una proporción de las larvas es inducida a interrumpir su desarrollo luego de ser ingeridas por los animales (Armour, 1980).

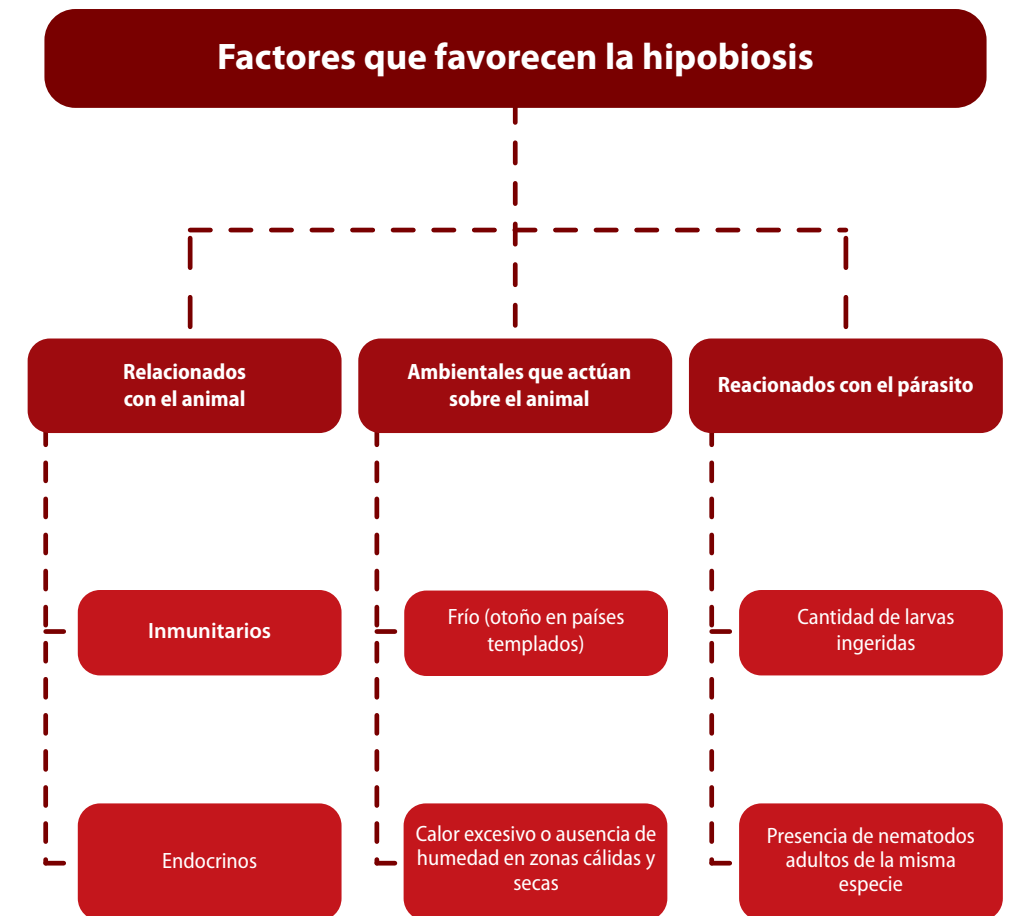


Figura 4. Factores que favorecen la hipobiosis de los nematodos gastrointestinales



Aún no son muy claras las condiciones que determinan el reinicio del desarrollo de las larvas; la inmunidad adquirida y los estímulos ambientales son las causas potenciales más estudiadas. Las primeras observaciones sugirieron que la hipobiosis resultaba de la inmunidad adquirida; sin embargo, algunos experimentos en los cuales se han utilizado animales sin infecciones

parasitarias previas e inmunosuprimidos mostraron que en este fenómeno pueden estar involucrados varios aspectos. Algunos de estos experimentos demostraron que ciertos cambios ambientales interrumpían temporalmente el desarrollo de las larvas, y que podían reanudar de modo espontáneo su desarrollo, así esas condiciones permaneciesen constantes (figura 5).

### Factores que favorecen la reactivación de las larvas hipobióticas

#### Espontáneamente

(Condiciones ambientales. Lluvias y temperatura, favorables)

#### Factores propios del hospedador:

- » Depresión de la inmunidad del hospedador
- » Cambios hormonales alrededor del parto: Incremento de la hormona prolactina en la lactación y de corticoides antes del parto

#### Eliminación de parásitos por uso de medicamentos antihelmínicos

Figura 5. Factores que favorecen la reactivación de las larvas hipobióticas de los nematodos gastrointestinales

Las implicaciones parasitológicas y patológicas de la hipobiosis en nematodos gastrointestinales se han observado desde hace muchas décadas (figura 6), informándose que el fenómeno tiene implicaciones prácticas porque permite a los parásitos sobrevivir dentro del animal durante períodos adversos, tales como el ambiente inmunológicamente hostil (animal inmune) o el ambiente externo desfavorable (época seca). Cuando la reanudación de una gran cantidad de larvas sucede al mismo tiempo, puede resultar helmintiosis clínica en un período en que la infección de la pradera es baja y ésta no se esperaba. A pesar de que la inhibición del desarrollo se presenta en varias especies de nematodos como *Ostertagia* spp., *Haemonchus* spp., *Trichostrongylus* spp. y *Cooperia*

spp., ésta es muy importante en *O. ostertagi*. Su importancia se debe en especial a la patogenicidad de sus formas inmaduras y a las implicaciones de la ocurrencia de ellas en el control, pues para la remoción de estas formas se requieren, para algunas formulaciones antihelmínticas, dosis específicas, diferentes a las usadas para la remoción de los adultos.

Es escasa la información sobre la hipobiosis en regiones tropicales, a no ser en infecciones con *Ostertagia* spp., sugiriéndose que es posible que la hipobiosis no sea importante en regiones húmedas con invierno moderado. Sin embargo, se conocen reportes de larvas inhibidas de *H. contortus* en la mucosa del abomaso en Gambia.

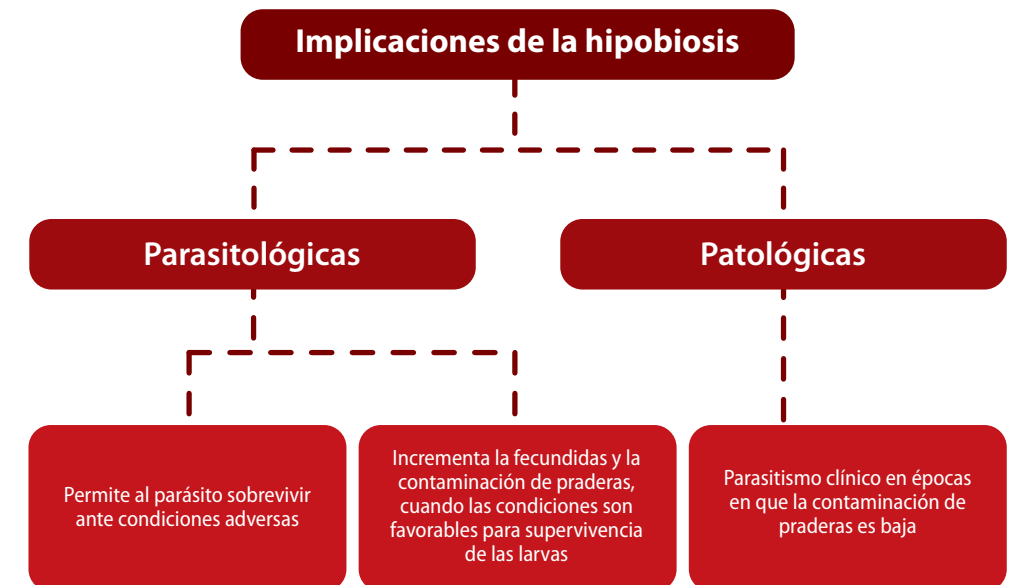


Figura 6. Implicaciones parasitológicas y biológicas de los nematodos gastrointestinales



## 1.4 EPIDEMIOLOGÍA DE LAS LARVAS INFECTANTES DE LOS NEMATODOS GASTROINTESTINALES EN LAS PRADERAS

La influencia de las condiciones atmosféricas es importante en la medida en que determinan la mayor o menor disponibilidad de larvas infectantes en las praderas, debido a que en el trópico la humedad es el factor preponderante para el desarrollo, supervivencia y traslación de las larvas.

Por un lado, el grado de humedad que normalmente se encuentra en las heces es suficiente para permitir la eclosión de los huevos y evolución de los primeros estadios larvarios de los parásitos gastrointestinales y, de otra parte, la mayor o menor disponibilidad de las larvas infectantes en los pastos está condicionada a la presencia de lluvias, de tal manera que es condición suficiente para permitir la migración de larvas de los bolos fecales a los pastos (Barger, 1984).

**Numerosos estudios se han llevado a cabo para establecer la influencia de la precipitación pluvial en la carga parasitaria de rumiantes en las regiones tropicales, mediante el examen de muestras de pastos (Thullner, 1993).**

Un estudio realizado en el norte de Queensland, para estudiar la supervivencia y abundancia de larvas

infectivas de *C. punctata*, *H. placei* y *O. radiatum*, demostró que las condiciones climáticas de la zona favorecían el desarrollo de las larvas, observando una relación entre la mayor incidencia de larvas y los meses de mayor precipitación pluvial (Fabiyyi, 1988).

Así mismo, en otro estudio dirigido a determinar la supervivencia de larvas de nematodos de vacas en una época seca de Australia, se observó que los mayores picos de larvas infectivas ocurrieron en épocas de lluvia, épocas precedidas de intensa sequía, porque, probablemente, el estiércol seco sirve de reservorio de larvas en épocas secas, y la reanudación de las lluvias favorece su traslación a los pastos (Barger, 1984). La misma observación fue reportada en los resultados de una investigación llevada a cabo en Nigeria (Chiejina, 1989). De esta manera, fue explicado un extenso brote de gastroenteritis parasitaria ocurrido en Australia en 1960, precedido de una época seca, donde el invierno desencadenó el incremento de larvas infectivas en las praderas. Esto explica la importancia que tienen los períodos secos prolongados, en tanto son claves en la epidemiología de la gastroenteritis parasitaria en rumiantes (Craig, 1996).

En otro estudio epidemiológico realizado en el sur de Inglaterra (Gibson, 1976) sobre la ecología de las formas libres de *H. contortus*, se determinó que las características climáticas de la zona no favorecían la supervivencia de larvas de este parásito, pero que, sin embargo, por la conjunción de temperatura y humedad se presentan los rangos óptimos para su desarrollo. Estas informaciones

mostraron concordancia con otros trabajos que permitieron afirmar que la temperatura y la humedad controlan el desarrollo de huevos de *H. contortus*. Los anteriores trabajos coinciden en que son las lluvias y su distribución las que determinan, en mayor medida, la presencia de las larvas infectantes en los pastos, sobre todo en las regiones tropicales.





## 1.5 EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS POR NEMATODOS GASTROINTESTINALES

Los sistemas de producción ganaderos de Colombia están ubicados en una región ecuatorial, donde las condiciones ambientales son favorables la mayor parte del año para el desarrollo y supervivencia de los helmintos y que, por tanto, constituye una región endémica de parasitismo gastrointestinal. Son múltiples los factores que hacen posible la incidencia de la helmintosis económicamente importante (Armour, 1980); cualquiera de las siguientes razones puede desencadenar la aparición de infecciones por helmintos en los animales (**figura 7**).



**Figura 7.** Factores que favorecen la infección de los bovinos por nematodos gastrointestinales en las praderas

### 1.5.1 Incremento de la masa infectante en el ambiente

Si bien son diversos los factores que determinan las fluctuaciones poblacionales de los estadios de vida libre, éstos se agrupan por lo general en: a) factores que afectan la contaminación de las praderas con huevos o larvas de helmintos; b) factores que inciden en el desarrollo, supervivencia, diseminación, disponibilidad y traslación de las larvas en las praderas. Adicionalmente, la migración de las larvas está influenciada por la temperatura y la precipitación pluvial de la región, siendo las lluvias, en especial, el factor determinante en estas regiones.

como larvas infectivas y se encuentran en las porciones de las pasturas que puedan ser ingeridas por los bovinos, la contaminación y la infectividad son similares (Morelly y Donald, 1980).

Por el contrario, si una gran proporción de formas de vida libre se encuentran en las heces, en el suelo o en la base de los pastos, de tal manera que no puedan ser accesibles a los animales, o si esas formas de vida libre no se han desarrollado a estadios infectivos (L3), entonces esa pastura con alta contaminación puede ser no infectiva o poco infectiva. En esas condiciones, una pradera puede transformarse en altamente infectiva por un período de tiempo, que dependerá de las condiciones ambientales y la supervivencia de esas larvas en las praderas, en especial después de una caída de lluvias.

Factores importantes del incremento de esta masa infectante son el potencial biótico de los nematodos gastrointestinales, el estado inmune de los animales, las prácticas de manejo en fincas, la densidad animal en los potreros y la hipobiosis. El potencial biótico se define como la capacidad de un organismo para tener éxito biológico, y se mide mediante la fecundidad (Barger, 1984).

En relación con el incremento de la masa infectante de las praderas, es necesario precisar dos términos: contaminación e infectividad. El grado de infectividad de una pastura está relacionado con el número de larvas infectivas (L3) que pueden ser ingeridas por los animales que pastorean una pradera, mientras que la contaminación de una pastura hace referencia al número de estadios de vida libre viables por unidad de área. Cuando todas las formas de vida libre existen





### 1.5.2 Alteración del estado de susceptibilidad de los animales

Se ha demostrado que en la dinámica de la relación huésped-parásito, la población total de parásitos adultos en los animales se mantiene mediante la expulsión de estos parásitos cuando se adquieren nuevas infecciones, a una tasa en la cual el nivel de expulsión es proporcional al de la nueva infección adquirida. El incremento de la susceptibilidad a la adquisición de nuevas infecciones puede provenir de los cambios en la dieta (disminución del valor nutricional o en la deficiencia de minerales esenciales en la misma), en la fase final de la preñez y lactación (en especial en ovinos, no muy evidente en bovinos), por la aplicación de esteroides y, en ocasiones, de antihelmínticos.

Se ha demostrado que los cambios en la dieta pueden provocar un incremento en los niveles de producción y excreción de huevos de helmintos en las heces, en particular cuando se suministran a los animales dietas ricas en carbohidratos, situación

que se traduce en un aumento de la fecundidad parasitaria debido a un aumento del metabolismo energético de los parásitos hembras, sobre todo de los parásitos hematófagos. Resultados similares se han registrado en condiciones deficitarias de minerales y de ciertas trazas de elementos (fósforo, cobre, etc.).

En relación con la terapia antihelmíntica, y basados en el principio de que la inmunidad a los helmintos depende de la continua presencia de un bajo umbral de infección de parásitos adultos, se ha demostrado que el intervalo entre el tratamiento y la reinfección puede influenciar la ocurrencia de infecciones posteriores. Por ejemplo, si el período entre el tratamiento y la reinfección es corto (dos semanas), entonces el hospedero se tornará susceptible, mientras que en períodos más largos (4-8 semanas), los animales han elevado su capacidad de resistencia.

### 1.5.3 Introducción de animales susceptibles en áreas endémicas (infectadas)

Esta situación se caracteriza por alta mortalidad, la cual, por lo común, ocurre a las pocas semanas de exposición, y es importante en animales jóvenes carentes de un estado de inmunidad sólida, en los cuales ejercen influencia la raza, el tipo de hemoglobina y el sexo, a lo cual se suma que la mayor

parte de la inmunidad a los helmintos es lenta. Sin embargo, la helmintosis también puede presentarse cuando se introducen animales infectados a zonas no endémicas (limpias), pero con situaciones ambientales favorables para el desarrollo y supervivencia de los endoparásitos.

### 1.5.4 Susceptibilidad animal a los nematodos gastrointestinales

El efecto o el impacto que los nematodos gastrointestinales ocasionan en el ganado dependen de su susceptibilidad a ellos, la cual está casi siempre asociada a factores extremadamente complejos como la edad, la nutrición animal, los tipos de parásitos, las infecciones intercurrentes, exposición previa de los animales a los parásitos y la capacidad de respuesta de los hospederos.

#### 1.5.4.1 Edad del animal y tipos de parásitos

Se ha demostrado que debido al desarrollo gradual de la inmunidad posterior al contacto con nematodos, la susceptibilidad de los animales se incrementa con su edad. Así, por ejemplo, se ha reportado que las infecciones con *T. vitulorum* y *S. papillosus* persisten en terneros hasta el quinto mes de edad, y que los niveles de excreción de huevos de nematodos disminuían a medida que se aumentaba la edad (Thullner, 1993). Así mismo, se han observado terneros con infecciones por *S. papillosus* y *Trichostrongylus* spp., hasta el quinto y octavo mes de edad, a causa del desarrollo de la inmunidad. En el Estado de Yucatán (México) se ha detectado mayor prevalencia de endoparásitos del orden Strongylida en terneros de 3 a 9 meses de edad, fenómeno que puede asociarse al mayor consumo de forrajes contaminados en la época del destete (Domínguez *et al.*, 1993). En Colombia, se ha señalado que la mayor prevalencia de *Cooperia* spp., se manifiesta hasta los 18 meses de edad de los animales, con un mayor porcentaje en bovinos de 4 a 7 meses de vida (Márquez *et al.*, 2000).

#### 1.5.4.2 Nutrición

Es conocida la interacción que existe entre la nutrición y el parasitismo, la cual se abordó desde dos puntos de vista: el del efecto del parasitismo en el metabolismo del hospedero y el de la influencia de la nutrición sobre la regulación de la población parasitaria en los animales, habiéndose precisado el efecto adverso que los parásitos internos ocasionan en la digestión y absorción de los nutrientes en el huésped, en el metabolismo de bovinos, en el sistema inmune de éstos y en la habilidad para contrarrestar las infecciones (Ketzi, 2002).

#### 1.5.4.3 Exposición previa del hospedero a los endoparásitos

La exposición previa de los animales a los parásitos determinará más adelante el grado de inmunidad que éstos desarrollen, la cual está asociada, en lo fundamental, al manejo de las praderas que se practique en un sistema de producción determinado. De esta manera, los bovinos que han sido expuestos gradualmente a desafíos parasitarios desarrollarán, en la misma forma, inmunidad a los nematodos gastrointestinales, en especial a partir del primer año de edad (Armour, 1980).



#### 1.5.4.4 Raza

En los últimos 20 años se ha estudiado y establecido la posibilidad de explotar la variación genética en la resistencia de los rumiantes a los nematodos, a través de procesos de selección con resultados contundentes, según los cuales algunas razas, como la cebú, han mostrado resistencia a las infecciones parasitarias, así como a ciertos individuos de una misma raza.

#### 1.5.4.5 Capacidad de respuesta del hospedero: aspectos inmunológicos

La mayor o menor capacidad de respuesta de los rumiantes a los nematodos gastrointestinales está relacionada con la inmunidad innata o adquirida que éstos desarrollen, la cual los capacita para enfrentar con éxito los desafíos parasitarios. Esta inmunidad, o manifestación de resistencia, puede ser contra nematodos adultos o contra estadios larvarios. La inmunidad contra los estadios adultos de nematodos gastrointestinales en rumiantes se manifiesta:

**Por la expulsión de la población de nematodos adultos.** Existen evidencias de que la expulsión de nematodos adultos en infecciones primarias de rumiantes no es lo común; por el contrario, se ha reportado que la manifestación de resistencia está en función del desarrollo de la inmunidad adquirida, producto de las infecciones repetidas.

**Por los cambios en la morfología de los nematodos adultos.** Se ha demostrado que la inmunidad adquirida de los rumiantes, especialmente en ovejas, contra los nematodos gastrointestinales se manifiesta también reduciendo el tamaño de los parásitos adultos y/o reduciendo los labios vulvares de los parásitos hembras.

#### Por la reducción de la fecundidad de los parásitos hembras adultas.

Se considera que la reducción de la fecundidad de los parásitos gastrointestinales es el principal mecanismo regulador de las poblaciones de estos endoparásitos, la cual puede ser resultado de la inmunidad adquirida de los rumiantes y/o de la alta densidad de la población parasitaria. Las manifestaciones de resistencia a larvas de nematodos parásitos pueden expresarse mediante el desarrollo de larvas hipobióticas, fracasos en el establecimiento de las larvas infectivas en el organismo del huésped y/o expresión múltiple de resistencia a los nematodos. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que algunos factores como el estrés, la aplicación de corticoides, hembras periparturientas y la administración de ciertos antihelmínticos, entre otros, pueden disminuir la resistencia adquirida de los animales adultos.



## 1.6. DIAGNÓSTICO DE LA NEMATODIASIS GASTROINTESTINAL

Un requisito importante para el diagnóstico de las infecciones por endoparásitos es la comprobación de la especie parasitaria objeto de ataque.

**Un diagnóstico oportuno es a menudo difícil, debido a la ausencia de síntomas característicos, lo que da como resultado el aplazamiento de los correctivos sanitarios necesarios y adecuados, incrementándose así los perjuicios económicos.**

Esto implica la necesidad de llevar a cabo oportunamente un abordaje clínico y otro coprológico, para evitar el descenso en la producción de los animales. Para el diagnóstico de infecciones por nematodos gastrointestinales del ganado, se han desarrollado varias técnicas, entre las cuales el examen coprológico juega un papel confirmatorio del diagnóstico clínico, no obstante su importancia está orientada al monitoreo de las infecciones por nematodos en los rebaños. Para un diagnóstico clínico, los signos clínicos, combinados con la historia del animal deberían ser suficientes, haciendo caso omiso del diagnóstico de laboratorio.

El diagnóstico clínico de una enfermedad parasitaria es a menudo difícil en la práctica, puesto que las enfermedades parasitarias gastrointestinales agudas son raras, aunque pueden

presentarse algunos casos agudos. Ante la presencia de signos clínicos, el diagnóstico puede establecerse mediante una adecuada anamnesis, para lo cual la época del año, la historia de pastoreo del animal, el último antihelmíntico suministrado a los animales y el manejo practicado en las fincas son elementos importantes a tener en cuenta, lo mismo que otros signos clínicos como pérdida de apetito, diarrea, disminución de peso y pelo sin brillo. Un elemento también importante es la influencia epidemiológica en la dinámica de la relación entre la excreción de huevos en las heces y la población de parásitos adultos, para lo cual es conveniente que el profesional que enfrenta un diagnóstico conozca los tipos de trichostrongylasis que afectan el ganado de una región determinada, ya que por lo general las infecciones por helmintos son mixtas, causadas por diferentes géneros y especies de nematodos, hecho que hace del diagnóstico clínico algo relativo en comparación con el diagnóstico de laboratorio.





### 1.6.1 Examen coprológico

El número de huevos de nematodos en heces de rumiantes ha sido usado para estimar la severidad o intensidad de una infección. Sin embargo, este criterio es insuficiente, en razón a que la mayoría de las veces el recuento de huevos en materia fecal no refleja el nivel de infección por nematodos y, por lo tanto, debe ser usado con precaución como indicador de enfermedad clínica, especialmente en ovinos. La variabilidad en la expresión de la carga parasitaria de un animal está relacionada con factores como la historia previa de la exposición del animal, la especie y fecundidad de los parásitos, estado inmunitario del hospedero y la variación del número de huevos excretados en las heces en diferentes horas del día (Gasbarre, 1996; Eysker y Ploeger, 2000).

Otros factores pueden alterar los recuentos de huevos en las heces, entre los que se destacan el volumen y el contenido de agua en ellas, el número de parásitos en capacidad de ovipositar y las fluctuaciones estacionales. Otras de las utilidades de los exámenes coprológicos, no obstante las limitaciones que se han reportado, son:

- Útil en los estudios de resistencia antihelmíntica, a pesar de no detectar niveles bajos de resistencia.
- Eficaz en los procesos de selección de rumiantes resistentes por naturaleza a los nematodos gastrointestinales.

- Es el parámetro más usado en los estudios de infecciones por nematodos gastrointestinales dada su fácil aplicabilidad.



En casos de dificultad para realizar la necropsia a los animales, el diagnóstico en el rebaño puede basarse en la técnica del conteo de huevos por gramo de heces, la cual, no obstante sus limitaciones, es una herramienta importante para contribuir a mejorar las condiciones sanitarias de los animales, en particular de los rumiantes. Se puede afirmar que los exámenes coprológicos, aun con las limitaciones que se han reportado, son útiles en los estudios de resistencia antihelmíntica, a pesar de no permitir detectar bajos niveles de resistencia; son eficaces en los procesos de selección de rumiantes resistentes por naturaleza a los nematodos gastrointestinales y son el parámetro más usado para estudiar las infecciones por nematodos gastrointestinales, dada la relativa facilidad de su aplicación.

### 1.6.2 Interpretación de los recuentos de huevos por gramo de heces de los nematodos gastrointestinales

Si bien es difícil relacionar el significado de los recuentos de huevos por gramo (hpg) de heces con el número de nematodos que un animal alberga, es necesario destacar que la correlación entre los recuentos y el grado de infección por helmintos resulta apenas una guía para la toma de decisiones de los veterinarios, siempre y cuando se tengan en cuenta las siguientes consideraciones (Ueno y Cabral, 1998):

- El conteo de huevos no refleja el número de helmintos adultos presentes en los animales, en virtud de la reacción del hospedero y las características propias de cada especie. Esta afirmación, es más aplicable en ovinos que en bovinos, en particular en los países templados, pues la situación no es del todo precisa en los bovinos de regiones tropicales. Además, los recuentos de hpg se traducen en una técnica valiosa en trabajos experimentales y "seguimientos de campo", en los cuales una serie de recuentos de hpg de animales con historia clínica conocida provee información sobre la magnitud de la carga parasitaria, o sobre la reacción del hospedero frente a los endoparásitos.
- Los nematodos que parasitan animales adultos ponen menos huevos que los que parasitan animales jóvenes, en virtud de la consolidación del estado inmunitario de los primeros y de la mayor susceptibilidad de los segundos.

- Las formas inmaduras de los helmintos no producen huevos, razón por la cual no es posible detectarlos a través de los métodos coprológicos.
- Para una adecuada interpretación de la relación entre el hpg y los helmintos adultos, es necesario considerar las experiencias locales, las condiciones nutricionales de los animales, el manejo y las condiciones clínicas de los mismos.
- Los animales bien nutridos y portadores de un número grande de helmintos por lo común no presentan síntomas clínicos, mientras que los animales mal nutridos, portadores del mismo grado de infección, presentan una exaltación de los síntomas clínicos.
- Un reducido número de helmintos no siempre es indicativo de síntomas leves en el animal. Así, por ejemplo, en casos de ostertagiosis y oesophagostomiosis la patogenicidad de éstos es superior al número de helmintos en los animales, pudiendo causarles la muerte antes de que estos nematodos alcancen su maduración completa.





## 1.7 CONTROL DEL PARASITISMO GASTROINTESTINAL

Debido a que la erradicación de los parásitos no es muy práctico en áreas endémicas, lo deseable es que se limite el contacto hospedero-parásito, desarrollando sistemas de producción en los cuales la población de parásitos no exceda los niveles compatibles con los niveles de producción económica en estos sistemas, esto es, que no afecten la salud o el óptimo desempeño productivo de los bovinos. El control de los parásitos debe entonces estar basado en estrategias de manejo que tengan como objetivo reducir el uso de antihelmínticos, disminuir selección de parásitos a la resistencia y las descargas de los químicos al medio ambiente y dar oportunidad a los animales a que manifiesten su inmunidad natural. En este contexto, se ha propuesto un amplio menú de alternativas de control, unas implementadas y otras en desarrollo hasta ahora, basadas en la epidemiología y la dinámica poblacional de estos parásitos, entre las que se destacan el manejo racional de antihelmínticos, el manejo de pasturas, la selección de animales resistentes, el control biológico, el uso de pasturas con taninos concentrados, etc. Un aspecto esencial que debe señalarse es que cualquier medida de control recomendada debe ser un instrumento más a ser utilizado en el contexto epidemiológico de un particular sistema de producción, la cual debe estar sujeta a las metas de producción de los productores.

Hasta ahora, el método de control de mayor aplicación es el uso indiscriminado de medicamentos antihelmínticos, situación que ha conducido al surgimiento de la resistencia a estas sustancias en las poblaciones de nematodos. Para compensar esto, los productores recurren a incrementar la frecuencia de los tratamientos, sobre todo con medicamentos de actividad persistente, situación que ha agravado el problema del parasitismo en las fincas a causa de la insostenibilidad económica y ambiental de esta práctica, y produciendo estos resultados:

- Magnificación del problema parasitario en fincas.
- Gasto innecesario de productos antiparasitarios.
- Riesgo para la salud humana por la presencia de residuos químicos en productos de origen animal.
- Alto riesgo de aparición de resistencia en los nematodos a los compuestos químicos de mayor frecuencia de uso.
- Contaminación del medio ambiente debido al uso de lactonas macrocíclicas (avermectinas). Estas no despreciables consecuencias del uso irracional de los compuestos químicos, aunado al cada vez mayor interés de los consumidores por los problemas ambientales, una producción más limpia y por la aparición de la resistencia

a los antiparasitarios, ha conducido a que algunos productores inicien cambios en los enfoques para el control de las infecciones por endoparásitos en sus sistemas de producción ganaderos. Situación que los inducirá a introducir elementos sostenibles, de tal manera que para los que no cambien de opciones o alternativas las infecciones parasitarias continuarán siendo una causa importante de pérdidas económicas en sus sistemas de producción, aparte de que sus prácticas insostenibles los hará no competitivos y, quizá, los lleve a abandonar la actividad ganadera.



En la actualidad, el consenso entre los parasitólogos es integrar las medidas de control, pero su desarrollo es, por una parte, muy lento en comparación con las necesidades de los productores y, por otra, muchas de ellas se hallan en fase de experimentación, entonces no se encuentran disponibles en su totalidad. Al margen de las alternativas empleadas para el control de los parásitos gastrointestinales, un programa adecuado de control de helmintos requiere del conocimiento local o regional de los siguientes aspectos:

- La fluctuación en el tiempo de la carga parasitaria en los animales, la prevalencia de los distintos géneros de parásitos en los predios y las épocas de mayor contaminación de las praderas.
- El conocimiento de la bioecología de los parásitos, es decir, el conocimiento de los estados de vida libre en el estiércol y en las praderas.
- Períodos en los cuales los animales se afectan por el incremento de los efectos de los parásitos internos.
- La influencia de los sistemas de pastoreo sobre la dinámica de las enfermedades en los animales.

Por otra parte, puesto que cada especie de parásito debe considerarse como un sistema complejo de interacciones entre el hospedero, el parásito y el medio ambiente de un sistema de producción determinado, el control de los parásitos internos depende también de:

- Sistema de producción (leche, carne, doble propósito).
- Clima: templado o tropical.
- Manejo practicado en fincas: sistemas de pastoreo.
- Especies de helmintos involucrados.

En los sistemas de producción ganaderos, el control de los nematodos gastrointestinales en rumiantes abarca dos niveles: el del hospedero y el del ambiente.



## 1.7.1 Control de los nematodos gastrointestinales en el hospedero

Este se efectúa con el uso de antihelmínticos, de vacunas, de animales resistentes, con el mejoramiento de la nutrición animal o suplementación alimenticia y la etnoveterinaria.

### 1.7.1.2 Control con antihelmínticos

Para el control de los nematodos con antihelmínticos existen diferentes estrategias, de las cuales se destacan las siguientes:

#### 1.7.1.2.1 Tratamiento preventivo extensivo

Consiste en la aplicación de tratamientos durante largos períodos, determinados en lo fundamental por la persistencia del antiparasitario empleado, por ejemplo, los antihelmínticos usados mediante el sistema de liberación lenta; infortunadamente, tienen la doble desventaja de inducir resistencia por no remover el 100% de los parásitos adultos y dejar residuos en los productos de origen animal.

#### 1.7.1.2.2 Tratamiento curativo, de salvamento o de emergencia

Dirigido a la aplicación de tratamientos sólo a los animales clínicamente enfermos, y cuya desventaja es el riesgo de muerte de los animales o del incremento de las pérdidas indirectas.

#### 1.7.1.2.3 Tratamiento táctico

Tiene como objeto tratar los animales cuando van a ser trasladados a otras

áreas o praderas recién formadas, para evitar así el aumento de la contaminación ambiental. El tratamiento táctico requiere del conocimiento de los ciclos de los parásitos internos y de los factores que desencadenan los procesos de traslación de larvas infectivas en las pasturas, como ocurre cuando se presentan lluvias en épocas de verano.

#### 1.7.1.2.4 Tratamiento estratégico

En relación con este programa, es necesario precisar que el tratamiento estratégico es un concepto estadístico que se basa en la probabilidad de ocurrencia de ciertos eventos epidemiológicos en ciertas épocas del año en las condiciones normales de una región, por lo cual estos esquemas precisan del conocimiento de la dinámica de la traslación de las larvas y de la identificación de las épocas críticas de los tratamientos, con el objeto de interrumpir este proceso. Además, este tipo de control tiene en cuenta la menor cantidad de larvas de endoparásitos existentes en las pasturas durante las épocas secas del año.

Probablemente, una de las fragilidades del esquema estratégico de control es el intento de hacer coincidir los tratamientos antihelmínticos con otras

actividades en las fincas, lo cual puede hacer depender este esquema del resto de actividades propias del sistema de producción, perdiendo de vista que las épocas estratégicas no siempre son las mismas que pertenecen a otras labores. Esto no significa, sin embargo, que el control estratégico deba ser una actividad aislada en un sistema de producción.

---

**Por lo anterior, a diferencia del control tradicional practicado por los productores, que es esencialmente curativo, el programa estratégico debe realizarse en las épocas, edades y categoría de animales definidas con anterioridad.**

---

En época reciente, este tipo de control se validó en Colombia (Márquez *et al.*, 2003) satisfactoriamente en 13 fincas ganaderas de pequeños y medianos productores de tres pisos térmicos (frío, medio y cálido) de Cundinamarca y Boyacá. Los resultados de dicho trabajo permitieron sacar las siguientes recomendaciones para llevar a cabo controles de tipo estratégico:

- Realizar un primer tratamiento al inicio del verano: el fundamento de éste consiste en bajar la carga parasitaria de los animales y, por consiguiente, reducir el nivel de contaminación de las praderas y la tasa de traslación de larvas infectivas en las pasturas en la época menos favorable (épocas secas) para la su pervivencia de estas larvas.
- Efectuar el segundo tratamiento al final de la época seca, con el objeto de remover los parásitos adultos que sobrevivan al primer tratamiento y mantener la interrupción de la traslación de las larvas. Si se tuviera conocimiento de veranos prolongados, un tratamiento en la mitad de éste se recomendaría. Con este esquema se logra una reducción de la población de parásitos internos en los animales y un bajo nivel de contaminación de los pastos al inicio del próximo invierno.
- Hacer tratamientos selectivos o limitados, en especial en los animales jóvenes hasta el destete, es decir, no tratar animales adultos, pues éstos generalmente han desarrollado un adecuado nivel de inmunidad, hecho que se refleja en los bajos niveles de excreción de huevos (Márquez *et al.*, 1999; Márquez *et al.*, 2000; Márquez *et al.*, 2003). Con esta práctica se mantiene en refugio un buen porcentaje de la población de parásitos, previniéndose la selección para resistencia. La población de parásitos en refugio es el factor más importante a tener en cuenta en el momento de diseñar e implementar esquemas de control parasitario con miras a disminuir la velocidad de desarrollo de resistencia a los antiparasitarios. La población en refugio es la subpoblación de parásitos que no se expone a una particular medida de control (antihelmíntico), escapando, por tanto, al desarrollo de resistencia. Para el caso particular de los nematodos gastrointestinales, la población refugio la constituye la porción de población en estado de vida libre en las pasturas, larvas hipobióticas y la población de



parásitos de los animales que no son tratados. El tratamiento selectivo debe practicarse con rigor sobre todo antes o después de períodos de poco refugio, como ocurre cuando las condiciones ambientales son hostiles para la supervivencia de los estados de vida libre de los nematodos gastrointestinales. Esta situación es la que sucede en las regiones tropicales.

- Mediante pruebas de laboratorio, es necesaria la identificación de los parásitos internos que prevalecen en los predios, porque permite seleccionar en forma adecuada los antihelmínticos, en atención a que no todos estos medicamentos poseen el mismo nivel de eficacia contra todos los endoparásitos y a que no todos los nematodos del ganado presentan el mismo grado de patogenicidad.
- Hacer rotaciones anuales de los antihelmínticos. Aunque esta recomendación no está dilucidada en su totalidad, es la más aceptada hoy en día por parte de los parasitólogos a escala mundial.
- Vermifugar los animales de acuerdo con el peso de éstos, ya que así se evita subdosificarlos o sobredosificarlos.

**No obstante las bondades del control estratégico, éste presenta algunas limitaciones o desventajas que es necesario mencionar:**

- **Variaciones climáticas:** cuando ocurren variaciones en el clima de una región, en particular en el patrón del régimen de las lluvias, la dinámica de las poblaciones de larvas en las

pasturas se modifica, con la consecuente modificación de las cargas de los helmintos en los animales, lo cual implica hacer ajustes o tratamientos adicionales, como se mencionó anteriormente en relación con el segundo tratamiento.

- **Necesidad de conciliación con el manejo general de la finca:** los tratamientos estratégicos no deben depender de otras actividades de las fincas, puesto que aquéllos son definidos previamente.
- **Efectos a mediano plazo:** los efectos de esta estrategia no son inmediatos, lo cual puede conducir al desánimo del productor. Por el contrario, sus efectos son visualizados a mediano plazo (dos a cuatro años), en la medida en que es una alternativa de carácter preventivo, que busca disminuir los niveles de contaminación de las praderas y, por tanto, evitar altos niveles de infección de los huéspedes para no comprometer la productividad del sistema de producción.
- **Aparición de cepas resistentes:** lo cual depende, en lo fundamental, del tamaño de la población en refugio. El uso de los antiparasitarios debe hacerse con dos objetivos: a) Eliminación del parásito o, lo que sería ideal, mantener la carga parasitaria en niveles tolerables por el animal y compatibles con la productividad del sistema de producción, debido a que no existe ningún antiparasitario que actúe contra todos los tipos de parásitos y en todas las fases de su desarrollo. b) Prevenir las reinfecciones.

### 1.7.1.3 Uso de vacunas

Las vacunas constituyen la alternativa más deseable para combatir las infecciones del ganado por helmintos, por su condición no química de control; se espera que en el futuro su uso, basadas en antígenos recombinantes, sea una realidad. Existen esfuerzos recientes siguiendo el modelo de las vacunas contra *Dictyocaulus viviparus* y *D. filaria*; sin embargo, los resultados en este campo no son nada satisfactorios dados el desuso en que han caído las vacunas irradiadas y la inviabilidad para producir comercialmente vacunas. A pesar de ello, con excepción de la vacuna contra *D. viviparus*, no existen otras disponibles en el comercio. Son pocos los progresos existentes en este aspecto para bovinos, en contraste con lo que ocurre en el campo de los ovinos. Varias razones se esgrimen para explicar esta situación:

- Los principales laboratorios que trabajan vacunas contra helmintos orientan su trabajo hacia los ovinos.
- Hasta ahora, la resistencia antihelmíntica ha sido un problema en ovinos, mas no en bovinos.
- Los nematodos de los ovinos, en especial *Haemonchus*, son un problema mayor que los nematodos de los bovinos.
- Los bovinos son animales experimentales costosos.
- Se necesita acumular mayor información de los hospederos y los parásitos.

### 1.7.1.4 Uso de animales resistentes

Algunas razas de rumiantes han demostrado poseer la característica deseable de ser resistentes por naturaleza a los nematodos gastrointestinales. Por resistencia se entiende la habilidad de algunos animales para prevenir o limitar el establecimiento o subsecuente desarrollo de infección por helmintos. Resiliencia es la capacidad de ciertos bovinos para mantener una buena productividad no obstante la presencia de infección.

En cuanto a la correlación directa entre el número de huevos en heces y la carga parasitaria de los animales jóvenes, el nivel de excreción de huevos fecales es heredable, por lo que se sugiere como una de las alternativas para el control de endoparásitos, la práctica de seleccionar, en las fincas, animales resistentes.

### 1.7.1.5 Mejoramiento nutricional o suplementación alimenticia

Este aspecto es de considerable importancia por la relación sinérgica entre el nivel de infección por helmintos y la mal nutrición; se ha reportado que animales que reciben suplementación alimenticia reducen el número de huevos de helmintos por gramo de heces, situación que podría interactuar con el genotipo del animal, lo cual indica que las pérdidas de producción y las tasas de mortalidad debidas al parasitismo gastrointestinal disminuyen en los sistemas de producción de bovinos alimentados en forma adecuada.



### 1.7.1.6 Etnoveterinaria

Los medicamentos antihelmínticos provienen del uso de extractos y productos de plantas, como los aceites de castor y el quenopodio, a partir de un sinnúmero de plantas que poseen propiedades antihelmínticas, las cuales cayeron en desuso con el advenimiento de los más seguros y eficaces antihelmínticos sintéticos. Sin embargo, ha surgido un renovado interés en el campo de la salud animal tradicional tanto en países en desarrollo como en los

industrializados, debido al agotamiento del recurso antihelmíntico sintético y a los problemas ambientales ocasionados por su uso irracional. En este sentido, existen reportes sobre las propiedades antihelmínticas de algunas plantas como las leguminosas, por las altas concentraciones de taninos condensados en estas dicotiledóneas, los cuales pueden afectar los nematodos gastrointestinales y mejorar la productividad de los bovinos.

## 1.7.2 Control ambiental

### 1.7.2.1 Manejo de praderas o del pastoreo

Puesto que los pastos constituyen un puente de unión entre los estados de vida libre de los endoparásitos y los huéspedes, el eje central del manejo de praderas es diseñar esquemas que reduzcan las posibilidades de contacto entre las larvas infectivas de los parásitos en los pastos y el hospedero. Debe ser una práctica ideal en los esquemas de control de parásitos siempre que las situaciones particulares de los predios lo permitan. Con esto se logra reducir los estados de vida libre de los nematodos por falta de alimento al no haber hospederos disponibles, y disminuir las posibilidades de contacto entre los animales y las larvas infectivas; al final, se obtienen pasturas seguras con bajos niveles de contaminación

parasitaria. Desde el punto de vista del manejo, praderas “libres de parásitos”, “descontaminadas” o parasitológicamente “controladas” pueden obtenerse mediante sistemas de pastoreo rotacional y/o pastoreo alterno.



### 1.7.2.1.1 Pastoreo rotacional

Consiste en la división de las praderas en un número variable de potreros que permitan el movimiento periódico y secuencial de los animales con períodos de ocupación y descanso; la división de potreros puede hacerse mediante cercas eléctricas móviles o con el sistema tradicional. Este sistema aventaja al pastoreo continuo, en cuanto permite las posibilidades para que los ciclos parasitarios se desarrollen y se reinfecten los animales de manera periódica. Los beneficios del control parasitario a través del pastoreo rotacional pueden lograrse a través de dos alternativas: del tiempo de permanencia en los potreros o del tiempo de descanso; la elección dependerá de la mayor o menor capacidad de reinfección que pueda ocurrir en los bovinos, fenómeno que se relaciona, a su vez, con el tipo de clima. Así, por ejemplo, tiempos de permanencia inferiores a siete días impiden la reinfección de los hospederos provenientes de la contaminación de las praderas por los propios animales, puesto que la disponibilidad de las larvas será posible cuando los bovinos hayan abandonado los potreros. Lo anterior se debe a que a pesar de ser más rápido y exitoso el desarrollo de los estadios de vida libre de los nematodos en las regiones templadas que en las tropicales, su longevidad es mucho más corta en los climas tropicales, lo cual permitiría un mayor éxito en la rotación de potreros, basada en el tiempo de permanencia, en estas regiones, dada la mortalidad importante de larvas L3 que ocurren entre la cuarta y sexta semana de edad en estas zonas.

### 1.7.2.1.2 Pastoreo alterno

Este tipo de pastoreo es una alternativa eficaz para el control de los nematodos gastrointestinales, toda vez que se obtienen pasturas seguras utilizando diferentes especies de rumiantes (bovino-ovino) o distintas categorías dentro de una misma especie. El fundamento del pastoreo alterno radica en que:

- La tendencia en bovinos a desarrollar nematodos es diferente a la de los ovinos o, si existe transmisión cruzada ésta es de poca importancia. Esto hace que durante el tiempo en que los bovinos estén pastoreando no se está produciendo contaminación para los ovinos y las larvas L3 presentes disminuyen sus poblaciones por la acción de los factores climáticos.
- Se mantiene libre la pradera del hospedero o categoría animal objeto de control, impidiéndose el ciclo de las especies parasitarias específicas.
- Los bovinos mayores de 18 meses poseen un buen estado inmunitario contra nematodos gastrointestinales, los cuales actúan como “aspiradoras” de larvas que, luego de ser ingeridas, no podrán desarrollarse y contaminar los pastos.

Las principales bondades del manejo de praderas son:

- La racionalización del control químico.
- Existe información adecuada acerca de cómo diferentes sistemas de pastoreo pueden determinar pasturas seguras y cómo ellas benefician desde el punto de vista del control parasitario.



- Las pasturas seguras pueden ser utilizadas como una herramienta dentro del control integrado de parásitos, para el control de la resistencia antihelmíntica.
- Los sistemas a aplicar dependen de algunas variables, para lo cual la información epidemiológica es esencial.

La mayor limitante puede ser la dificultad o imposibilidad del ganadero para integrar estas alternativas en el manejo de su finca. El manejo adecuado de praderas debe estar basado en la epidemiología de los helmintos, en el cual es indispensable el conocimiento de las variaciones ambientales (temperatura y humedad) y de la supervivencia de las fases no parasitarias para poder estimar los intervalos de descanso de las pasturas. En Colombia la implementación de esta alternativa se dificulta por la escasa o casi nula información epidemiológica de estos parásitos en las diferentes áreas agroecológicas de nuestro país.



### 1.7.2.1.3 Control biológico

El control biológico ha sido definido como un medio ecológico desarrollado por el ser humano para reducir las poblaciones parasitarias a densidades subclínicas aceptables-no de eliminarlas-, o para conservar esta población en niveles no perjudiciales para los animales, usando antagonistas naturales vivos. El control biológico de los nematodos parasíticos está dirigido, particularmente, al control de los estadios de vida libre de los endoparásitos en las praderas; en contraste con los quimioterapéuticos que atacan la fase parasitaria en los hospederos. Hasta ahora, el hongo *Duddingtonia flagrans* ha demostrado tener mayor habilidad para reducir las larvas de parásitos tricostrongílidos en heces de animales.

Este hongo pasa a través del tracto gastrointestinal de los hospederos como esporas sin sufrir alteración alguna, las cuales germinan después y se extienden por toda la materia fecal fresca para atrapar larvas en movimiento antes de que migren a los pastos. Aparte de *D. flagrans*, existen otras especies de hongos que tienen esta habilidad, los cuales pueden actuar en los huevos, en las larvas en desarrollo o en las larvas infectantes, por medio de diferentes estructuras (anillos constrictores, hifas, redes, etc.) que desarrollan en presencia de nematodos.

### 1.7.2.1.4 Silvopastoreo

Una nueva alternativa surge en el escenario de los endoparásitos de bovinos como propuesta para el control de los nematodos gastrointestinales de rumiantes, sobre todo en regiones tropicales y subtropicales: el silvopastoreo. Un sistema silvopastoril (SSP) es una opción de producción, en el cual árboles y arbustos interactúan con pastos y animales bajo un sistema de manejo integral.

Los sistemas silvopastoriles pueden mitigar el impacto de los endoparásitos en el ganado directa e indirectamente, por el estado de confort y mejoramiento nutricional de los animales, en particular gracias a:

- Mayor volumen de biomasa comestible, lo cual permite a los animales hacer una mejor selección de los alimentos.
- Alimentación de los animales con las partes más altas de las plantas (ramoneo), lo cual disminuye los consumos cercanos al suelo y, por tanto, los niveles de infección con endoparásitos, pues es conocido que la mayor cantidad de larvas L3 se localizan entre 0 y 25 cm de altura de los pastos.
- Altura de la biomasa
- Superior a los 35 cm; lo cual dificulta la traslación de estas larvas a los ápices de estas plantas y disminuye las posibilidades de infección de los huéspedes.
- Mayor desarrollo de una fauna coprófaga, que contribuye a la descomposición rápida de las excretas e impide, por lo tanto, el desarrollo de las larvas a estados infectivos.

La **tabla 1** presenta los esquemas de control con base en las distintas opciones tecnológicas disponibles, que pueden usarse solas o en conjunto con otras.

Debido a la no sostenibilidad del principal esquema de control parasitario tradicionalmente empleado (compuestos químicos), la tendencia actual es la combinación adecuada de diferentes alternativas de control (químicas y no químicas), la cual ha demostrado ser más eficaz y sostenible que la dependencia a un solo método de control. Esta estrategia es conocida como control integrado de parásitos, definido como el uso racional de medidas de control biológicas, biotecnológicas y no químicas con prácticas de manejo o estrategias de selección de razas, con el propósito de reducir el uso de agentes químicos a un mínimo absoluto. En otras palabras, es la integración planeada de una serie de alternativas que apunte a la minimización del uso de pesticidas (antihelmínticos) y la maximización de los beneficios de la producción.

Uno de los problemas serios que tiene la aplicación del CIP, en especial en países no desarrollados, radica en que es más complejo y exigente que los métodos convencionales de control, por cuanto requiere mayor planificación e inversión por parte de los productores; además, de sus renuencias porque perciben que los métodos fáciles y simples de control empleados por ellos todavía les "funcionan bien". Ante esta realidad, un fuerte componente de transfe-



rencia de tecnología se requerirá en estos países, lo cual es poco probable que ocurra dado el cada vez menor esfuerzo estatal destinado a esta actividad.

Sobre la necesidad urgente de evaluar lo realizado hasta ahora en relación con el control parasitario y decidir sobre las acciones para lograr un control sostenible de endoparásitos, se precisa lo siguiente (Van Wyk, 2002):

- Desestimular todo aquello que vaya en contra de la protección de la población de parásitos en refugio, lo mismo que de las actividades que tengan poco o ningún efecto en mejorar la sostenibilidad del control de los nematodos gastrointestinales.
- Realizar sólo tratamientos selectivos.
- Evitar todo método no sostenible en el marco del CIP.
- Propender por la producción óptima y sostenible en los sistemas de producción, en vez de la producción máxima de los animales.
- Estar atento a las alternativas disponibles y tratar selectivamente sólo a los animales que se van a beneficiar con los tratamientos.

Los principales componentes del control integrado de parásitos son:

- Respuesta inmune adquirida incrementada.
- Selección de razas, selección de animales resistentes.
- Mejoramiento de las prácticas de manejo.
- Monitoreo de la carga parasitaria (recuento de hpg, una o dos veces al año).
- Evaluación del umbral de desafío para diferentes razas de bovinos en los diferentes sistemas de producción.
- Adecuado conocimiento ecológico de la relación huésped-parásito.
- Reducción del desafío larvario en las praderas.
- Nutrición óptima.
- Utilización de plantas naturales con factores antiparasitarios, con altos contenidos de taninos, por ejemplo.
- Vermifugación selectiva para reducir la presión de selección sobre los parásitos, con fundamento en el mantenimiento de subpoblaciones de parásitos en refugio.



Tabla 1. Opciones tecnológicas disponibles para el control de los nematodos gastrointestinales de bovinos

| Técnica                                            | Requerimiento                                   | Nivel de aceptación |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------|
| <b>Estrategias basadas en medicamentos</b>         |                                                 |                     |
| Pesar animales antes de tratamientos               | Mayor laboriosidad                              | Bajo                |
| Administración oral correcta                       | Colocar jeringa sobre la lengua                 | Alto                |
| Reducir consumo de alimentos antes del tratamiento | Restringir alimento 12-24 horas                 | Bajo                |
| Reducir número de tratamientos                     | Incrementar intervalo entre tratamientos        | Medio               |
| Monitorear eficacia de los antihelmínticos         | Pruebas de medicamentos antetratamientos        | Bajo                |
| Tratamiento de larvas hipobióticas                 | Antihelmínticos específicos en tiempo apropiado | Bajo                |
| Rotación de medicamentos                           | Rotación anual de antihelmínticos               | Medio               |
| Medicamentos de corta acción                       | Determinar parásitos específicos                | Bajo                |
| <b>Estrategias basadas en manejo</b>               |                                                 |                     |
| Mezcla de categorías animales de la misma especie  | Adultos y jóvenes                               | Medio               |
| Mezcla de animales de diferentes especies          | Rumiantes y no rumiantes                        | Bajo                |
| Integración de ganado, cultivos y selva            | Alternativa de cultivos                         | Medio               |
| Introducción de parásitos SS                       | Conocimiento de genética                        | Ninguno             |
| Combinar bases químicas                            | Riesgo de alta selección de parásitos           | Alto                |
| Manejo de densidad animal                          | Necesidad de áreas grandes                      | Medio               |
| Tratamiento de categorías en riesgo                | Tratamientos preventivos                        | Alto                |
| Cuarentena de nuevos animales                      | Manejo preventivo                               | Bajo                |
| Tratar dos veces vs doble dosis                    | Entrenamiento farmacológico                     | Bajo                |
| Trasladar y dosificar                              | Trasladar animales sin tratamiento              | Alto                |
| TST: terapéutica y producción                      | Evaluación clínica                              | Alto                |
| Método Famacha                                     | Entrenamiento específico                        | Alto                |
| <b>Estrategias basadas en tecnología</b>           |                                                 |                     |
| Selección de animales resistentes                  | Registro de datos de animales                   | Mediano             |
| Marcadores genéticos                               | Compañías de reproducción                       | Mediano             |
| Vacunas                                            | No disponibles                                  | Ninguno             |
| Control biológico: hongos                          | Efectos continuos                               | Ninguno             |
| Medicina herbaria                                  | Estudios farmacológicos                         | Mediano             |

Fuente: Molento, 2009.



## 1.8 CONCLUSIONES



En una época en la que los consumidores presionan cada vez más por la producción de alimentos inocuos, es imperativo cambiar los métodos tradicionales de control de los parásitos del ganado por estrategias agroecológicas en las cuales la atención al medio ambiente, al problema de la resistencia de los parásitos y a la salud pública deben ser pilares fundamentales en el diseño de las nuevas estrategias de control parasitarios.

En este mundo de transformaciones y de cambio de paradigmas, se requiere pasar de los enfoques de producción máxima a enfoques de producción óptima.

El control convencional de los parásitos del ganado en la actualidad se considera no sostenible económica, ambiental y socialmente, porque afecta negativamente el medio ambiente, incrementa los riesgos de que se presenten residuos químicos en los alimentos de origen animal y porque ha acelerado

el desarrollo de la resistencia a los antihelmínticos en las poblaciones parasitarias. Esto requiere del desarrollo y aplicación de nuevas alternativas al control tradicional de los parásitos.

Se precisa el conocimiento de la epidemiología de los nematodos gastrointestinales de bovinos que sirva de soporte para el diseño de las nuevas estrategias de control.

Es necesario que los asistentes técnicos del sector pecuario estén atentos, capacitados y entrenados en las nuevas opciones tecnológicas para el control de los parásitos de bovinos.

Es necesario contar con políticas gubernamentales que apoyen los esfuerzos de investigación en el área de la parasitología veterinaria en Colombia, así como impulsar mecanismos de transferencia de tecnología o de vinculación tecnológica como se le denomina hoy.

## 2. RESISTENCIA DE LOS NEMATODOS GASTROINTESTINALES DE RUMIANTES A LOS ANTIHELMÍNTICOS

El descubrimiento de sustancias químicas para el control de los parásitos gastrointestinales en los animales ha sido exitoso gracias al desarrollo de antiparasitarios de alta eficacia y amplio espectro, con un impacto profundo a partir del momento en que el tiabendazol apareció en el mercado farmacéutico.

Desde entonces, y gracias al desarrollo de nuevas moléculas, las tres familias de antihelmínticos de amplio espectro son de uso corriente en los animales de producción.

Pocos años después del impacto positivo causado, empezó a notarse que algunas especies de nematodos gastrointestinales evadían los efectos letales de determinados antihelmínticos, por la baja respuesta clínica observada en los animales tratados. Se estaba entonces ante la presencia del fenómeno de resistencia a los antihelmínticos en los pequeños rumiantes, convirtiéndose, quizás, en la amenaza más importante que tienen que enfrentar actualmente tanto los productores como los médicos veterinarios para lograr un control adecuado y sostenible de los parásitos del ganado en el mundo. Esta situación se torna crítica cuando los productores cambian de manera indiscriminada el uso de un antihelmíntico por otro,

con lo que presionan una mayor resistencia hasta llegar a casos de resistencia múltiple, es decir, resistencia a más de una familia antihelmíntica (Gearay *et al.*, 2012).

Este capítulo presenta los factores que favorecen el desarrollo de la resistencia antihelmíntica, la situación de este problema a escala mundial, los métodos de diagnóstico desarrollados hasta ahora y las estrategias que se recomiendan para controlarla.





## 2.1 SITUACIÓN OVINA Y CAPRINA

Los reportes iniciales de resistencia antihelmíntica ocurrieron al final de la década de 1940 e inicio de la de 1950, relacionados con la resistencia a la fenotiazina de *Haemonchus contortus* de ovejas y pequeños estróngilos de caballos (figura 8).

Posteriormente, en 1961, se introdujo en el mercado el tiabendazol como el primer antihelmíntico que combinaba eficacia de amplio espectro y baja toxicidad, lo que produjo una rápida aceptación y uso para el control de los endoparásitos.



Figura 8. Cronología del desarrollo de la resistencia a los antihelmínticos

La primera evidencia de resistencia al tiabendazol ocurrió en 1964 cuando, a los pocos años de haber sido introducido este benzimidazol, se conoció el primer reporte de resistencia de *H. contortus* en pequeños rumiantes. Más tarde, debido al amplio uso de los benzimidazoles, hubo reportes de resistencia nuevamente de *H. contortus* en ovejas y en ciatostomas de equinos (Nielsen *et al.*, 2014). El número de reportes de resistencia a los benzimidazoles fue creciendo hasta que se conocieron informaciones sobre resistencia a estos antiparasitarios en otros nematodos tricostrongílidos, como *Teladorsagia circumcincta* y *Trichostrongylus colubriformis*. En 1976 y 1987, se conocieron informes de resistencia en Sudáfrica al levamisol/morantel y a las lactonas macrocíclicas, respectivamente. A partir de estos reportes iniciales, la resistencia ha aparecido y se ha extendido en el mundo en especies diferentes a los pequeños rumiantes, en bovinos y equinos.

La prevalencia e incidencia de la resistencia antihelmíntica dan cuenta de la enorme importancia económica que este fenómeno tiene en el contexto de la producción pecuaria mundial. Esta situación la ilustra el resultado arrojado por una encuesta realizada en 1998 en 77 países miembros de la Organización Internacional de Epizootias (OIE), en la que en 55% de estos países se ha diagnosticado resistencia a por lo menos un agente antiparasitario y, de éstos, 86% informó tener diagnóstico de resistencia a antihelmínticos, especialmente en ovinos.

Una mirada sobre el estado actual de la resistencia a los antihelmínticos da una idea de la magnitud del problema desde la década de 1990, poniéndose de manifiesto que este problema ha pasado de ser un tema de interés académico para convertirse en la principal amenaza que tienen los sistemas de producción con pequeños rumiantes.

Actualmente, debido al surgimiento de la resistencia múltiple en especies como *H. contortus*, *T. circumcincta* y *T. colubriformis*, las industrias ovino y caprina están amenazada en algunos países suramericanos, en Sudáfrica, el suroriente de Estados Unidos y en Malasia. Una situación parecida viven los productores de Nueva Zelanda y Australia, aunque con menos severidad; sin embargo, en estos dos últimos países se conocen ya reportes de resistencia a la moxidectina (Kaplan y Vidyasankar, 2012). En general, en el continente europeo la mayor resistencia al grupo de los benzimidazoles se presenta en nematodos de ovejas y cabras, y en menor proporción en caballos, creyéndose que el grupo de antihelmínticos levamisol/morantel mantiene todavía altos niveles de eficacia, no obstante la existencia de informes que revelan la presencia de resistencia a este grupo en cerdos (Kaplan y Vidyasankar, 2012).



En cuanto a las ivermectinas, se conocen informes que señalan el surgimiento de la resistencia a este grupo de fármacos, como la existente en Escocia. En Gran Bretaña, en un estudio llevado a cabo para probar la eficacia del levamisol en corderos infectados artificialmente con una cepa de *T. circumcincta* resistente a fenbendazol y a la ivermectina más fenbendazol, se encontró la primera evidencia de resistencia a la ivermectina en Europa y el primer caso de resistencia múltiple en Gran Bretaña.

**Se sabe que en África existe resistencia a los tres principales antihelmínticos de amplio espectro, con el agravante de padecerse resistencia múltiple en varios de los países de ese continente, principalmente en Kenia y Sudáfrica.**

Durante un estudio Kaplan y Vidya-sankar (2012) encontraron que de los 60 predios evaluados 90% presentó resistencia a cepas de parásitos a diferentes compuestos químicos pertenecientes a por lo menos un grupo de antihelmínticos, mientras que 40% fue resistente a más de tres grupos antihelmínticos (benzimidazol, levamisol, salicilanilida, ivermectina), lo cual no deja de ser preocupante.

En Australia, existe resistencia a los benzimidazoles, el levamisol/morantel, las lactonas macrocíclicas y resistencia múltiple, tornando crítica la situación

en este país (Waller, 1995). En Estados Unidos, debido tal vez a que la industria ovina no tiene la importancia que en otros países, se conocen pocos reportes sobre resistencia a los antihelmínticos, salvo algunos pocos de los estados de Luisiana y Florida, en los que se informa sobre resistencia a los benzimidazoles y a las ivermectinas.

En América del Sur, la situación de la resistencia en los nematodos de ovinos es preocupante: Argentina (Eddi *et al.*, 1997), Brasil (Echevarria *et al.*, 1996), Paraguay (Maciel *et al.*, 1996) y Uruguay (Nari *et al.*, 1996) poseen altos y extensos niveles de resistencia a los antihelmínticos, creyéndose incluso que los grupos más usados, como los benzimidazoles y levamisol/morantel, han llegado al fin de su efectividad quimioterapéutica. En Brasil, por ejemplo, se conocen los resultados de un estudio realizado en 31 rebaños de ovinos, en los que se detectó resistencia al tiabendazol en 38% de los rebaños evaluados, al levamisol en 25,8% y con resistencia múltiple 19,4%; el parásito que resistió al tratamiento con tiabendazol fue *Haemonchus* spp., mientras que *Trichostrongylus* spp. y *Ostertagia* spp., demostraron resistencia al tratamiento con tetramisol (Echevarria y Alfredo, 1989).

Esto quiere decir que el problema de resistencia se presenta entre latitudes 10° sur y 30° sur, donde se encuentran países como Argentina, Australia, Brasil, Nueva Zelanda, Paraguay, Sudáfrica y Uruguay, que cuentan con grandes explotaciones ovinas

y caprinas. Es de destacar que estas especies se caracterizan por no desarrollar respuestas sólidas que les permitan enfrentar exitosamente los endoparásitos, además de ser explotadas en condiciones de pastoreo permanente a lo largo del año en regiones de alta humedad (regiones tropicales

y subtropicales), donde las condiciones son favorables para la diseminación y transmisión de poblaciones de parásitos resistentes. Resultados de estudios más recientes demuestran que en otros países del continente americano la resistencia antihelmíntica en ovinos se está extendiendo (tabla 2).





Tabla 2. Reportes de resistencia antihelmíntica en predios de ovinos en el continente americano

| País      | Proporción de predios encontrados con resistencia |     |     |     |     |     |             | Género de parásito  | Número de predios | Referencia                            |
|-----------|---------------------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-------------|---------------------|-------------------|---------------------------------------|
|           | BZ                                                | LEV | IVM | MOX | DRM | CLO | Combinación |                     |                   |                                       |
| Brasil    | 90                                                | 84  | 13  | -   | -   | 20  | 73          | H, Tel, Tri         | 182               | Echevarría <i>et al.</i> (1966)       |
|           | 100                                               | 96  | 100 | -   | -   | 100 | 33          | NR                  | 6                 | Socol <i>et al.</i> (1996)            |
|           | 100                                               | 95  | 28  | -   | -   | -   | -           | H, Tri              | 29                | Farias <i>et al.</i> (1997)           |
|           | 88                                                | 41  | 59  | -   | -   | -   | -           | H, Tri, Oes         | 16                | Melo <i>et al.</i> (2003)             |
|           | 88                                                | 38  | 78  | 23  | -   | 56  | 38          | H, Tel, Tri, C      | 42                | Thomaz-Socol <i>et al.</i> (2004)     |
|           | 100                                               | 86  | 100 | 86  | -   | 93  | 75          | H, Tel, Tri, C, Oes | 16                | Szczesny-Moraes <i>et al.</i> (2010)  |
|           | 89                                                | 30  | 80  | 33  | 70  | 80  | -           | NR                  | 10                | Da-Cruz <i>et al.</i> (2010)          |
|           | 40                                                | 22  | 6   | -   | -   | -   | 11          | H, Tel, Tri         | 65                | Eddi <i>et al.</i> (1996)             |
| Argentina | 53                                                | 25  | 50  | -   | -   | 56  | -           | NR                  | 32                | Caracostantogolo <i>et al.</i> (2005) |
| Uruguay   | 80                                                | 71  | 1   | -   | -   | -   | -           | H, Tel, Tri         | 252               | Nari <i>et al.</i> (1996)             |
|           | 80                                                | 60  | 60  | -   | -   | -   | -           | H, Tel, Tri         | 25                | Mederos (2002)                        |
|           | 91                                                | 65  | 65  | -   | -   | 62  | -           | NR                  | 23                | Bonino y Mederos (2003)               |
|           | 96                                                | 80  | 85  | 26  | -   | 90  | -           | NR                  | 82                |                                       |
| Paraguay  | 73                                                | 68  | 73  | -   | -   | -   | -           | NR                  | 37                | Maciel <i>et al.</i> (1996)           |

|                |     |    |     |    |   |   |    |                |    |                                       |
|----------------|-----|----|-----|----|---|---|----|----------------|----|---------------------------------------|
| Estados Unidos | 96  | 53 | 65  | 15 | - | - | -  | H              | 26 | Howell <i>et al.</i> (2008)           |
|                | 100 | 50 | 100 | -  | - | - | -  | Tri            | 2  |                                       |
| México         | 25  | 0  | 0   | -  | - | - | -  | H, Tel, Tri, C | 8  | García-Flores <i>et al.</i> (2003)    |
|                | 58  | 0  | 36  | -  | - | - | -  | H, Tri         | 12 | Torres-Acosta <i>et al.</i> (2003)a   |
|                | 15  | 0  | 0   | -  | - | - | -  | H              | 38 | Torres-Acosta <i>et al.</i> (2003)b   |
|                | 100 | 16 | 72  | -  | - | - | -  | NR             | 19 | Nuncio-Ochoa <i>et al.</i> (2005)     |
|                | 0   | 0  | 10  | -  | - | - | -  | H, Tel         | 20 | Montalvo-Aguilar <i>et al.</i> (2006) |
|                | 78  | 0  | 17  | -  | - | - | -  | H, Tri         | 24 | Torres-Acosta <i>et al.</i> (2007)    |
| Cuba           | 0   | 50 | 0   | -  | - | - | 50 | H, Tri         | 20 |                                       |
| Nicaragua      | 0   | 33 | 33  | -  | - | - | -  | Tri            | 2  | Arece <i>et al.</i> (2004)            |
| Costa Rica     | 85  | -  | 71  | -  | - | - | -  | NR             | 3  | Rimbaud <i>et al.</i> (2005)          |
| Colombia       | 25  | 21 | 25  | 1  | 2 | - | -  | H, Tri, Tel, C | 32 | Maroto <i>et al.</i> (2009)           |
|                |     |    |     |    |   |   |    |                |    | Márquez <i>et al.</i> (2014)          |

BZ: benzimidazol, LEV: levamisol, IVM: ivermectina, MOX: moxidectina, DRM: doramectina, CLO: closantel

H: *Haemonchus* spp., Tel: *Teladorsagia* spp., Tri: *Trichostrongylus* spp., C: *Cooperia* spp., Oes: *Oesophagostomum* spp.

-: no incluido, NR: no reportado.

Fuente: modificado de Torres-Acosta *et al.* (2012).



## 2.2 SITUACIÓN BOVINA

Los reportes de resistencia antihelmíntica en bovinos son menos conocidos que en los pequeños rumiantes, lo que ha dado pie para creer que este problema no tiene importancia todavía en los sistemas de producción bovina del mundo. Sin embargo, estudios llevados a cabo recientemente (Anziani *et al.*, 2001, 2004; Fiel *et al.*, 2001; Mejía *et al.*, 2003; Suárez y Cristel, 2007) han demostrado altos niveles de resistencia a la ivermectina-milbemicina en *Cooperia* spp., lo que permite suponer que este problema en nematodos de bovinos podría ser más común de lo que se cree (tabla 3). El problema de la resistencia de los nematodos gastrointestinales de los bovinos a los antihelmínticos está presente y se está extendiendo en los continentes europeo, americano y en Oceanía. En este último, se conocen reportes de Nueva Zelanda (Leathwick *et al.*, 2001) en los que se informa de la resistencia a benzimidazoles e ivermectina, siendo *C. oncophora* el parásito del que se ha recuperado el mayor número de larvas en los coprocultivos postratamiento (McKenna, 2010). Así mismo, en el Reino Unido se ha informado de la detección de resistencia del género *Cooperia* a las avermectinas Soutello *et al.*, 2007; Condi *et al.*, 2009; Gasbarre *et al.*, 2009).

Se conocen dos primeros casos de resistencia detectados recientemente en América del Norte, siendo *Ostertagia*

y *Trichostrongylus* los parásitos más involucrados y en menor medida, *Cooperia* y *Haemonchus*. La misma información da cuenta de la resistencia múltiple de *Haemonchus* a la ivermectina y a los benzimidazoles (Conder, 1998).

**En Suramérica, el tema de la resistencia a los antihelmínticos en nematodos de bovinos está tomando importancia, y se han realizado trabajos para conocer la realidad en algunos países suramericanos, como Argentina, Brasil y Colombia.**

De estos estudios se conocen algunos resultados, entre ellos los de Brasil, país en el que se ha evaluado la susceptibilidad de *Haemonchus* spp. a oxfendazol y fenbendazol en terneros de 6 a 10 meses de edad; se encontraron porcentajes de reducción de 60% y 81%, respectivamente, evidenciándose la presencia de resistencia en este helminto (Pinheiro *et al.*, 1990). En este país se ha reportado también la resistencia a la ivermectina en cepas de *C. oncophora* de bovinos. Resultados de trabajos realizados también en Brasil, dan cuenta de la resistencia a la ivermectina en *H. placei* y en *C. punctata*.

En Argentina, en el 2000, se detectaron los primeros casos de resistencia de nematodos de bovinos a las avermectinas: se identificó a *C. pectinata* como resistente a la ivermectina y a *C. oncophora* a la doramectina.

### Control sostenible de los nematodos gastrointestinales en rumiantes

**Tabla 3.** Reportes de resistencia antihelmíntica en nematodos gastrointestinales de bovinos

| País           | Clase de antihelmíntico | Ruta de administración             | No. de fincas | Especies/género de nematodos*                                                     |
|----------------|-------------------------|------------------------------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Argentina      | ML, BZ                  | Inyectable                         | 1             | <i>Haemonchus placei</i>                                                          |
|                | ML, BZ                  | Inyectable, oral                   | 16            | <i>Cooperia</i> spp., <i>Ostertagia ostertagi</i>                                 |
|                | ML                      | Inyectable                         | 1             | <i>Cooperia oncophora</i>                                                         |
|                | ML, BZ, LEV             |                                    | 1             | <i>Haemonchus</i> spp., <i>Cooperia</i> spp., <i>Ostertagia</i> spp.              |
| Australia      | ML                      | Pour-on, oral                      | 2             | <i>Cooperia</i> spp., <i>H. placei</i>                                            |
|                | BZ                      | Oral                               | 1             | <i>Trichostrongylus axei</i>                                                      |
| Brasil         | ML                      | Inyectable                         | 5             | <i>H. placei</i> , <i>C. punctata</i> , <i>C. spatulata</i> , <i>C. pectinata</i> |
|                | ML, BZ, LEV             | Inyectable                         | >22           | <i>Cooperia</i> spp., <i>Haemonchus</i> spp., <i>Oesophagostomum</i> spp.         |
|                | ML                      | Inyectable                         | 1             | <i>H. placei</i> , <i>C. punctata</i> , <i>C. spatulata</i>                       |
|                | ML                      | Inyectable                         | 1             | <i>C. punctata</i> , <i>C. pectinata</i> , <i>O. radiatum</i>                     |
| Bélgica        | LEV                     | Inyectable                         | 1             | <i>O. ostertagi</i>                                                               |
| Reino Unido    | ML                      | Inyectable                         | 1             | <i>Cooperia</i> spp.                                                              |
| Alemania       | ML                      | Inyectable                         | 10            | <i>C. oncophora</i> , <i>O. ostertagi</i>                                         |
| India          | Tartrato de morantel    | Oral                               | 1             | <i>H. placei</i>                                                                  |
| Nueva Zelanda  | BZ                      | Oral                               | 1             | <i>C. oncophora</i>                                                               |
|                | BZ                      | Oral                               | 10            | <i>Cooperia</i> spp., <i>Ostertagia</i> spp., <i>Trichostrongylus</i> spp.        |
|                | ML                      | Oral, tópico (pour-on), inyectable | 2             | <i>Cooperia</i> spp.                                                              |
|                | BZ                      | Oral                               | 1             | <i>C. oncophora</i> , <i>O. ostertagi</i>                                         |
|                | ML                      | Tópico (pour-on)                   | 1             | <i>C. oncophora</i> , <i>T. longispicularis</i>                                   |
|                | ML                      | Tópico (pour-on)                   | 5             | <i>C. oncophora</i>                                                               |
|                | ML, BZ                  | Oral                               | 59            | <i>Cooperia</i> spp.                                                              |
| Estados Unidos | ML, BZ                  | Tópico (pour-on), inyectable, oral | 1             | <i>H. placei</i> , <i>H. contortus</i> , <i>Cooperia</i> spp.                     |
|                | ML                      | Inyectable                         | 1             | <i>C. oncophora</i> , <i>O. ostertagi</i>                                         |
| Colombia       | ML                      | Inyectable                         | 36            | <i>Cooperia</i> spp.                                                              |
|                | BZ                      | Oral                               | 36            | <i>Cooperia</i> spp.                                                              |

ML: lactonas macrocíclicas, BZ: benzimidazol, LEV: levamisol.

Fuente: Modificado de Sutherland y Leathwick, 2011.



Es probable que a partir de estos estudios el problema de la resistencia se haya incrementado por el alto número de tratamientos con ivermectina que se le practica al ganado de carne en ese país (Anziani, 2004; Suárez y Cristel, 2007). Desde 2003, se tiene conocimiento, allí, de casos de resistencia multiespecie y multidroga en la región pampeana. Un estudio realizado en un predio de esa región demostró la resistencia de *C. punctata*, *O. ostertagi* y *H. placei* a los benzimidazoles, en tanto que *C. oncophora* resultó resistente a ivermectinas y benzimidazoles. De acuerdo con Mejía *et al.* (2003), la aparición de este problema pudo deberse al uso intensivo de antihelmínticos, a la ausencia de población refugio y a la frecuente circulación de bovinos infectados en esa zona.

En lo relacionado con *Fasciola hepatica*, se conocen reportes de resistencia de este parásito tanto en bovinos como en ovinos. En 1967 se conoció el primer reporte al hexaclorofeno y posteriormente se informó de la

resistencia a la rafoxanida, y más recientemente, en 1998, de la aparición de resistencia de *F. hepatica* al triclabendazol en bovinos y ovinos de una región de Holanda (Moll *et al.*, 2000).

En Colombia, el primer estudio (Márquez *et al.*, 2008b) -realizado en 2007- para evaluar el estado de susceptibilidad o resistencia de los nematodos a tres productos antihelmínticos (albendazol, ivermectina, levamisol) en 36 fincas del sistema de producción de lechería especializada en la Sabana de Bogotá y valles de Ubaté y Chiquinquirá, reveló resistencia a estos antihelmínticos.

En la **tabla 4** se muestra el promedio de hpg en los grupos control y tratados (pre y postratamiento) y el porcentaje de reducción del conteo de huevos fecales en 35 predios de bovinos tratados con ivermectina (Ivomec® 1%) en la Sabana de Bogotá y los valles de Ubaté y Chiquinquirá.

En la **tabla 5** se muestra el promedio de hpg en los grupos control y tratados (pre y postratamiento) y el porcentaje de reducción del conteo de huevos fecales en 35 predios de bovinos tratados con albendazol (Bovex® 25%) en la Sabana de Bogotá y los valles de Ubaté y Chiquinquirá.

En la **tabla 6** se muestra el promedio de hpg en los grupos control y tratados (pre y postratamiento) y el porcentaje de reducción del conteo de huevos fecales en 35 predios de bovinos tratados con levamisol (Ripercol® 18,8%) en la Sabana de Bogotá y los valles de Ubaté y Chiquinquirá.

**Tabla 4.** Promedio de huevos por gramo de heces y porcentaje de reducción del conteo de huevos fecales en bovinos tratados con Ivomec® 1%

| Finca No. | Pretratamiento          |                         | Postratamiento          |                         | Porcentaje de reducción de hpg (95% IC) |
|-----------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------------------------|
|           | Promedio de hpg control | Promedio de hpg tratado | Promedio de hpg control | Promedio de hpg tratado |                                         |
| 1         | 300                     | 281                     | 295                     | 0                       | 100 <sup>a</sup>                        |
| 2         | 268                     | 268                     | 290                     | 0                       | 100 <sup>a</sup>                        |
| 3         | 445                     | 450                     | 465                     | 30                      | 93,5 (62-99) <sup>c</sup>               |
| 4         | 265                     | 285                     | 205                     | 0                       | 100 <sup>a</sup>                        |
| 5         | 200                     | 185                     | 240                     | 0                       | 100 <sup>a</sup>                        |
| 6         | 550                     | 545                     | 554                     | 4,5                     | 99,2 (93-100) <sup>a</sup>              |
| 7         | 500                     | 504                     | 495                     | 9                       | 99,1 (92-100) <sup>a</sup>              |
| 8         | 240                     | 250                     | 250                     | 5                       | 98 (83-100) <sup>b</sup>                |
| 9         | 372                     | 377                     | 377                     | 0                       | 100 <sup>a</sup>                        |
| 10        | 259                     | 268                     | 313                     | 4,5                     | 98,6 (88-100) <sup>b</sup>              |
| 11        | 425                     | 405                     | 365                     | 0                       | 100 <sup>a</sup>                        |
| 12        | 418                     | 413                     | 413                     | 4,5                     | 98,9 (91-100) <sup>a</sup>              |
| 13        | 388                     | 384                     | 384                     | 0                       | 100 <sup>a</sup>                        |
| 14        | 504                     | 500                     | 645                     | 0                       | 100 <sup>a</sup>                        |
| 15        | 230                     | 215                     | 320                     | 0                       | 100 <sup>a</sup>                        |
| 16        | 550                     | 550                     | 716                     | 0                       | 100 <sup>a</sup>                        |
| 17        | 300                     | 306                     | 281                     | 6,2                     | 97,8 (80-100) <sup>b</sup>              |
| 18        | 400                     | 395                     | 395                     | 0                       | 100 <sup>a</sup>                        |

| Finca No. | Pretratamiento          |                         | Postratamiento          |                         | Porcentaje de reducción de hpg (95% IC) |
|-----------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------------------------|
|           | Promedio de hpg control | Promedio de hpg tratado | Promedio de hpg control | Promedio de hpg tratado |                                         |
| 19        | 400                     | 400                     | 415                     | 5                       | 98,8 (90-100) <sup>a</sup>              |
| 20        | 415                     | 410                     | 405                     | 5                       | 97,5 (78-100) <sup>b</sup>              |
| 21        | 170                     | 170                     | 185                     | 0                       | 100 <sup>a</sup>                        |
| 22        | 237                     | 200                     | 243                     | 18                      | 92,3 (26-99) <sup>c</sup>               |
| 23        | 431                     | 427                     | 450                     | 4,5                     | 99 (92-100) <sup>a</sup>                |
| 24        | 463                     | 468                     | 481                     | 4,5                     | 99,1 (92-100) <sup>a</sup>              |
| 25        | 295                     | 260                     | 295                     | 0                       | 100 <sup>a</sup>                        |
| 26        | 340                     | 340                     | 345                     | 10                      | 97,1 (74-100) <sup>b</sup>              |
| 27        | 220                     | 220                     | 215                     | 0                       | 100 <sup>a</sup>                        |
| 28        | 345                     | 335                     | 530                     | 180                     | 66 (27-84) <sup>c</sup>                 |
| 29        | 620                     | 615                     | 615                     | 0                       | 100 <sup>a</sup>                        |
| 30        | 350                     | 354                     | 359                     | 0                       | 100 <sup>a</sup>                        |
| 31        | 220                     | 225                     | 250                     | 10                      | 96 (83-99) <sup>b</sup>                 |
| 32        | No aplica               |                         |                         |                         |                                         |
| 33        | 235                     | 235                     | 290                     | 5                       | 98,3 (22-98) <sup>b</sup>               |
| 34        | 295                     | 275                     | 745                     | 0                       | 100 <sup>a</sup>                        |
| 35        | 335                     | 300                     | 235                     | 0                       | 100 <sup>a</sup>                        |
| 36        | 390                     | 375                     | 400                     | 0                       | 100 <sup>a</sup>                        |



**Tabla 5.** Promedio de huevos por gramo de heces y porcentaje de reducción del conteo de huevos fecales en bovinos tratados con Bovex® 25%

| Finca No. | Pretratamiento          |                         |                         | Postratamiento          |                            |                         | Porcentaje de reducción de hpg (95% IC) |
|-----------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------|-------------------------|-----------------------------------------|
|           | Promedio de hpg control | Promedio de hpg tratado | Promedio de hpg control | Promedio de hpg tratado | Promedio de hpg control    | Promedio de hpg tratado |                                         |
| 1         | 300                     | 281                     | 295                     | 0                       | 100 <sup>a</sup>           |                         | 100 <sup>a</sup>                        |
| 2         | 268                     | 268                     | 290                     | 0                       | 100 <sup>a</sup>           |                         | 100 <sup>a</sup>                        |
| 3         | 445                     | 415                     | 465                     | 5                       | 98,9 (91-100) <sup>a</sup> |                         | 56,1 <sup>c</sup>                       |
| 4         | 265                     | 265                     | 205                     | 90                      | 57,9 (82-100) <sup>b</sup> |                         | 99,2 (93-100) <sup>a</sup>              |
| 5         | 200                     | 200                     | 240                     | 5                       | 97,9 (82-100) <sup>b</sup> |                         | 99,1 (92-100) <sup>a</sup>              |
| 6         | 550                     | 536                     | 554                     | 4,5                     | 99,2 (93-100) <sup>a</sup> |                         | 99,1 (92-100) <sup>a</sup>              |
| 7         | 500                     | 500                     | 495                     | 4,5                     | 99,1 (92-100) <sup>a</sup> |                         | 99,1 (92-100) <sup>a</sup>              |
| 8         | 240                     | 240                     | 250                     | 0                       | 100 <sup>a</sup>           |                         | 99,1 (92-100) <sup>a</sup>              |
| 9         | 372                     | 377                     | 377                     | 4,5                     | 98,8 (90-100) <sup>a</sup> |                         | 99,1 (92-100) <sup>a</sup>              |
| 10        | 2589                    | 268                     | 313                     | 50                      | 84,1 (57-94) <sup>c</sup>  |                         | 99,1 (92-100) <sup>a</sup>              |
| 11        | 425                     | 425                     | 365                     | 15                      | 95,9 (64-100) <sup>b</sup> |                         | 99,1 (92-100) <sup>a</sup>              |
| 12        | 418                     | 418                     | 413                     | 4,5                     | 98,9 (91-100) <sup>a</sup> |                         | 99,1 (92-100) <sup>a</sup>              |
| 13        | 368                     | 392                     | 384                     | 0                       | 100 <sup>a</sup>           |                         | 99,1 (92-100) <sup>a</sup>              |
| 14        | 504                     | 413                     | 645                     | 4,5                     | 99,3 (94-100) <sup>a</sup> |                         | 99,1 (92-100) <sup>a</sup>              |
| 15        | 230                     | 225                     | 320                     | 0                       | 100 <sup>a</sup>           |                         | 99,1 (92-100) <sup>a</sup>              |
| 16        | 550                     | 550                     | 716                     | 0                       | 100 <sup>a</sup>           |                         | 99,1 (92-100) <sup>a</sup>              |
| 17        | 300                     | 287                     | 281                     | 19                      | 93,3 (78-98) <sup>c</sup>  |                         | 99,1 (92-100) <sup>a</sup>              |
| 18        | 400                     | 390                     | 395                     | 0                       | 100 <sup>a</sup>           |                         | 99,1 (92-100) <sup>a</sup>              |

**Tabla 6.** Promedio de huevos por gramo de heces y porcentaje de reducción del conteo de huevos fecales en bovinos tratados con Ripercol® 18,8%

| Finca No. | Pretratamiento          |                         |                         | Postratamiento          |                            |                         | Porcentaje de reducción de hpg (95% IC) |
|-----------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------|-------------------------|-----------------------------------------|
|           | Promedio de hpg control | Promedio de hpg tratado | Promedio de hpg control | Promedio de hpg tratado | Promedio de hpg control    | Promedio de hpg tratado |                                         |
| 1         | No aplica               |                         |                         |                         |                            |                         |                                         |
| 2         | 268                     | 268                     | 290                     | 0                       | 100 <sup>a</sup>           |                         | 98,8 (89-100) <sup>b</sup>              |
| 3         | 445                     | 420                     | 465                     | 0                       | 100 <sup>a</sup>           |                         | 98,8 (89-100) <sup>b</sup>              |
| 4         | 265                     | 265                     | 205                     | 0                       | 100 <sup>a</sup>           |                         | 98,8 (89-100) <sup>b</sup>              |
| 5         | 200                     | 185                     | 240                     | 0                       | 100 <sup>a</sup>           |                         | 98,8 (89-100) <sup>b</sup>              |
| 6         | 550                     | 540                     | 554                     | 4,5                     | 99,2 (93-100) <sup>a</sup> |                         | 98,8 (89-100) <sup>b</sup>              |
| 7         | 500                     | 504                     | 495                     | 0                       | 100 <sup>a</sup>           |                         | 98,8 (89-100) <sup>b</sup>              |
| 8         | No aplica               |                         |                         |                         |                            |                         | 98,8 (89-100) <sup>b</sup>              |
| 9         | 372                     | 372                     | 377                     | 0                       | 100 <sup>a</sup>           |                         | 98,8 (89-100) <sup>b</sup>              |
| 10        | 259                     | 268                     | 313                     | 4,5                     | 98,6 (88-100) <sup>b</sup> |                         | 98,8 (89-100) <sup>b</sup>              |
| 11        | 425                     | 405                     | 365                     | 0                       | 100 <sup>a</sup>           |                         | 98,8 (89-100) <sup>b</sup>              |
| 12        | 418                     | 422                     | 413                     | 0                       | 100 <sup>a</sup>           |                         | 98,8 (89-100) <sup>b</sup>              |
| 13        | 388                     | 384                     | 384                     | 4                       | 99 (92-100) <sup>a</sup>   |                         | 98,8 (89-100) <sup>b</sup>              |
| 14        | 504                     | 495                     | 645                     | 0                       | 100 <sup>a</sup>           |                         | 98,8 (89-100) <sup>b</sup>              |
| 15        | 230                     | 235                     | 320                     | 0                       | 100 <sup>a</sup>           |                         | 98,8 (89-100) <sup>b</sup>              |
| 16        | 550                     | 550                     | 716                     | 4                       | 97,8 (80-100) <sup>a</sup> |                         | 98,8 (89-100) <sup>b</sup>              |
| 17        | 300                     | 293                     | 281                     | 6                       | 97,8 (80-100) <sup>b</sup> |                         | 98,8 (89-100) <sup>b</sup>              |
| 18        | 400                     | 395                     | 395                     | 0                       | 100 <sup>a</sup>           |                         | 98,8 (89-100) <sup>b</sup>              |



## 2.3 SITUACIÓN EN EQUINOS

Las ciatostominas y el *Parascaris equorum* son los parásitos más comunes en los equinos; las primeras son consideradas las causantes de las infecciones parasitarias más patológicas en estos animales y responsables del 95% de los huevos de strongylos excretados en las heces de los equinos. Igual que en bovinos y ovinos, la resistencia antihelmíntica en equinos se está extendiendo en el mundo desde el 2002 cuando se conoció el primer reporte de resistencia a los benzimidazoles en ciatostominas en el continente australiano. Desde entonces, otros reportes de resistencia a este fármaco por parte de las ciatostominas se conocen en países como Brasil, Estados Unidos, Gran Bretaña, Finlandia, Italia y Nueva Zelanda, entre otros. Situación similar está ocurriendo con la resistencia al pyrantel y a las lactonas macrocíclicas, cuyos reportes de resistencia son menos conocidos, no obstante los más de 30 años de uso de este medicamento (Peregrine *et al.*, 2014).

Existen registros en Nueva Zelanda de resistencia a los benzimidazoles en ciatostominas de los caballos y sospechas de resistencia a las lactonas macrocíclicas (Kaplan y Vidyasankar, 2012). La tabla 7 muestra los casos de resistencia conocida a antihelmínticos en los nematodos. Estas situaciones dejan ver un panorama poco agradable de la resistencia antihelmíntica, tanto multiespecie

como multidroga, en diferentes partes del mundo (Samson-Himmelstjerna, 2012).

En relación con el parásito *P. equorum*, es menor la información que se conoce sobre resistencia antihelmíntica en este nematodo; en el 2003 se conoció el primer reporte de resistencia a las lactonas macrocíclicas en Canadá. No existe información sobre resistencia a los benzimidazoles en ese parásito, y solo en Estados Unidos y Holanda se han reportado, hasta ahora, tres casos de resistencia al pyrantel (Peregrine *et al.*, 2014).

La extensión alarmante de la prevalencia de la resistencia no deja de sorprender a los parasitólogos veterinarios, hasta el punto de preguntarse si la comunidad de científicos es competente para encarar la situación. Por lo tanto, la solución para esta amenaza pasa por la solución de los siguientes interrogantes (Samson-Himmelstjerna y Blackhall, 2005):



### Control sostenible de los nematodos gastrointestinales en rumiantes

- ¿Dónde es un problema actual la resistencia antihelmíntica y dónde lo será en el futuro?
- ¿Cómo se desarrolla la resistencia?
- ¿Cuáles son los mecanismos de la resistencia?
- ¿De qué manera puede evitarse o posponerse el desarrollo de la resistencia?
- ¿Es práctico y posible revertir la resistencia?
- ¿Serán los nuevos antihelmínticos efectivos contra las poblaciones resistentes?
- ¿Cómo se pueden desarrollar pruebas para detectar la aparición de la resistencia antes de que ocurran fallas terapéuticas?

**Tabla 7.** Resistencia antihelmíntica en ciatostominas y *P. equorum* de equinos

| País           | Parásito          | Resistencia demostrada a: |          |                      |
|----------------|-------------------|---------------------------|----------|----------------------|
|                |                   | Benzimidazol              | Pyrantel | Lactona macrocíclica |
| Alemania       | Ciatostominas     | +                         | +        |                      |
| Australia      | Ciatostominas     | +                         |          |                      |
| Brasil         | Ciatostominas     | +                         | +        | +                    |
| Canadá         | Ciatostominas     | +                         |          |                      |
| Dinamarca      | Ciatostominas     | +                         |          |                      |
| Eslovaquia     | Ciatostominas     | +                         |          |                      |
| Estados Unidos | Ciatostominas     | +                         | +        |                      |
| Finlandia      | Ciatostominas     |                           | +        | +                    |
| Francia        | Ciatostominas     | +                         | +        |                      |
| Italia         | Ciatostominas     | +                         | +        | +                    |
| Noruega        | Ciatostominas     | +                         | +        |                      |
| Suecia         | Ciatostominas     | +                         | +        |                      |
| Suiza          | Ciatostominas     | +                         | +        |                      |
| Reino Unido    | Ciatostominas     | +                         | +        | +                    |
| Ucrania        | Ciatostominas     | +                         |          |                      |
| Alemania       | <i>P. equorum</i> |                           |          | +                    |
| Canadá         | <i>P. equorum</i> |                           |          | +                    |
| Dinamarca      | <i>P. equorum</i> |                           |          | +                    |
| Estados Unidos | <i>P. equorum</i> |                           | +        | +                    |
| Finlandia      | <i>P. equorum</i> |                           |          | +                    |
| Francia        | <i>P. equorum</i> |                           |          | +                    |
| Holanda        | <i>P. equorum</i> |                           | +        | +                    |
| Italia         | <i>P. equorum</i> |                           |          | +                    |
| Suecia         | <i>P. equorum</i> |                           |          | +                    |

Fuente: modificado de Peregrine *et al.*, 2014.



## 2.4 ORIGEN DE LA RESISTENCIA

La resistencia adquirida de los nematodos gastrointestinales es un mecanismo de defensa que ocurre a escala molecular, fenómeno que es entendido como una respuesta biológica evolutiva que se expresa como la oportunidad para sobrevivir a la permanente presión de los compuestos químicos sobre las generaciones de parásitos de cualquier especie. La adquisición de la resistencia los habilita para evadir la acción de los químicos que normalmente eliminarían a la mayoría de los parásitos, habilidad que progresivamente se va difundiendo en la población porque los fármacos van eliminando a los parásitos susceptibles, al tiempo que seleccionan en los sobrevivientes los genes de resistencia que serán heredados por las generaciones posteriores.

Entonces, la resistencia es genética y heredable. La resistencia se define como la capacidad que tiene una población de parásitos para tolerar dosis tóxicas de sustancias químicas que son letales para otras poblaciones de la misma especie. Es también la disminución de la eficacia de un antihelmíntico contra una población de parásitos que es susceptible a dosis terapéuticas de ese medicamento. Es decir, no hay susceptibilidad en los nematodos o se encuentra disminuida por el efecto de las dosis letales del medicamento (Craig, 1993).

La resistencia está determinada genéticamente y es la heredabilidad la característica más importante de

este fenómeno, en el cual la presión que ejercen los compuestos químicos va eliminando de manera selectiva a los nematodos susceptibles de la población genéticamente heterogénea, hasta producir un incremento de individuos portadores de genes que les confieren resistencia a los medicamentos y que serán transmitidos a la próxima generación (Le Jambre, 1997; Köler, 2001).

Puede suceder que la resistencia sea confundida con la ineficacia de un antihelmíntico. Estos dos conceptos debenser aclarados suficientemente. Un medicamento es ineficaz cuando es incapaz de producir un efecto biológico –por ejemplo, mortalidad o parálisis– al usar una dosis determinada, pero sin que sea determinada por la genética del parásito.

La ineficacia de los antihelmínticos no debe confundirse con la tolerancia de los parásitos. Ésta es entendida como la habilidad natural que tiene una población de endoparásitos para sobrevivir al primer contacto con un antihelmíntico; puede variar en poblaciones de la misma especie, dependiendo del medicamento usada y del método de aplicación. La disminución de la eficacia de un medicamento debe distinguirse de las variaciones que puedan presentarse en ella por:

- Estadios diferentes del ciclo de vida del parásito
- Sexos diferentes

### Control sostenible de los nematodos gastrointestinales en rumiantes

- Variantes geográficas de la misma especie de parásito
- La misma especie de parásito en diferentes hospederos
- Diferentes especies de parásitos

En una población de parásitos, algunos individuos –por naturaleza– pueden ser insensibles a un medicamento, es decir, son resistentes, ya sea porque carecen de receptores para que se unan al medicamento o por imposibilidad del fármaco para penetrar a su sitio de acción. En este caso, se habla de **resistencia intrínseca**, y el ejemplo típico es la resistencia de los trematodos y cestodos a los endectocidas. Otros parásitos, que inicialmente son susceptibles a la acción terapéutica de un fármaco, pueden dejar de serlo y hacerse resistentes luego del primer contacto que tengan con un fármaco determinado. Cuando esto ocurre, se está frente a casos de **resistencia adquirida**, que se desencadena por modificaciones genéticas que operan en estos parásitos y se heredan de generación en generación.

Según Mottier y Lannusse (2002), las principales modificaciones genéticas que operan en el proceso de la resistencia adquirida son:

- **Mutación:** el ADN de la célula susceptible se altera produciendo modificaciones en la función de algún componente celular. La mutación ocurrida no permite que el medicamento produzca su efecto farmacológico y siempre selecciona a la población resistente, haciendo que las próximas generaciones sean descendientes de las mutantes resistentes.

- **Amplificación génica:** algunos genes codifican para que se produzcan sustancias importantes para el efecto farmacológico de un compuesto químico, pero cuando estos genes se incrementan en forma exagerada se aumentan también estas sustancias, tornando a estos parásitos resistentes a las concentraciones del medicamento que son efectivas en condiciones normales.

- **Transferencia génica:** esto ocurre cuando un parásito adquiere material genético del exterior, transformándose en resistente a la acción farmacológica de un medicamento luego de incorporar este material en su cromosoma. Esta transferencia puede ocurrir a través de los siguientes mecanismos:

- **Transformación:** ocurre cuando los genes que confieren resistencia a un medicamento son captados del medio ambiente por una célula sensible a este compuesto y se incorporan en su cromosoma.

- **Transducción:** se presenta cuando los genes de resistencia son transportados desde una célula bacteriana a otra por medio de un bacteriófago; esto es lo que ocurre en bacterias gram positivas, como los estafilococos resistentes a la penicilina.

- **Conjugación:** cuando los genes de resistencia a un medicamento en un plásmido son transferidos desde una célula a otra de forma directa por los pili sexuales, como en el caso de algunas bacterias como *Shigella* y *Escherichia coli*.



## 2.5 CLASES DE RESISTENCIA

La resistencia puede desencadenarse hacia una o varios medicamentos con similar o diferente mecanismo de acción. De acuerdo con esto, la resistencia puede ser cruzada, paralela o múltiple (Craig, 1993).

### 2.5.1 Resistencia cruzada

Ocurre cuando un parásito desarrolla resistencia a compuestos químicos con mecanismos de acción diferentes a aquellos cuya resistencia está ya presente. Un ejemplo puede ser la resistencia desarrollada por *O. ostertagi* a la ivermectina y al levamisol.

### 2.5.2 Resistencia paralela o colateral

Es aquella en la que un parásito desarrolla resistencia a medicamentos que tienen igual mecanismo de acción. La resistencia a un antihelmíntico es producto de la selección llevada a cabo por otro compuesto. Ejemplos de ello son la resistencia desarrollada por *H. contortus* al parabendazol y al fenbendazol o la resistencia que pueda presentarse en parásitos al levamisol/morantel-pirantel, que tienen un mecanismo de acción similar aunque son químicamente diferentes.

### 2.5.3 Resistencia múltiple o cruzada inespecífica

Ocurre cuando los parásitos desarrollan resistencia a dos o más grupos de antihelmínticos químicamente diferentes y con mecanismos de acción diferentes. La resistencia se desarrolla de manera independiente para cada grupo antihelmíntico o como resultado de resistencia cruzada. Al respecto, en Kenia se encontró resistencia en cabras y ovejas a los antihelmínticos fenbendazol, ivermectina y levamisol en cepas de *Trichostrongylus* spp., *H. contortus* y *Oesophagostomum* spp.

La resistencia no es un problema nuevo, es más bien un problema antiguo, especialmente en países con un alto grado de desarrollo de la industria ovina, particularmente Australia. Esta es la razón para que haya más documentación sobre la prevalencia en los pequeños rumiantes y escasos reportes en bovinos. Según Williams (1997), las razones que explican las diferencias entre estas dos especies son:

- **Diferencias en la genética y fisiología:** está demostrado que los pequeños rumiantes tienen poca habilidad para regular los nematodos gastrointestinales por sus pobres desarrollos inmunitarios para enfrentarlos con éxito, haciendo necesarios los tratamientos en adultos y jóvenes para el mantenimiento de su salud.
- **Limitada biodisponibilidad de los antihelmínticos:** especialmente en cabras, a causa de la influencia del baipás del rumen y la vida media relativamente corta de los antihelmínticos de amplio espectro. Esta situación obliga también a incrementar el número de tratamientos para control de los endoparásitos.
- **Mayor tamaño de la población en refugio en los sistemas de producción bovina:** debido al número menor de tratamientos en esta especie y a la ausencia de tratamientos en animales adultos, a diferencia de lo que ocurre en ovinos. Este manejo es el que permite que las pasturas se mantengan siempre contaminadas con nematodos que provienen de animales no tratados con antihelmínticos, lográndose con ello un porcentaje alto de parásitos "en refugio" en las praderas. Está demostrado que a mayor población refugio, más lento será el proceso para el desarrollo de la resistencia.
- **Diferencias en los sistemas de pastoreo entre las dos especies.** Prácticas en relación con las fuentes de alimentación; por ejemplo si se basan en gramíneas, en pasturas arbóreas o sistemas mixtos.
- **Diferencias marcadas en el tamaño y la estructura de las heces** compactas en los ovinos y caprinos, y los bolos fecales de bovinos. Estas diferencias estructurales influyen tal vez en el número y en la dinámica de larvas infectivas de las poblaciones resistentes o susceptibles en las praderas. Es decir, las heces de bovinos actúan como cojín cobertor y protector de los estados de vida libre de los nematodos de bovinos, aumentando la población "en refugio" y posibilitando una presión de selección menor y un desarrollo más lento de la resistencia. Por el contrario, la desecación y desintegración rápida de las heces de los pequeños rumiantes hacen que sea menor la protección ofrecida por estas heces a las larvas infectivas, con lo que se disminuye la población en refugio y, en consecuencia, se hace mayor la presión de selección para resistencia.
- **Número alto de larvas hipobióticas,** que constituyen la infrapoblación y representan una longevidad mayor, como en el caso de las cabras, haciendo que estos rumiantes estén sujetos a más exposiciones a fármacos, aportando así de modo significativo a los procesos de selección y, por lo tanto, a acelerar el desarrollo de la resistencia.



## 2.6 ASPECTOS GENÉTICOS EN EL DESARROLLO DE LA RESISTENCIA

La resistencia es de naturaleza genética (Le Jambre, 1997; Köler, 2001), es decir, su tasa de desarrollo es influenciada por mecanismos genéticos, que hacen referencia al número de genes involucrados en el proceso y a su carácter de dominancia o recesividad. Por dominancia de genes se entiende la habilidad que tienen los genotipos heterocigotos (contienen un gen resistente, 1R, y un gen susceptible, 1S), para sobrevivir a la exposición de un determinado antihelmíntico, en la dosis recomendada por el laboratorio productor. En las circunstancias en que un alto porcentaje similar de heterocigotos (RS) y homocigotos (SS) es eliminado por un tratamiento antihelmíntico, se dice que el gen r es recesivo, es decir, que el carácter de resistencia no se expresa. Por el contrario, cuando los genotipos rs tienen la misma habilidad que los genotipos homocigotos (RR) para sobrevivir a la exposición al medicamento antihelmíntico, se dice que el gen r es dominante.

Cuando la frecuencia de genes de resistencia es baja, la mayoría de los genes presentes en la población son genotipos RS. En esta situación, si los genes son recesivos, la sobrevivencia de los parásitos será muy pobre y la resistencia se desarrollará muy lentamente. Pero si los genes R son dominantes, la mayoría de los genotipos

RS sobrevivirá al tratamiento y la resistencia se desarrollará más rápidamente.

La resistencia al benzimidazol en *T. colubriformis* y *H. contortus* involucra dos o más genes independientes con característica recesiva-incompleta. La resistencia de *T. colubriformis* al levamisol es heredada como una característica recesiva ligada al sexo y probablemente regida por un gen o grupo de genes relacionados muy estrechamente; pero, por el hecho de tener los machos un solo cromosoma X y las hembras dos, la resistencia es dominante en los machos. Por el contrario, la resistencia en *H. contortus* es heredada como una característica recesiva no ligada al sexo (Martin *et al.*, 1998). Una consecuencia de esto es que, hasta ahora, la resistencia al levamisol en *T. colubriformis* es común y en *H. contortus*, muy rara.

Aunque se conoce poco sobre los aspectos genéticos involucrados en la resistencia a la ivermectina, se señala que en *H. contortus* es heredada como una característica autosomal completamente dominante, cuya expresión está influenciada por el sexo, siendo la eficacia contra las hembras rs menor que en los machos RS, mientras que en *O. circumcincta* es también heredada como una característica completamente dominante.

Una situación diferente se presenta con *T. colubriformis*, ya que la resistencia en este parásito es heredada como un parcial dominante, característica que tal vez no es controlada por un solo gen (Martin *et al.*, 1998).

La implicación de esta situación es que la resistencia a la ivermectina se hereda como una característica dominante o parcialmente dominante y que, una vez que los genes hacen presencia en las poblaciones, la resistencia se desarrolla tan pronto se use este compuesto químico, resaltando la importancia que tiene la desparasitación y la cuarentena de animales que provengan de otras fincas, con el objeto de impedir que la resistencia a este fármaco se extienda.

**El desarrollo y la extensión de la resistencia están determinados por principios genéticos, no obstante en su desarrollo intervienen otros factores, como la frecuencia de tratamientos, las subdosificaciones, el potencial reproductivo diferente de las especies parasitarias, el tamaño de la población en refugio.**

Esta resistencia puede ser explicada por la teoría de la evolución de la siguiente manera: en una población original de parásitos existen pocos individuos con capacidad para sobrevivir a un antihelmíntico. Cuando un tratamiento es aplicado a un hospedero infectado, lo que hace el medicamento es eliminar a los parásitos susceptibles, de tal manera que la próxima generación de parásitos estará constituida por unos

parásitos resistentes, que son minoría en el conjunto de la población parasitaria; estos parásitos resistentes transmitirán la habilidad de sobrevivencia a su progenie, que estará constituida por parásitos resistentes y no resistentes, a un grado fijo que varía entre individuos. Si la característica que provee la resistencia es determinada por un gen, la resistencia se desarrollará de manera rápida, mientras que si está regida por varios genes –resistencia poligénica–, éstos necesitarán actuar juntos para poder expresar la característica, y la resistencia tardará más tiempo en expresarse.

Si bien el proceso de resistencia involucra elementos toxicológicos y bioquímicos en su génesis, su característica más importante es su naturaleza genética; esto quiere decir que, aunque los genes resistentes existen a bajas frecuencias antes de que se usen los compuestos, los nematodos que poseen genes de resistencia son seleccionados por la presión que producen los antihelmínticos empleados. Este mecanismo de seleccionar para resistencia es lo que se conoce como **presión de selección**, entendida como la capacidad que tienen los antihelmínticos para escoger –seleccionar– ciertos parásitos de una población.

La presión de selección la determina la dosis del compuesto y la proporción de población parasitaria expuesta al medicamento, y puede ser medida como la proporción de cada generación, que es la progenie, que sobrevive a un particular tratamiento antihelmíntico.



Cuando existen pocas larvas infectivas L3 (figura 9) en las pasturas que escapan a la exposición medicamentosa y cuando el tratamiento deja pocos sobrevivientes, se considera que la presión de selección es alta; en cambio, la presión de selección es baja cuando la proporción de estados de vida libre que no entran en contacto con el antihelmíntico es grande. Entonces, si los tratamientos son realizados en la época en que todos los parásitos de los predios están alojados en los animales tratados –lo que puede

ocurrir en épocas de sequía o veranos intensos–, la presión de selección será rigurosa, o eficiente, como algunos autores la señalan (Sáenz *et al.*, 1991).



Figura 9. Larva L3 de un nematodo gastrointestinal de bovino

## 2.6.1 Factores que influyen en la presión de selección

Existen algunos factores que influyen en la presión de selección para resistencia y están fuera de las medidas de control, como son los siguientes.

### 2.6.1.1 Genética del parásito

- Los alelos de resistencia pueden ser dominantes, como ocurre en la resistencia a las avermectinas y/o las milbemicinas. En este caso, si los heterocigotos son resistentes, la frecuencia de alelos será menor que si la resistencia es recesiva.
- El número de genes involucrados en la resistencia. Pueden ser pocos genes, o incluso uno solo, los determinantes de la resistencia. La resistencia será mayor cuando es un solo gen el involucrado en la resistencia, que cuando son varios los que hacen presencia.
- La diversidad genética alta de los nematodos gastrointestinales, acompañada de poblaciones grandes de estos parásitos, incrementa la probabilidad de que los alelos de resistencia se hagan presentes en una frecuencia alta.
- Cuando los parásitos resistentes incrementan su desempeño, comparado con el de los susceptibles, o cuando la resistencia está ligada a otros genes relacionados con el desempeño, entonces la resistencia se extenderá en la población.



### 2.6.1.2 Biología del parásito

- Cuando los parásitos tienen un tiempo corto de generación y una fecundidad alta, se incrementa la frecuencia de alelos de resistencia en la población, ya que se producen muchos parásitos de varias generaciones en corto tiempo.
- En los ciclos de vida directos, el desempeño asociado con alelos de resistencia no se disipa por el paso a través de un hospedero intermedio.
- La movilidad de las poblaciones parasitarias, en particular, cuando los hospederos son trasladados.

### 2.6.1.3 Relaciones hospedero-parásito

- La presión de selección es alta en los parásitos más patógenos, ya que las infecciones producidas por éstos requieren de un número mayor de tratamientos.
- Una población reducida de larvas hipobióticas disminuye la población en refugio.

## 2.6.2 Manejo de la presión de selección

La presión de selección puede ser manejada, pues está bajo el control de los seres humanos. Para hacerlo, es necesario saber en qué aspectos y dónde disminuir esta presión. Se han señalado los siguientes factores que deben tenerse en cuenta para el manejo de la presión de selección:

- La naturaleza química del fármaco y su propensión a seleccionar para resistencia.
- La farmacocinética de los antihelmínticos. Al respecto, se recomienda el uso de medicamentos de acción corta y no los de larga acción, para evitar la exposición de los parásitos a dosis subterapéuticas resultantes del incremento del período de vida media de estas sustancias químicas.
- Usar medicamentos de alta eficacia y evitar las subdosificaciones.
- Programar el uso de antihelmínticos de tal modo que se mantenga siempre una alta proporción de parásitos en refugio.
- Implementar estrategias de tratamientos, teniendo en cuenta el tiempo, que obedezcan a planes de manejo adecuado, con el fin de no reducir al extremo los estados de vida libre de los nematodos en el ambiente. Es recomendable, de acuerdo con las posibilidades particulares de cada predio, implementar prácticas adecuadas de rotación de potreros y/o alternar hospederos de diferentes especies, como las rotaciones bovinos-ovinos.
- Emplear otras herramientas de control, diferentes a las químicas.



## 2.7 FACTORES QUE CONTRIBUYEN AL DESARROLLO Y EXTENSIÓN DE LA RESISTENCIA

La resistencia ocurre como un fenómeno de carácter preadaptativo de los parásitos, en el que el gen o los genes que confieren resistencia existen en las poblaciones parasitarias como alelos poco frecuentes antes de la primera exposición a un antihelmíntico.

Esta situación, acompañada del uso continuo de antihelmínticos, les da ventajas de supervivencia a los nematodos portadores de genes de resistencia, en razón del incremento de una presión de selección eficiente.

Se han realizado estudios para comprender las bases moleculares de la resistencia antihelmíntica (Mttier y Lanusse, 2002); sin embargo, aunque los factores responsables o que contribuyen a su desarrollo se deben conocer para dar recomendaciones claras y precisas, con el objeto de retardar el surgimiento de la resistencia en los sistemas de producción ganaderos, son pocos los estudios realizados.

Si se parte de la presunción de que la predisposición genética está presente en la población de parásitos, para que la resistencia se desarrolle son absolutamente necesarias dos circunstancias: que los antihelmínticos seleccionen parásitos para resistencia y, que los parásitos resistentes se reproduzcan exitosamente y encuentren un hospedero.

El desarrollo de la selección para resistencia es un fenómeno de origen multifactorial y complejo, que involucra factores genéticos, biológicos y externos u operacionales (Jackson, 1993; Jackson y Coop, 2000). Sólo los factores operacionales están bajo el control de los seres humanos.

**Los factores genéticos hacen referencia a las características genéticas de los parásitos, como: dominancia de los alelos de resistencia, número de genes involucrados, frecuencia inicial de genes de resistencia, diversidad genética de la población, desempeño relativo de los parásitos resistentes y oportunidades para recombinación genética.**

Los factores biológicos se catalogan como bióticos y de comportamiento; los bióticos tienen que ver con tiempo de generaciones, descendencia por generación y patrones de reproducción; los de comportamiento se relacionan con el flujo de genes y la oportunidad de selección, que incluyen aislamiento, movilidad, migración, monofagia o polifagia – rango de hospederos– y refugio.

Los factores externos u operacionales tienen que ver con: mecanismo de acción de los medicamento y su naturaleza química, grado de persistencia y eliminación de los medicamentos, umbral de aplicación, estado de vida

seleccionado, modo de aplicación del medicamento, número de aplicaciones, uso espacial de los tratamientos y empleo de otras formas de control de parásitos.

El origen y el desarrollo de la resistencia pueden estar influenciados por los siguientes factores:

- Potencial biótico o reproductivo de los parásitos
- Característica genética de los parásitos
- Tamaño de la población en refugio en la época de los tratamientos

- Época o momento de los tratamientos
- Manejo de las pasturas
- Intensidad o frecuencia de los tratamientos
- Introducción de cepas de parásitos resistentes
- Uso frecuente del mismo principio activo
- Subdosificación de los antihelmínticos
- Tratamientos estratégicos
- Uso de antihelmínticos de larga acción
- Inmunidad del hospedero
- Intervalo de la rotación de los principios activos

### 2.7.1 Potencial biótico o reproductivo de los parásitos

Los parásitos que tienen un potencial reproductivo alto contribuyen fuertemente a acelerar el desarrollo de la resistencia, ya que pequeñas poblaciones de parásitos pueden producir grandes poblaciones en corto tiempo. La selección para resistencia se desarrolla entonces en forma rápida, como puede ocurrir con *H. contortus*, en especial, si el clima es favorable para las formas no parasitarias. En estos casos, la situación de favorabilidad les permite cambiar sucesivamente la composición genética de la descendencia, sobre todo cuando son objeto de una fuerte presión de selección.

Se ha determinado que los parásitos que tienen ciclos de vida directos y cortos son objeto de mayor presión de selección para resistencia que

aquéllos que poseen ciclos de vida indirectos, porque los diversos estadios de sus ciclos de vida están sometidos a procesos de selección ambiental, fuerza opuesta a la presión de selección para el desarrollo de resistencia a los antiparasitarios.





### 2.7.2 Característica genética de los parásitos

La tasa de desarrollo de la resistencia está influenciada también por el número de genes que participan en la resistencia y por su grado de dominancia. Cuando es un solo gen dominante, el desarrollo de la resistencia será más rápido, como ocurre en cepas de *H. contortus* resistentes a las avermectinas y en cepas de *T. colubriformis* resistentes al levamisol, en las que, además, es una característica ligada al sexo. Inversamente,

la selección para resistencia será más lenta si ésta se hereda como un carácter dominante/recesivo incompleto y está determinada por dos o más genes; cuando la resistencia es poligénica, los genes necesitan trabajar juntos; existen genotipos que contienen alelos que no son removidos del todo por los antihelmínticos y que contribuyen con ellos en las próximas generaciones.

### 2.7.3 Tamaño de la población en refugio en la época de los tratamientos

Es conocido el principio de que para la protección de áreas de cultivos, deben tratarse mínimamente con insecticidas, con el fin de garantizar que los insectos no tratados constituyan el reservorio que produzca la nueva generación, en vez de que ésta provenga de los individuos que sobrevivieron al tratamiento.

El principio de permitir que los organismos escapen a la selección para resistencia no es nuevo y es conocido como refugio; sin embargo, no es tenido en cuenta en las estrategias de control de los nematodos gastrointestinales.

El concepto de refugio se ha usado en disciplinas como la ecología y la entomología agrícola y en temas como el control biológico; se conoce como la fracción de la población que no es sometida a presión de

selección por una medida de control dada. O también, la población 'en refugio' es la proporción de parásitos que no entra en contacto con un compuesto químico determinado, no siendo afectada por él por estar fuera del hospedero, en la pradera, y escapando así a la selección para resistencia (Van Wyk *et al.*, 2006; Kenyon *et al.*, 2009).

El principio que sustenta el concepto de refugio es que esta subpoblación de parásitos contiene un número de individuos susceptibles que diluyen los genes de resistencia, dando la oportunidad de mantener en los predios la resistencia en niveles aceptables. Sin embargo, una vez establecida en una finca la resistencia a niveles altos, es difícil la dilución de los genes de resistencia con la fracción de parásitos susceptibles.

El refugio implica componentes espaciales y temporales, cuando se hace referencia a los nematodos del tracto digestivo; es decir, el porcentaje de población en refugio está constituido por los estados de vida libre (larvas L3) sometidos al tratamiento antihelmíntico que se les suministra a los hospederos y representa más de 90% de los nematodos gastrointestinales de los rumiantes.

**Se debe tener claro que las larvas hipobióticas (L4) no se consideran en refugio porque son eliminadas por varios antihelmínticos, como en el caso de los benzimidazoles cuando la dosis se duplica. Lo serían cuando sean refractarias al medicamento empleado.**

El tamaño del refugio al momento del tratamiento con el antihelmíntico determina el grado de contribución de los parásitos que sobreviven al tratamiento a las subsiguientes generaciones, siendo éste posiblemente el principal factor causal de la resistencia. Entonces, el refugio es importante en la medida en que determina la tasa de desarrollo de la resistencia, teniendo en cuenta que es en ésta donde los individuos mantienen sus caracteres genéticos de susceptibilidad, por no estar en contacto con los medicamentos. Inversamente, los parásitos adultos dentro del hospedero seleccionan sus genes de resistencia siempre que tenga contacto con los vermífugos.

Durante años fue común recomendarles a los productores desparasitar a los

bovinos y trasladarlos posteriormente a poteros libres de larvas infectivas –pasturas seguras– para evitar su reinfección. Pero, si bien esta estrategia contribuye a un control de las infecciones por parásitos susceptibles, también se torna en un factor de riesgo para el inicio y la extensión del fenómeno de resistencia en las fincas. Esto quiere decir que la época de los tratamientos y el tiempo de rotación de potreros son también factores importantes en la tasa de desarrollo de la resistencia.

El refugio juega un papel más importante en la selección para resistencia antihelmíntica que otros factores comúnmente mencionados, como la frecuencia de los tratamientos y las subdosificaciones. Esto quiere decir que la resistencia depende de la contribución que hagan a la próxima generación aquellos parásitos que sobreviven a un tratamiento, lo que, a su vez, depende del número de parásitos en refugio, o sea, del número de parásitos que no hayan sido expuestos al medicamento. Sin embargo, el refugio es sólo un aspecto del marco general de la resistencia.

Cuando el tamaño de la población en refugio es alto, las larvas que son ingeridas por los hospederos (figura 10) son pocas en comparación con las que permanecen en las praderas luego del pastoreo, en espera de un nuevo hospedero. Las larvas que no son ingeridas mantienen sus características de susceptibilidad, de tal manera que en futuras infecciones se mezclan los genes de susceptibilidad



provenientes de las larvas que quedaron en refugio, con los genes de resistencia de las larvas provenientes de progenitores que fueron seleccionados por los antihelmínticos, dando como resultado híbridos con características de susceptibilidad, lo que permite retrasar la aparición de poblaciones de nematodos resistentes. La mezcla de los parásitos que sobreviven a los tratamientos con los que permanecen en las praderas constituye lo que se denomina 'dilución', siendo importante y necesario el efecto de la dilución para detener el surgimiento de la resistencia cuando los antihelmínticos son aún efectivos.

Por el contrario, cuando muchas o todas las larvas infectivas son ingeridas en corto tiempo por los animales durante el pastoreo, el refugio es pequeño, desapareciendo casi en su totalidad. En estas circunstancias, los parásitos seleccionan sus genes

al tener contacto con los antiparasitarios, lo que conducirá a un desarrollo rápido de la resistencia. Una situación de refugio pequeño es aquella en la que el pasto es consumido en su totalidad por los bovinos antes de que sean trasladados a un nuevo potrero. Este fenómeno puede ocurrir en regiones o países donde los antihelmínticos se suministran en épocas de sequía, cuando el tamaño de la población en refugio se ha reducido de manera ostensible, incrementándose la presión de selección porque los parásitos resistentes que han sobrevivido tienen la oportunidad de repoblarse en las praderas que están poco pobladas.

Entre los principales factores que influyen en el tamaño de la población en refugio diferentes autores (Van Wyk *et al.*, 2006; Sutherland y Leathwick, 2011; Kenyon *et al.*, 2011; Shalaby, 2013) destacan los siguientes:

#### • **Número de larvas en las pasturas**

Es importante reiterar que en el pasado fue común y frecuente recomendar la estrategia de 'dosifique y traslade', haciendo referencia a la necesidad e importancia de trasladar los animales, tan pronto fueran tratados, a potreros en descanso y limpios, es decir, a aquellos potreros que tuvieran un número bajo de larvas infectivas. Si bien esta estrategia mostraba sus bondades en cuanto a reducir las pérdidas de productividad atribuidas a parasitismo, hoy se sabe que contribuye al desarrollo de resistencia, pues la contaminación de las praderas a las que son trasladados los animales provendría sólo de los parásitos sobrevivientes al tratamiento.

El esquema de mantener pasturas contaminadas es una buena práctica para detener el desarrollo de la resistencia a los antihelmínticos y preservar, de paso, la vida útil de los compuestos químicos, aunque vaya en contra de las recomendaciones dadas hoy por productores y aún por médicos veterinarios. Sin embargo, esta nueva orientación será útil siempre y cuando en las fincas no se introduzcan cepas resistentes de parásitos provenientes de otras explotaciones. En este sentido, hay experiencias positivas en Sudáfrica, país donde se ha demostrado la reversión de resistencia en explotaciones ovinas en ciertas condiciones, mediante la introducción de cepas susceptibles, en particular de *H. contortus*.

#### • **Porcentaje de animales tratados**

La experiencia de tratar sólo a algunos animales ha demostrado el éxito de esta práctica para retardar la aparición de resistencia antihelmíntica. Por ejemplo, si en las explotaciones lecheras se tratara sólo a los animales durante el primer año de vida, es muy probable que la mayor parte de los nematodos que posteriormente van a contaminar las pasturas provengan de los animales adultos, de tal manera que los parásitos sobrevivientes provenientes de los animales tratados tendrán una contribución insignificante en la futura contaminación de los potreros.

Esta práctica se ha señalado como la razón principal de los pocos casos que, hasta el momento, se han reportado de resistencia a los antihelmínticos en bovinos, no así en ovinos. Sin embargo, los hallazgos recientes de resistencia en nematodos de bovinos ponen de presente cómo un manejo inadecuado puede hacer de la resistencia un problema bastante serio en los sistemas de producción bovino. Se considera que si 20% de los animales no se trata con antihelmínticos, se consigue retardar el desarrollo de la resistencia, con la ventaja adicional de que se reducen los costos por tratamientos. La bondad de esta estrategia es que contribuye al mantenimiento de la descendencia proveniente de los susceptibles, que serán los encargados de diluir el efecto de las subpoblaciones descendientes de los resistentes (80%). Infortunadamente, esta estrategia no es incorporada del todo por los productores.



**Figura 10.** Durante el pastoreo las larvas infectivas L3 son ingeridas por los bovinos



Contrario a este principio, está la costumbre arraigada en muchos productores del sistema de producción de leche de aplicar tratamientos antihelmínticos a las vacas luego del parto, tal vez por las dificultades que ciertas vacas tienen para recuperar el peso como consecuencia del parasitismo periparto. Esta práctica no es para nada aconsejable por las siguientes razones:

- a) Estas manifestaciones no son constantes, son más bien variables y, en muchos casos, pueden hacerse correcciones valiéndose de mejoras en la nutrición de estos bovinos.
- b) Estas manifestaciones no se reflejan en el conjunto de las vacas en producción; es propio más bien de los animales más susceptibles, caso en el que es aconsejable asumir unos riesgos mínimos de pérdida en la producción animal, en aras de mantener una abundante población en refugio que redunde en retardar la aparición de resistencia en los predios.

- **Eliminación de los estados de desarrollo de los parásitos en los hospederos**

Este es el tercer factor importante que influencia el número de parásitos en refugio. Está demostrado que la hipobiosis en la mucosa gastrointestinal es una de las mejores maneras de sobrevivir que tienen los nematodos a las condiciones ambientales adversas, de tal manera que si estas formas inmaduras de los parásitos no son expuestas a los principios activos de

los medicamento, contribuirán de modo determinante a incrementar la población refugio, disminuyéndose así el surgimiento y el desarrollo de la resistencia.

Al respecto, son interesantes los estudios realizados para indagar sobre la tasa de desarrollo de la resistencia con relación a la eficacia de algunos antihelmínticos para eliminar larvas en estados hipobióticos y a la frecuencia de genes de resistencia en los individuos. Así, se ha demostrado que si los genes de resistencia al levamisol y pirantel son raros o escasos en los nematodos de caballos, la resistencia tardará en aparecer porque estos compuestos químicos no matan las larvas inhibidas de las ciatostomas. Por el contrario, dado que la moxidectina es muy efectiva contra las larvas inhibidas, el número de parásitos disminuirá y se presentarán las posibilidades de un surgimiento rápido de la resistencia.

En ovinos, la moxidectina puede seleccionar más rápidamente para resistencia en *H. contortus* que la ivermectina. Así mismo, está demostrado que los tres principales grupos de antihelmínticos –benzimidazoles, levamisol/pirantel y lactonas macrocíclicas– actúan contra las larvas hipobióticas en ovejas, demostración que puede explicar parcialmente por qué la resistencia es muy común en esta especie. En cambio, el levamisol no es efectivo por lo general contra larvas en hipobiosis, de modo que hasta ahora la resistencia en esta especie está relacionada con los benzimidazoles y las lactonas macrocíclicas.

- **Época o momento de los tratamientos**

La época de los tratamientos es un factor importante que influye fuertemente en el desarrollo de la resistencia, ya que puede favorecer o no una presión alta y eficiente de selección. Si los tratamientos se realizan en épocas de sequía, cuando la proporción de larvas de vida libre es escasa o nula en las praderas y los animales contienen los parásitos adultos que han sobrevivido a los tratamientos, la contaminación de las pasturas provendrá de los huevos excretados por las poblaciones de parásitos resistentes, de modo que la resistencia se acelerará.

En estos casos, la recomendación es que los tratamientos deben hacerse de manera selectiva, es decir, tratando sólo a una parte de los animales de los predios. En caso contrario, si los tratamientos antihelmínticos coinciden

con un número bajo de larvas en las pasturas, se genera una presión de selección para resistencia mayor que cuando éstos se hacen en momentos en que el número de larvas es alto.

- **Manejo de las pasturas**

Aparte del uso de antihelmínticos para el control de los parásitos, el manejo adecuado de pasturas es otra herramienta de control (**figura 11**). Sin embargo, esta estrategia no deja de ser bastante laboriosa y, muchas veces, costosa, volviéndose poco práctica. Se ha demostrado que en las regiones tropicales las larvas infectivas sobreviven poco tiempo, por lo que es posible que en las pasturas que tengan descansos superiores a seis semanas desaparezcan las larvas infectivas. Por lo tanto, una de las estrategias de mayor presión de selección para resistencia la constituye un inadecuado manejo de pasturas.



**Figura 11.** Descansos prolongados de praderas ocasionan la muerte de las larvas L3



### 2.7.4 Intensidad o frecuencia de los tratamientos

Se da como un hecho que la frecuencia de los tratamientos es el principal factor para seleccionar resistencia, señalándose a este factor como una de las estrategias para tener en cuenta en los programas de manejo de la resistencia. Esto se ha soportado con estudios que han encontrado una correlación positiva entre la intensidad de la resistencia y la frecuencia de los tratamientos. Cuando se usan con frecuencia antihelmínticos de alta eficacia, se eliminan todos los parásitos, excepto los resistentes, posibilitando que sean los únicos parásitos presentes, ya que su presión de selección se incrementa.

**Esto mismo ocurre cuando se hace uso de subdosificaciones, produciéndose presión de selección de estos parásitos resistentes, en la medida en que permiten la supervivencia de los heterocigotos, y asegurándose la reinfección en los huéspedes por la progenie de sobrevivientes, fenómeno que adquiere una importancia especial cuando los animales son trasladados a potreros libres de larvas infectivas.**

Una práctica común en los productores ante situaciones de baja eficacia antihelmíntica, es la de incrementar las dosis, las frecuencias y las rotaciones de los antihelmínticos por el afán por lograr su mayor eficacia, consiguiendo con esto que se pase de un estado de resistencia paralela a otro de resistencia múltiple y se agrave la situación antihelmíntica.

Los benzimidazoles muestran una relación negativa entre el número de tratamientos y el desarrollo de la resistencia, a causa de la baja frecuencia de tratamientos en rebaños de ovejas y de cabras con manejo extensivo en los que también se ha detectado resistencia, lo cual demuestra que una alta presión de selección no es ni suficiente ni necesaria para originar resistencia antihelmíntica; más bien, la dependencia está en relación con el número de parásitos que seleccione el antihelmíntico. En otras palabras, no todas las vermifugaciones tienen una capacidad equivalente de seleccionar para resistencia ni ésta es proporcional a la frecuencia de tratamientos, lo que sugiere que tiene que ser vista en relación con las larvas en refugio.

Tanto en Nueva Zelanda como en Australia se ha corroborado que la frecuencia de tratamientos no es sinónimo de desarrollo de resistencia a los antihelmínticos, a pesar de la alta frecuencia de tratamientos empleados para el control de los nematodos gastrointestinales, independiente del número de tratamientos por año. La diferencia en las prevalencias podría estar relacionada con la favorabilidad de las larvas a lo largo del año en Nueva Zelanda (donde es frecuente el número de tratamientos) y con la ausencia o el número escaso de larvas durante el verano en el occidente de Australia (donde se realizan dos por año).

De lo anterior se desprende que el manejo de la resistencia no debe tener como objetivo reducir la frecuencia de tratamientos per se, sino más bien reducir la presión de selección para resistencia, situación que es más difícil de lograr por parte de los productores que aquella.

Esta situación ha dado pie para que se cuestione la correlación frecuencia-resistencia pues, un alto número de tratamientos podría deberse a:

- Presencia real de resistencia a los antihelmínticos, situación en la que los productores tienden a incrementar los tratamientos a medida que observan fallas en las respuestas clínicas de los animales luego de los tratamientos.
- Altos niveles de infección parasitaria, ante lo cual los productores, en aras de mantener sus niveles de producción, incrementan la frecuencia de los tratamientos.

Con base en estas consideraciones, se plantea que es posible que la resistencia se desarrolle bajo una presión de selección eficiente en vez de hacerlo bajo una presión de selección aparente; es decir, lo importante es realizar los tratamientos en la época apropiada y no, el número de tratamientos que se haga. Según ellos, la presión de selección es eficiente si los parásitos que sobreviven a los tratamientos contribuyen en buena medida a las generaciones posteriores de parásitos, para concluir que la resistencia es un fenómeno complejo y su resultado depende de factores diferentes a la frecuencia de los tratamientos.



### 2.7.5 Introducción de cepas de parásitos resistentes

La resistencia antihelmíntica puede introducirse en un predio desde otro (s) cuando hay intercambio comercial de animales o cuando éstos pastorean en predios de diferentes fincas. Se conocen casos de resistencia de nematodos en pequeños rumiantes ocurridos luego de la importación de animales desde países con alta prevalencia de resistencia.

Lo mismo ha ocurrido en regiones en las que se practica la trashumanza, como en el sur de Francia, donde en determinadas épocas del año los ovinos son trasladados a praderas comunes, incrementándose la posibilidad de adquirir parásitos resistentes de animales provenientes de otros predios.



### 2.7.6 Uso frecuente del mismo antihelmíntico

El uso frecuente de un mismo antihelmíntico constituye una presión eficiente de selección para resistencia en aquellos nematodos que tienen la habilidad para sobrevivir a un compuesto químico determinado. El fenómeno contrario ocurre cuando se alternan los antihelmínticos, puesto que se reduce la presión de selección que ejerce uno de los antihelmínticos.

Para determinar el efecto de cuatro regímenes de tratamientos sobre la frecuencia de parásitos resistentes en ovejas, mantenidas en parcelas contaminadas artificialmente con cepas resistentes de *T. circumcincta* -25% de parásitos resistentes- durante dos años, un experimento llevado a cabo en Francia arrojó los siguientes resultados: en el grupo de ovejas que recibió en el primer año tres tratamientos y en el segundo año cinco tratamientos con benzimidazol, se encontró que la frecuencia de parásitos resistentes a este fármaco alcanzó 80%, mientras que en el

grupo que recibió en el primer año dos tratamientos con benzimidazol y uno con levamisol, y en el segundo año tres tratamientos con benzimidazol alternados con dos de levamisol, el porcentaje de parásitos resistentes al benzimidazol fue 50%. Estas diferencias importantes demostraron que si se alternan familias de antihelmínticos, es posible retardar la selección de parásitos resistentes al benzimidazol en etapas tempranas del desarrollo de la resistencia.

Estos resultados dan soporte a los encontrados en Colombia, donde el uso frecuente, y por varios años, de antihelmínticos de la familia de los benzimidazoles ha favorecido el surgimiento de resistencia a esta familia de fármacos, pues es sabido que estos medicamentos son compatibles con la producción de leche en los sistemas de producción y, por lo tanto, son frecuentes los regímenes superiores a seis tratamientos en un año.

### 2.7.7 Subdosificación de los antihelmínticos

**¿Cuándo se presenta subdosificación?** Cuando la dosis de antihelmíntico que se le administra a un animal es menor que la recomendada por el laboratorio productor, dependiendo del peso vivo del animal, es decir, cuando se le administra a niveles subterapéuticos. La subdosificación ocurre generalmente por una sub-

estimación del peso corporal del animal y no debe confundirse con la biodisponibilidad de los medicamentos, que depende del animal y está más relacionada con su fisiología, con el consumo o no de alimentos antes del tratamiento y con el reflejo del surco esofágico.

La razón por la que se responsabiliza a la subdosificación del desarrollo de resistencia proviene de las subdosificaciones permanentes a que son sometidas las cabras, pues el cálculo de la dosis para esta especie de rumiante está basado, por una parte, en el de las ovejas y, por otra, el metabolismo de los antihelmínticos es más rápido en la primera especie que en la segunda, dando como resultado una mayor resistencia en cabras que en ovejas, por cuenta de las diferencias de biodisponibilidad entre estas dos especies. Sin embargo, no existen evidencias experimentales al respecto.

**Pero, ¿cuál es el significado de la subdosificación en cuanto al desarrollo de resistencia?, ¿de qué manera un antihelmíntico administrado en dosis subterapéuticas contribuye al desarrollo de la resistencia a los antihelmínticos? El problema de las subdosificaciones es que permiten la sobrevivencia tanto de los parásitos homocigotos resistentes como de los heterocigotos, eliminando sólo a los homocigotos susceptibles.**

La subdosificación es frecuente entre los productores, entre otras razones por las siguientes: a) la principal razón es tal vez que las desparasitaciones se hacen sobre la base de la estimación del peso promedio de los animales, b) no se tienen en cuenta las instrucciones de la etiqueta de los fármacos, c) la calibración de las pistolas dosificadoras es inadecuada y d) hay diferencias en las infecciones parasitarias mixtas en cuanto a los grados

de susceptibilidad a los antihelmínticos, de modo que el medicamento elimina solamente a los parásitos más sensibles, sin actuar sobre los demás.

Los resultados de modelos matemáticos han demostrado, por ejemplo, que subdosificaciones que permitan la sobrevivencia de todos los parásitos resistentes y de algunos susceptibles, seleccionarán menos para resistencia que aquellos tratamientos que eliminen a todos los parásitos susceptibles y permitan la sobrevivencia de todos los resistentes. Así mismo, una dosis incrementada que elimine a todos los parásitos susceptibles y a algunos de los parásitos resistentes, seleccionará menos para resistencia, mientras que las dosis que eliminan tanto parásitos susceptibles como resistentes, no seleccionarán para resistencia.

Visto de otra manera, y en relación con el rango de eficacia de los medicamentos, se ha señalado que el incremento en su eficacia, hasta el punto en el que todos los parásitos susceptibles, pero no los resistentes, sean eliminados, aumenta la selección para resistencia. Los incrementos en la eficacia que lleguen hasta el punto de incrementar la eliminación de los parásitos resistentes, disminuye la presión de selección. Esto quiere decir que la tasa de desarrollo de la resistencia antihelmíntica depende de la contribución genética hecha por los parásitos que sobreviven al tratamiento en las próximas generaciones, o sea, que la resistencia va a depender no sólo de su genotipo sino también del número de parásitos.



En otras palabras: cuando hay pocos parásitos fuertemente resistentes, que son objeto de dilución con parásitos provenientes del refugio, influirán menos en el incremento de la frecuencia de genes de resistencia en las poblaciones futuras que cuando hay un número mayor de parásitos menos resistentes.

Por otra parte, si se incrementa la dosis de un antihelmíntico y luego los animales se trasladan a pasturas limpias, las praderas se contaminarán con los parásitos que sobrevivan al tratamiento de estos animales, que serán los homocigotos RR. Pero si

las dosis se reducen, el número de parásitos que sobrevivan será mayor, en este caso, heterocigotos RS, y si se sigue reduciendo la dosis, el número de parásitos sobrevivientes incluirá seguramente a los homocigotos ss. Por lo tanto, si no se tratan todos los animales de un predio, mayor será el número de parásitos ss que sobrevivan al tratamiento y serán los encargados de diluir las poblaciones RR, lo que teóricamente es factible, en términos de detener el desarrollo de resistencia. La pregunta es: ¿cómo identificar los animales que no ameritan tratamientos? Para ovejas, se ha desarrollado el sistema Famacha.

### 2.7.8 Tratamientos estratégicos

Por tratamientos estratégicos se entiende a los programas que, basados en el conocimiento de la dinámica de las poblaciones de los parásitos en las fincas, identifican las épocas críticas en que se puedan aplicar los tratamientos, para interrumpir los procesos de multiplicación de los parásitos. Implica un concepto epidemiológico.

A través de experimentos en campo y del uso de modelos matemáticos, se ha demostrado que los tratamientos estratégicos, cuando se realizan en épocas de poca población en refugio como son las épocas de sequía (verano), permiten un control adecuado de los parásitos, y disminuyen el número de tratamientos anuales y la contaminación de las

praderas en épocas de precipitación pluvial mayor. Estas estrategias de tratamiento, basadas en principios ecológicos, pueden aplicarse para el manejo de la resistencia y de las subpoblaciones no resistentes, siempre y cuando se utilicen principios activos de eficacia antihelmíntica comprobada y no se disponga de otras herramientas de control, especialmente no químicas, como ocurre en los países en vías de desarrollo. De hecho, en estos países sería la opción más viable, si se contara con estrategias adecuadas de transferencia de tecnología.

Sin embargo, los tratamientos estratégicos deben ser revisados para evitar el efecto contrario, es decir, el aceleramiento del desarrollo

de la resistencia por la aplicación incorrecta de esta herramienta. Este método puede ser útil, en especial en bovinos, si se garantiza el mantenimiento de una importante proporción de parásitos en refugio, que puede lograrse si no se tratan los animales adultos de las fincas,

para que de este modo la contaminación de las pasturas provenga de los animales no tratados; sólo de esta manera se alejaría o se retardaría la aparición de la resistencia. El reto es saber cuáles son los animales que, en realidad, no deben ser tratados.

### 2.7.9 Uso de antihelmínticos de larga acción

Aproximadamente hasta la década de 1990 los antihelmínticos usados para el control de los nematodos gastrointestinales de rumiantes eran de corta acción, y fue a partir de esos años cuando aparecieron, en el mercado, compuestos de larga acción o de actividad persistente. Éstos se clasifican en dos tipos: los medicamentos con una actividad inicial alta que decrece luego logarítmicamente en el tiempo, como la moxidectina y el closantel, y los intrarruminales, que se conocen como bolos o cápsulas de liberación controlada, y se liberan en el rumen a tasas constantes durante unos 100 días.

Se conoce la capacidad de los medicamento de corta acción para eliminar los parásitos, mientras que es poco lo que se sabe sobre el papel de los medicamento de larga acción en la selección para resistencia. Sin embargo, la experiencia con otro tipo de pesticidas, como los insecticidas y los herbicidas, revela que los compuestos de larga acción seleccionan para resistencia mucho más que los de corta acción.

En general, cuando se utilizan medicamentos tanto de corta como de larga acción el proceso de selección para resistencia podría ser el siguiente: los parásitos tienen comúnmente algunas características genéticas que los hacen menos susceptibles a los antihelmínticos, entonces un tratamiento con un compuesto de corta acción removerá en el animal hospedero a la mayoría, si no a toda la población de parásitos. Posterior al tratamiento, en un lapso de unas tres semanas (período prepatente), las nuevas infecciones se establecerán





en el animal y se desarrollará la patencia. Durante este período, los parásitos que sobrevivan al tratamiento serán los que contribuyan a la contaminación de las praderas, a través de la excreción de huevos en las heces, situación que les brinda en este período ventajas reproductivas sobre los genotipos susceptibles, lo que se traduce en un incremento de la frecuencia de genotipos resistentes sobre toda la población de parásitos.

Una situación diferente se presenta cuando se utilizan antihelmínticos de actividad persistente, por las consecuencias adicionales que se presentan. En este caso, es más largo el período de acción de los fármacos, con más ventajas reproductivas para los parásitos que sobreviven al tratamiento que cuando se usan antihelmínticos de corta duración. Así, por ejemplo, si se usa un antihelmíntico cuya persistencia y protección contra el establecimiento de nuevas infecciones son de cuatro semanas y, además, si el período prepatente es de tres semanas, entonces el período de ventajas reproductivas para los sobrevivientes al tratamiento será de siete semanas. Esta situación haría que los únicos parásitos contribuyentes con

huevos en las pasturas, en ausencia de genotipos susceptibles, serían prácticamente los sobrevivientes, incrementándose, por lo tanto, la población de parásitos resistentes.

De otro lado, durante este período no podrán establecerse las larvas susceptibles que ingieran los hospederos, lo que sí podrán hacer las resistentes. Por lo tanto, el antihelmíntico no actúa sólo contra los parásitos presentes, sino que continúa filtrando toda la población parasitaria durante su persistencia, haciendo que únicamente los parásitos resistentes puedan sobrevivir o desarrollarse, y aparearse durante este período sólo con otros parásitos resistentes. Sin embargo, este tema aún requiere más investigación.

Podría afirmarse, en general, que los medicamentos de actividad persistente seleccionan más fuertemente para resistencia que las de corta acción, ya que durante la fase de eliminación los parásitos se ven expuestos a concentraciones disminuidas del medicamento de mayor persistencia, que permiten el establecimiento de parásitos resistentes y la eliminación sucesiva de los susceptibles.

### 2.7.10 Inmunidad del hospedero

En la actualidad se acepta que el tratamiento con antihelmínticos de ovejas que han desarrollado por completo su inmunidad genera una presión de selección para resistencia mayor que en el tratamiento de corderos que aún no la han desarrollado, debido a que los adultos están capacitados para impedir que las larvas provenientes de las pasturas se establezcan y se desarrollen en su interior, de modo que se reduce el efecto de dilución de las larvas de los pastos y se incrementa la presión de selección.

### 2.7.11 Intervalo de la rotación de los antihelmínticos

Se discute en la actualidad cuál es el período más adecuado para la rotación de los antihelmínticos, sobre la base de mantener subpoblaciones en refugio que retarden el inicio de la resistencia en los predios. La rotación anual ha sido, hasta ahora, la recomendación que contribuye probablemente al retardo de la resistencia, basada en el hecho de que a las poblaciones seleccionadas por el antihelmíntico empleado por un año les quedan sólo dos caminos: morir sin ser ingeridas o ser ingeridas por los hospederos tratados con un antihelmíntico reemplazante, con un mecanismo de acción diferente.

**Sin embargo, la aparición de compuestos químicos de actividad persistente –como las lactonas macrocíclicas–, la existencia de muchos compuestos genéricos y el hecho de que esta recomendación funcione sólo con antihelmínticos de corta acción –como los benzimidazoles y el levamisol– ha planteado que la estrategia de la rotación anual de medicamentos sea objeto de revisión, en particular, cuando se usan medicamentos de larga acción, como la moxidectina.**

El uso en estos intervalos de antihelmínticos de actividad persistente –como la moxidectina, que tiene un período de protección de hasta nueve semanas– lleva a la eliminación total o casi total de las poblaciones de nematodos susceptibles, con

el consecuente desarrollo rápido de resistencia. En estos casos, la recomendación es cambiar de medicamento en la siguiente desparasitación de los animales.

En general, puede afirmarse que, de los diferentes factores que se mencionan como contribuyentes al desarrollo de la resistencia, el tamaño de la población en refugio es el que se considera determinante en las manifestaciones más o menos rápidas de ésta. Si la población refugio es mínima, la resistencia se desarrollará rápidamente y, por el contrario, si la población refugio es grande, la selección de resistencia será menor, por el efecto de la dilución mayor que producirán los parásitos susceptibles.

En síntesis:

- El manejo de la resistencia a los antihelmínticos sigue siendo difícil, porque se requiere más conocimiento al respecto; de todas maneras, se está progresando.
- Es inevitable el surgimiento de la resistencia antihelmíntica, ya que ésta es una consecuencia indefectible del uso de moléculas antihelmínticas.
- Es improbable la reversión de la resistencia a la susceptibilidad, y ésta podría emerger de nuevo cuando se reutilice un medicamento de poca eficacia.



- La frecuencia de los tratamientos no es necesariamente un factor de presión de selección, pues ésta se relaciona con la población en refugio.
- Las recomendaciones para el manejo de la resistencia no deben extrapolarse; deben estar dirigidas a condiciones locales, según las diferencias en las prácticas de manejo en las fincas, de los factores climáticos y de ecología de los parásitos.
- La aplicación de tratamientos para obtener pasturas limpias y seguras puede conducir a un desarrollo rápido de resistencia.
- La aplicación de tratamientos en animales con un nivel de inmunidad alto puede desencadenar un desarrollo de resistencia mayor que si se hace en animales no inmunes.



## 2.8 FASES DEL DESARROLLO DE LA RESISTENCIA

El desarrollo de la resistencia ocurre en tres fases o etapas y está ligado a la acumulación de alelos de resistencia, cuando los factores externos e internos coinciden y se inicie el proceso de selección de individuos resistentes (Jackson, 1993).

### 2.8.1 Fase de susceptibilidad individual

En esta etapa, denominada también fase de establecimiento, los individuos que contienen el material genético que les confiere resistencia –alelos de resistencia– existen en la población de parásitos con una frecuencia baja. En esta fase, la población es aún susceptible mayoritariamente a los compuestos químicos, pero posteriormente se van estableciendo los genes de resistencia, de tal manera que la población se compone de dos subpoblaciones: una pequeña, resistente a un antihelmíntico y una mayor, no resistente. El uso continuo

de un fármaco va eliminando paulatinamente los parásitos susceptibles, quedando sólo los resistentes.

Los cambios genéticos que operan en los parásitos ocurren al azar y están determinados por el tamaño de la población y su diversidad, por la tasa de mutación de los genes en cuestión y por el desempeño relativo de los individuos con mutación, comparados con aquéllos de características genéticas normales, es decir, sin mutación.

### 2.8.2 Fase de desarrollo o de difusión de los parásitos resistentes

Es la fase propiamente de desarrollo de resistencia y ocurre como respuesta al antihelmíntico que va eliminando de forma selectiva a los parásitos susceptibles, permitiendo la supervivencia y la reproducción de los individuos resistentes.

La exposición continua de los parásitos a un medicamento o a un grupo de medicamentos con un mecanismo

de acción similar, desarrolla esta fase intermedia, en que se eliminan los genotipos susceptibles y sobreviven al tratamiento los nematodos que poseen genotipos homocigotos (rr) y heterocigotos (rs). Es de destacar que los antihelmínticos son agentes poderosos para seleccionar alelos de resistencia, incrementar su frecuencia y dispersarlos en toda la población.



### 2.8.3 Fase de emergencia



duos homocigotos y heterocigotos que sobrevivan al tratamiento: se desarrollará más rápidamente cuando los individuos heterocigotos y homocigotos sobreviven al tratamiento, a causa de las subdosificaciones. Se ha creído que si las subdosificaciones incrementan dicha tasa, las sobredosificaciones producen el efecto contrario, pero esta suposición carece de soportes; por el contrario, las sobredosificaciones tienen desventajas en términos de residualidad, toxicidad y costos económicos, además de no mostrar ventajas de mayor eficacia y de disponibilidad sistémica.

En esta fase se genera un incremento en la frecuencia de alelos de resistencia, a causa de la selección continua, situación que los capacita molecularmente para evadir los efectos de los antihelmínticos y que es heredada de generación en generación. Es la fase de la resistencia notoria, cuando empieza a ser manifiesta la resistencia clínica.

Por la permanente presión de selección, se desarrolla una cuarta fase, que resulta en una etapa de resistencia individual de homocigotos que predominan en la población y hace que las próximas generaciones sean descendientes de la población minoritaria resistente, originando el desarrollo de resistencia a un determinado fármaco.

La tasa de desarrollo de resistencia dependerá de la cantidad de indivi-

Entonces, la resistencia es, al parecer, un fenómeno ineludible, que resulta de la necesidad que tienen los productores de controlar los parásitos gastrointestinales y las enfermedades ocasionadas por éstos.

**En el campo, antes de que se observen fallas de los tratamientos o su ausencia clínica como expresión de la resistencia, estará siempre precedida por el surgimiento de genotipos de resistencia, que es lo que ocurre comúnmente.**

Para contrarrestar estas fallas, los ganaderos recurren al incremento de las dosis con el fin de eliminar a la mayoría de parásitos, desencadenando incrementos mayores de los alelos de resistencia antes de que ésta sea notoria.

## 2.9 MECANISMOS DE RESISTENCIA

Actualmente se sabe (Greenberg, 2013) que los parásitos desarrollan resistencia a un medicamento mediante varias vías que ocurren tanto en el parásito como en la farmacocinética del antiparasitario (en la entrada, en alteraciones de su metabolismo o en la expulsión). Estos cambios están gobernados genéticamente.

Este apartado toca los cambios genéticos producidos para la selección de resistencia que implican una serie de cambios bioquímicos y moleculares, y que se traducen en una disminución del efecto de un medicamento en la célula del parásito resistente (figura 12). Hasta ahora, la información sobre estos mecanismos de los benzimidazoles está más avanzada que la de los otros dos grupos de antihelmínticos.

Los benzimidazoles, las avermectinas y los agonistas nicotínicos son los antihelmínticos más empleados para el control de endoparásitos. La comprensión de los mecanismos bioquímicos involucrados en el origen y en la evolución de la resistencia antihelmíntica de las dos últimas familias de antihelmínticos ha requerido el empleo de técnicas electrofisiológicas, ya que el mecanismo de acción de estos medicamentos es a través de la apertura de canales iónicos localizados en las membranas de nervios y músculos de los nematodos, pero no para el entendimiento de la acción de los benzimidazoles, pues es sabido que éstos ejercen su efecto farmacológico uniéndose a la proteína  $\beta$ -tubulina.

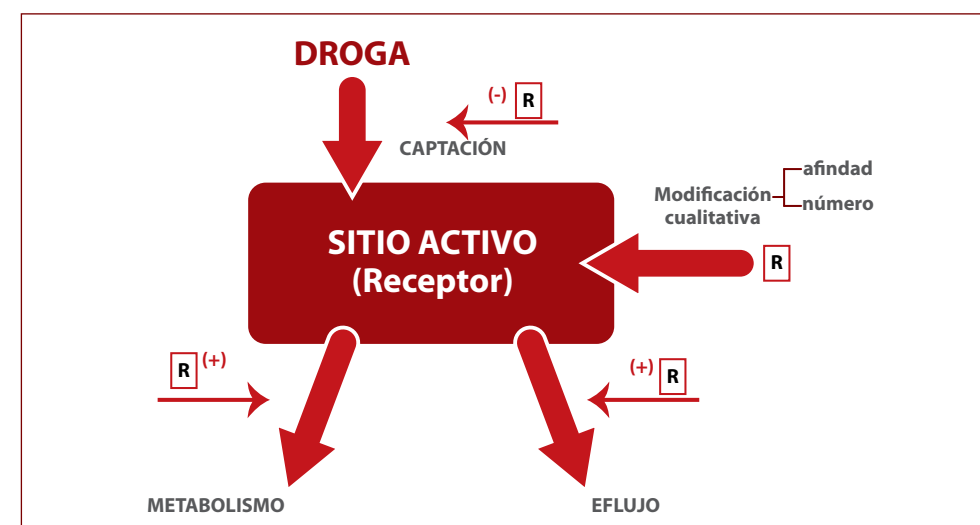


**Figura 12.** Representación esquemática de los mecanismos celulares cuyo incremento (+), reducción (-) o modificación de actividad resultan en el desarrollo de resistencia (R) a un principio activo determinado. Fuente: Mottier y Lanusse, 2001.



Los cambios bioquímicos constituyen las bases farmacológicas a través de las que se genera el proceso de resistencia. Según Mottier y Lanusse (2002), estos mecanismos de resistencia son los siguientes:

- Cambios estructurales y/o funcionales de las células, de tal manera que el medicamento no reconoce el sitio blanco y se torna, por lo tanto, inefectiva; o cambios en el metabolismo y/o eflujo celular para impedir la acción o acelerar la inactivación del fármaco, alterando la capacidad de acumulación intracelular del medicamento.

- Alteración de sistemas enzimáticos para impedir la acción farmacológica del medicamento.
- Disminución del número de receptores o de su afinidad para hacer menor la unión del fármaco al receptor, con lo que se disminuye el efecto farmacológico de un medicamento.
- Modificaciones en diferentes procesos celulares para contrarrestar el efecto farmacológico del medicamento.

Los mecanismos implicados en la resistencia a los antihelmínticos se resumen en la **tabla 8**.

**Tabla 8.** Mecanismos involucrados en la resistencia a los antihelmínticos

| Mecanismos de resistencia de los medicamentos                | Ejemplos de resistencia                                                                                                          | Proteínas involucradas                                         |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Reducción de peróxidos                                       | Reducción de radicales libres por metabolismo de los medicamentos                                                                | Prx (6), GPx (7)                                               |
| Modulación de apoptosis                                      | Inhibición del flujo de glutatión durante la apoptosis                                                                           | Prx (6), GSH (2), MRP (4)                                      |
| Exportación de medicamentos conjugados y no conjugados       | La conjugación requiere GST, y la exportación de medicamento requiere GSH                                                        | Pgps (1), MRP (4), GST (3)                                     |
| Detoxificación de medicamentos por conjugación y exportación | Agentes alquilantes pueden conjugarse con tioles                                                                                 | GST (3)                                                        |
| Eliminación de radicales libres                              | El ciclo redox y el metabolismo de los medicamentos generan radicales libres, los cuales pueden ser eliminados por antioxidantes | GSH (2), GR (10), GPx (7), Trx (8), TrxR (9), Prx (6), SOD (5) |
| Regulación de rutas por estado redox                         | Alteraciones en la actividad de tioles regulados de factores de transcripción                                                    | GST (3), Prx (6), Trx (8)                                      |

Fuente: James *et al.*, 2009.

## 2.10 RESISTENCIA A LOS PRINCIPALES PRINCIPIOS ACTIVOS DE LOS ANTIHELMÍNTICOS

### 2.10.1 Resistencia a imidazotiazoles y tetrahidropirimidinas

El levamisol es el antihelmíntico colinérgico de mayor uso y actúa como un agonista en los receptores acetilcolino-nicotínicos en las uniones neuromusculares de los nematodos, causando parálisis espástica en los parásitos. Los nematodos resistentes al levamisol son igualmente resistentes a otros agonistas nicotínicos, como el morantel y el pirantel, porque estos medicamentos poseen el mismo mecanismo de acción en los helmintos, no obstante ser medicamentos diferentes desde el punto de vista químico. Comparativamente, es menor el conocimiento de los mecanismos de resistencia de los antihelmínticos nicotínicos, sin embargo, resultados

de estudios sugieren que, como en los benzimidazoles, la resistencia está asociada a alteraciones en los sitios de acción –sitio blanco– (**tabla 8**). En un estudio realizado con *H. contortus*, se demostró que la unión del levamisol amino tritiado a los nAChR del parásito involucra dos sitios y que la unión del levamisol es menos fuerte en los sitios de baja afinidad que en los parásitos susceptibles.

La resistencia a estos fármacos se produce por modificaciones en las propiedades de los receptores nicotínicos y por alteraciones en la unión de los receptores nicotínicos con los medicamento en las células musculares de los nematodos (**figura 13**).

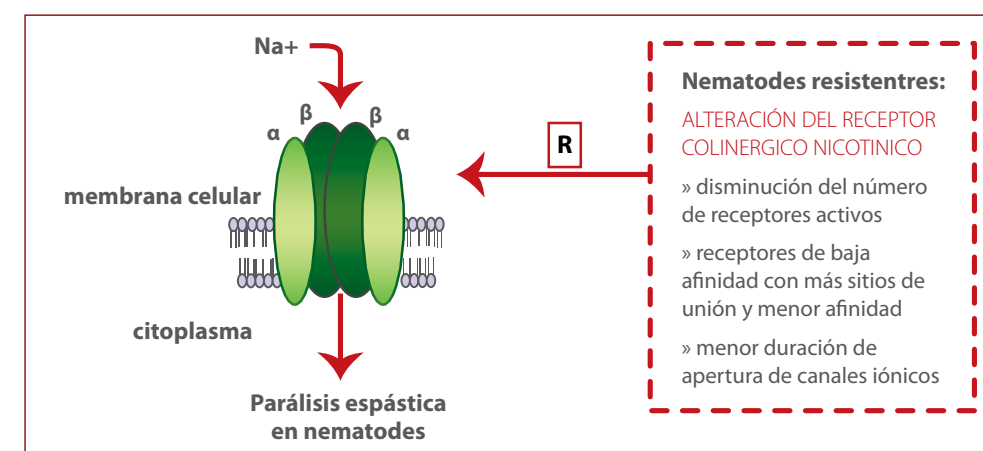


**Figura 13.** Representación esquemática del modelo de receptor nicotínico sobre el que actúan levamisol/morantel-pirantel, y posibles mecanismos involucrados en el desarrollo de resistencia (R)  
Fuente: Mottier y Lanusse, 2001.



Cepas de *H. contortus*, *C. elegans* y *Oesophagostomum dentatum* resistentes al levamisol tienen menos receptores nicotínicos; se sugiere que en estos casos la función normal de los receptores para el levamisol está modificada.

En *C. elegans* se han identificado los genes *lev-1*, *unc-29* y *unc-38*, que codifican para subunidades proteicas que forman los canales iónicos nicotínicos, como responsables de la resistencia. En relación con esto, se ha encontrado que los aislados resistentes de *O. dentatum* tienen menos canales receptores activos para el levamisol que los aislados susceptibles, sugiriéndose una desensibilización mayor en los canales receptores al levamisol en poblaciones resistentes. De estas observaciones se ha concluido que las diferencias fisiológicas observadas

en poblaciones resistentes y susceptibles pueden ser explicadas por modificaciones en la población heterogénea de receptores nAChR hacia una sensibilidad menor a el medicamento, aunque se desconocen los mecanismos bioquímicos que subyacen en la sensibilidad menor de los subtipos nAChR (Köler, 2001; Brown *et al.*, 2006; Martin *et al.*, 2012).

Entre los nematodos gastrointestinales es común observar resistencia al levamisol en *T. colubriformis* y en *O. circumcincta*, aunque es rara en *H. contortus*; se cree que el lento desarrollo de la resistencia en este parásito se debe al carácter autosómico completamente recesivo, poligénico y no ligado al sexo con que se hereda, mientras que en la herencia de la resistencia en *T. colubriformis* interviene un carácter recesivo monogénico ligado al sexo.

De una manera más simple: existen en los nematodos dos canales que constituyen una familia de receptores ampliamente distribuida en estos parásitos, con funciones relacionadas con la locomoción, la reproducción y la alimentación y sobre los cuales actúan las avermectinas: el canal del cloro asociado al receptor glutamato (GluCl) y el canal del cloro asociado al neurotransmisor ácido gama-amino butírico (GABA/Cl). Las avermectinas actúan como agonistas con afinidad elevada sobre estos receptores, afectando todas estas funciones (figura 14). La mayor parte de estos receptores se encuentra en la bomba faríngea y en las células musculares somáticas, y la unión a las avermectinas ocasiona una inhibición del impulso

nervioso, dando como resultado la parálisis del parásito.

Los resultados de algunos estudios *in vivo* han demostrado que los parásitos que son resistentes a las avermectinas, lo son igualmente a las milbemicinas, en particular a la moxidectina, por ser medicamentos relacionadas químicamente que tienen un mecanismo de acción similar. Debido a que estos medicamentos son agonistas de alta afinidad sobre la unidad  $\alpha$  de los canales iónicos selectivos al cloro de los nematodos (receptores GluCl), la resistencia ocurre por modificaciones en las subunidades del receptor GluCl y/o por la mayor expresión de una proteína de membrana, la glicoproteína P (gp-P),

### 2.10.2 Resistencia a las lactonas macrocíclicas

El conocimiento del mecanismo de acción de las avermectinas y los agonistas nicotínicos, así como los procesos bioquímicos inherentes al desarrollo de la resistencia a estos compuestos, ha implicado el uso de técnicas electrofisiológicas; son relevantes los avances obtenidos sobre estas sustancias químicas (Köler, 2001), aunque el cuadro todavía sea confuso.

Los primeros trabajos realizados para conocer el mecanismo de acción de la ivermectina enfocaron su atención

en la habilidad de este fármaco para inducir incrementos en los niveles del neurotransmisor ácido gama-amino butírico (GABA), que inhibe la neurotransmisión en el sistema neuromuscular somático en los parásitos. Estudios posteriores han demostrado que si bien la ivermectina tiene una actividad potente en los receptores GABA, los receptores más importantes en su mecanismo de acción, y de medicamentos relacionadas, son los receptores GluCl de los músculos somáticos, faríngeos y uterinos de los nematodos gastrointestinales.

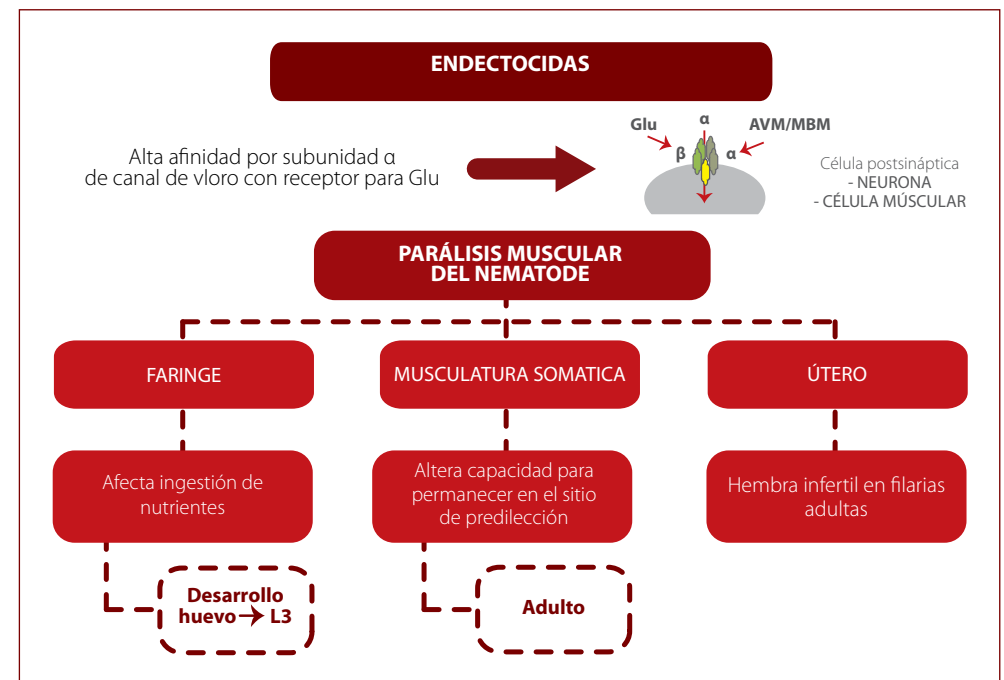


Figura 14. Representación esquemática del mecanismo de acción propuesto para los fármacos endectocidas en nematodos. Fuente: Mottier y Lanusse, 2001.



impidiendo que la molécula antiparasitaria alcance las concentraciones activas en los receptores del glutamato de los parásitos resistentes (Yates *et al.*, 2003; James *et al.*, 2009).

Como se ha dicho, si bien las avermectinas actúan sobre las funciones de locomoción, reproducción y alimentación, es probable que estas acciones varíen entre las especies de parásitos y, por tanto, también los mecanismos de resistencia. Lo anterior con base en estudios que han revelado la existencia de diferentes fenotipos en aislamientos de *H. contortus* resistentes a las avermectinas (Le Jambre *et al.*, 2000).



Se ha revelado la existencia de cuatro genes con al menos 40-50 diferentes alelos de gp-P en *H. contortus*, cuya estructura y/o transcripción del gen de la gp-P están alterados en los nematodos resistentes a endectocidas, como las avermectinas y milbemicinas. Se han indicado también las cantidades mayores de RNAm

de la gp-P que se ha encontrado en *H. contortus* resistentes a ivermectina, en comparación con los susceptibles, para lo cual los genes PGP-A y A28 son los que codifican para la gp-P.

En cuanto a la participación genética en el desarrollo de la resistencia a estos fármacos, se ha descubierto que en el nematodo de vida libre *C. elegans* los genes *avr-15*, *avr-14* y *glc-1* codifican para tres subunidades  $\alpha$  de los receptores GluCl del músculo faríngeo y algunas neuronas extrafaríngeas, y que los genes *unc-7* y *unc-9* codifican neuronas de enlace entre las neuronas extrafaríngeas y las células musculares faríngeas (Martin y Robertson, 2000; Köler, 2001). La ocurrencia de mutaciones simultáneas en los genes *avr-15*, *avr-14* y *glc-1* se traducirá en resistencia a la ivermectina en *C. elegans*, mientras que las mutaciones en los genes *unc-7* y *unc-9* llevarán a que la resistencia se limite sólo a las neuronas con receptores GluCl y no al músculo faríngeo.

Se ha reportado también que la resistencia a las ivermectinas está relacionada con la disminución de la permeabilidad de la cutícula de los nematodos a estos fármacos, siendo la expresión de los genes *Dyf* la responsable de la captación, de tal manera que la mutación de algunos de ellos, como el *osm-1*, producen en los endoparásitos una permeabilidad menor a el medicamento, confiriéndoles, por lo tanto, resistencia a las ivermectinas.

### 2.10.3 Resistencia a los benzimidazoles

Los benzimidazoles son los fármacos de los que se posee mayor información relacionada con sus mecanismos de resistencia. Se estableció así que su blanco de acción es la proteína  $\beta$ -tubulina. Fenotípicamente, los parásitos resistentes se caracterizan por haber perdido los sitios de afinidad alta a estos medicamentos en las subunidades proteicas de los microtúbulos. Los benzimidazoles actúan inhibiendo la polimerización de la tubulina, necesaria para la formación de microtúbulos, y la resistencia se presenta cuando los genes que codifican para  $\beta$ -tubulina sufren mutaciones, produciendo disminución en la afinidad de los receptores de la  $\beta$ -tubulina por los benzimidazoles e impidiendo, por lo tanto, su unión con estos fármacos (Jackson, 1993; Lanusse y Prichard, 1993).

**Está demostrado que la administración de estos compuestos químicos en dosis terapéuticas a animales infectados con nematodos hace que los microtúbulos desaparezcan de las células intestinales de los parásitos susceptibles al benzimidazol, pero no de los resistentes.**

Estudios realizados con *H. contortus* han demostrado la existencia de dos subtipos de  $\beta$ -tubulina: uno de alta afinidad y otro de baja afinidad, señalándose que los nematodos, lo mismo que los hongos y ciertos protozoos poseen receptores de

afinidad alta que se localizan en el grupo N-terminal de la  $\beta$ -tubulina. Algunos genes que codifican para la  $\beta$ -tubulina sufren mutaciones, originando la pérdida del receptor de afinidad alta, lo que conduce a la resistencia. En estos casos se observa una disminución en la unión del benzimidazol a la  $\beta$ -tubulina, siendo esta situación común en *H. contortus*, *T. colubriformis* y *O. circumcincta*.

La  $\beta$ -tubulina está conformada por dos isotipos: isotipo 1 e isotipo 2, y que la resistencia a los benzimidazoles se desarrolla cuando las mutaciones ocurren en el isotipo 1. Se observó en *H. contortus* que las modificaciones en este isotipo llevaron a modificaciones de aminoácidos entre parásitos susceptibles y parásitos resistentes a benzimidazoles en las siguientes posiciones: en la posición 76, la fenilalanina de los susceptibles fue reemplazada por valina en los resistentes; en la posición 200, la fenilalanina de los susceptibles fue reemplazada por tirosina en los resistentes y en la posición 368, la valina de los susceptibles se reemplazó por isoleucina en los resistentes.

Recientemente, la asociación de resistencia a los benzimidazoles con la selección de parásitos resistentes caracterizada por la sustitución de fenilalanina por tirosina en la posición 200 del gen del isotipo 1 de la  $\beta$ -tubulina fue demostrada en otros helmintos de rumiantes, como



*Teladorsagia circumcincta*; se observa correlación total entre la resistencia a los benzimidazoles y los cambios genéticos. Estas evidencias son las que han permitido señalar que el polimorfismo Phe-Tyr es la mutación más importante que confiere resistencia a los benzimidazoles. Así mismo, las evidencias experimentales obtenidas de estudios con *H. contortus* y otros nematodos tricostrongídeos muestran con claridad que la resistencia inicial a los benzimidazoles está ligada a una mutación en el gen del isotipo 1 de la  $\beta$ -tubulina y que más adelante la selección resulta en la pérdida completa de los alelos del isotipo 2 de la población.

Los mismos dos polimorfismos ocurren también en el isotipo 2 de la  $\beta$ -tubulina en *H. contortus*, y ellos pueden conferir también resistencia. La ocurrencia de cambios en la posición 200 de ambos

isotipos origina la pérdida del receptor de afinidad alta en *H. contortus* resistentes a benzimidazoles.

En relación con el fasciolicida triclabendazol –típico benzimidazol de espectro reducido–, no se conoce el mecanismo de la resistencia; habrá que adelantar más investigaciones para tener una comprensión cabal de él. Se ha comprobado la existencia de tirosina en la posición 200 en la  $\beta$ -tubulina de parásitos tanto susceptibles como resistentes.

Las principales acciones terapéuticas de los antihelmínticos modernos ocurren en tres áreas bioquímico-fisiológicas constituidas por proteínas; los canales iónicos, las enzimas, las proteínas estructurales y las moléculas de transporte son los principales sitios de acción de estas sustancias.



## 2.11 REVERSIÓN DE LA RESISTENCIA

Por reversión se entiende el retorno de una población de nematodos resistente a estados de susceptibilidad, siempre y cuando deje de usarse el medicamento que seleccionó para resistencia. Técnicamente, la reversión se conoce como el descenso o la disminución en una población de nematodos gastrointestinales de la frecuencia de individuos resistentes, luego de que es retirado el antihelmíntico que ha seleccionado para resistencia. La posibilidad de lograr que este fenómeno ocurra en poblaciones de parásitos resistentes ha conducido a que se realicen estudios en esa dirección, explorando formas que permitan el regreso a estados de susceptibilidad antihelmíntica, basadas en el retiro temporal de los compuestos que han seleccionado inicialmente para resistencia (Craig, 1993).

**La información generada al respecto no permite hacer afirmaciones categóricas, pues los resultados arrojados hasta ahora por varios estudios son bastante contradictorios o, por lo menos, no coincidentes.**

Así mismo, se encontraron resultados similares cuando se usaron cepas de *T. colubriformis* resistentes a benzimidazoles; las cepas revirtieron a susceptibilidad al tiabendazol luego de usar levamisol durante seis años, aunque en este período se observó también el desarrollo de resistencia al levamisol.

Si bien ha habido evidencias de que la resistencia puede revertirse temporalmente a estados de susceptibilidad antihelmíntica, también se ha observado que cuando se reintroduce el antihelmíntico que había seleccionado cepas de helmintos resistentes, la resistencia vuelve a presentarse rápidamente. Se cree que el fenómeno puede estar influenciado por la patogenicidad y la fecundidad de la especie resistente prevalente, como en el caso de *H. contortus*, lo que sugiere que cuando se opta por esta situación debe hacerse bajo un monitoreo parasitológico estricto y cuidadoso, con rotaciones quimioprofilácticas lentas y prevalencia de cepas conocidas y de menor potencial biótico, como sería el caso de *Teladorsagia* spp. (Jackson, 1993).

En la misma dirección, un experimento llevado a cabo durante 16 años con ovinos demostró que cepas de *Ostertagia* spp. y de *Trichostrongylus* spp., resistentes a benzimidazoles, luego de nueve años de exposición a estos medicamentos, revirtieron a susceptibilidad a estos fármacos durante los dos años en que fue suministrado levamisol en ausencia de oxfendazol. El estudio reveló también que al reintroducirse un benzimidazol, luego de dos años de haber sido retirado, el nivel de resistencia a éste retornó muy rápido a niveles más elevados que los reportados anteriormente.



Se cree que la ocurrencia o no de reversión a susceptibilidad depende del nivel de genes resistentes en la población de parásitos. Si la población está compuesta predominantemente por parásitos resistentes homocigotos, es posible que la reversión no ocurra o que se desarrolle a niveles bajos; pero si el retiro del medicamento que seleccionaba para resistencia se hace en una población de nematodos constituida principalmente por heterocigotos, se presentará cierto grado de reversión a la susceptibilidad. Sin

embargo, la reintroducción del medicamento que seleccionaba resistencia resultará en un rápido retorno a estados de resistencia, como se ha demostrado en diferentes estudios.

Se conocen casos de restauración de la eficacia antihelmíntica en predios donde se han establecido poblaciones de nematodos resistentes a un antihelmíntico en ovinos, pero a través de la reintroducción en esos predios de larvas de nematodos susceptibles.

## 2.12 IMPLICACIONES DE LA RESISTENCIA ANTIHELMÍNTICA

Aunque el descubrimiento de antihelmínticos eficaces cada diez años, a partir de la aparición de la fenotiacina en la década de 1950, seguida por los benzimidazoles en la de 1960, los imidazotiazoles en la de 1970 y la ivermectina-milbemicina en la de 1980, condujo a que las recomendaciones para el control de los parásitos se basara en el uso exclusivo de estas sustancias químicas potentes, el surgimiento de la resistencia a estos antiparasitarios pone de presente la necesidad de revisar este esquema de control parasitario, para que se busquen otras estrategias de control, pues resultó insostenible y cortoplacista, no obstante lo exitosos que fueron. A esto se le agrega que en el período posterior a la ivermectina no se vislumbran investigaciones para desarrollar nuevos antihelmínticos, a excepción del octadepsipéptido cíclico y de la



para herquamida, haciéndolos insuficientes para sostener el paradigma del control de parásitos basado en los compuestos químicos.

En este contexto, es necesario cambiar los enfoques actuales de control de parásitos, dirigiendo los esfuerzos para:

### Control sostenible de los nematodos gastrointestinales en rumiantes

- Preservar la eficacia de las pocas medicamentos que aún mantienen niveles altos de eficacia, en especial si se considera que en los últimos años el descubrimiento y desarrollo de nuevos antihelmínticos es bastante reducido y que no se vislumbran muchos candidatos en el horizonte. Esto conlleva aceptar que los antihelmínticos son un recurso limitado y agotable que debe ser preservado.
- Continuar con el desarrollo de pruebas moleculares capaces de detectar la resistencia cuando la frecuencia de alelos esté todavía baja, pues si se logra detectar este problema antes de que se evidencie clínicamente, es posible implementar cambios en las estrategias de control para preservar la eficacia de los medicamentos.
- Desarrollar pruebas que permitan una comprensión mayor de los mecanismos de la resistencia.
- Desarrollar estrategias no químicas de control que disminuyan la necesidad de tratamientos y usar de manera más inteligente a los antihelmínticos eficaces. Esta es la alternativa más sostenible en el horizonte actual de la resistencia antihelmíntica.

De otro lado, cuando la resistencia hace presencia en los sistemas de producción ganaderos tiene, además, unas implicaciones epidemiológicas –no del todo claras– y económicas que el fenómeno trae consigo, en particular en lo referente a la patogenicidad y a la supervivencia de las cepas resistentes en las praderas. Se han desarrollado estudios con resultados que demuestran que una cepa de *H. contortus* resistente a

benzimidazoles tuvo incrementos en la tasa de establecimiento, la producción de huevos, la patogenicidad y la supervivencia de larvas en las praderas. Sin embargo, otro estudio reveló resultados opuestos, al no encontrar diferencias en la patogenicidad y la supervivencia en cepas de *H. contortus* susceptibles que desarrollaron resistencia a benzimidazoles, salicilanilidas e ivermectina en dos grupos de corderos.

Por su parte, la implicación económica de la resistencia radica en los altos costos económicos que tienen, por un lado, la investigación y el descubrimiento de nuevos fármacos en los laboratorios farmacéuticos y, por otro, los que deben asumir los productores por el uso de compuestos químicos para el control de los parásitos en los sistemas de producción ganaderos.





## 2.13 CONTROL DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIHELMÍNTICOS

Existen muchas dificultades en el control de la resistencia a los antihelmínticos y para su detección en los predios en su fase inicial, por las limitaciones en la sensibilidad de las técnicas *in vivo* que se emplean, no obstante los progresos obtenidos en la caracterización molecular y genética de las poblaciones resistentes a estos medicamentos. No existen, por lo tanto, soluciones concretas conducentes a detener su desarrollo. Sin embargo, es probable que si se consideran otras herramientas, distintas a las empleadas tradicionalmente para el control de parásitos, la resistencia puede ser manejada.

El reto es cómo frenar el desarrollo de la resistencia. La clave posiblemente está en la necesidad de conservar el estado de susceptibilidad antihelmíntica en los predios (Leathwick y Bessier, 2014), para lo que será necesario que los productores admitan cierta disminución en la producción ocasionada por parasitismo gastrointestinal, en aras de este objetivo. Algunos experimentos realizados en Australia han demostrado que al reducirse el número de tratamientos, basándose en el conocimiento de la epidemiología de los parásitos, ha disminuido la presión de selección y, de paso, se han conservado alelos susceptibles en nematodos sobrevivientes (Jackson y Coop, 2000).

Señalan que los alelos susceptibles se pueden conservar también retirando los tratamientos a una porción del rebaño o identificando y tratando sólo a los animales más susceptibles.

**¿Es realmente fácil mantener la susceptibilidad antihelmíntica en una buena proporción de parásitos en los predios, empleando sustancias antihelmínticas para su control? La respuesta es que no es fácil, que es difícil el control de la resistencia ya que los antihelmínticos no se integran a medidas no químicas de control.**

El control de la resistencia va aparejado con los métodos que se diseñen para el control de los nematodos gastrointestinales, diseños que deben implementarse para mantener la población de parásitos en niveles bajos y que no afecten la producción de los rumiantes, para lo cual el mantenimiento de población en refugio debe ser el eje central de las recomendaciones. Cualesquiera que sean las opciones, deben estar en consonancia con los aspectos epidemiológicos de las poblaciones parasitarias en los predios.

Si bien un amplio menú de posibles opciones se han propuesto para frenar el desarrollo de la resistencia, la mayoría de ellas podrían agruparse en estrategias que: a) identifican y

reducen el riesgo de las prácticas de manejo, b) mantengan poblaciones de parásitos susceptibles a los antihelmínticos en refugio, c) seleccionen apropiadamente los antihelmínticos y d) impidan la introducción de nematodos resistentes (Leathwick y Bessier, 2014). A continuación se presentan las distintas estrategias, principalmente de manejo, que deben tenerse en cuenta para frenar el desarrollo de la resistencia:

- Consideraciones epidemiológicas
- Consideraciones farmacológicas
- Disminución de la frecuencia de tratamientos
- Pastoreo mixto y/o alterno bovino-ovino
- Uso simultáneo de antihelmínticos con diferentes modos de acción
- Uso de animales resistentes
- Uso de vacunas contra los nematodos de mayor importancia veterinaria
- Rotaciones prolongadas de los antihelmínticos
- Dilución de las poblaciones de parásitos resistentes
- Control biológico
- Uso del sistema Famacha
- Mejora nutricional
- Suplemento de elementos menores en la dieta
- Cuarentena

### 2.13.1 Consideraciones epidemiológicas

El conocimiento de la epidemiología de los parásitos es fundamental. Con base en éste se deben diseñar las estrategias de control, en particular, aquellas que impliquen el uso de sustancias químicas. El éxito del diseño y de la implementación de controles sobre la base de la epidemiología de los parásitos dependerá de qué tanto se incorpore una quimioprofilaxis mínima y del uso de medicamentos con eficacia máxima, para que se logre disminuir los genes recesivos de resistencia. Infortunadamente, el conocimiento epidemiológico de estos parásitos es bastante escaso, o inexistente, en la mayoría de los países tropicales, como Colombia, por lo que en estas regiones este enfoque es difícil.





### 2.13.2 Consideraciones farmacológicas

La mayoría de los medicamentos antihelmínticos tiene en los organismos animales una persistencia muy baja, situación que conlleva reinfecciones rápidas luego de las desparasitaciones, lo que puede llevar a pensar en la ineficacia de los tratamientos. Otras circunstancias que pueden influir son las diferencias individuales e inter-específicas en la farmacocinética, como ocurre entre las cabras y las ovejas. Así mismo, los parásitos gastrointestinales también influyen en la distribución de los antihelmínticos. Por ejemplo, en infecciones con *O. circumcincta*, la biodisponibilidad de los benzimidazoles es bastante reducida, aunque las causas sean desconocidas. Sin embargo, no ocurre lo mismo en infecciones con *N. battus* respecto a fármacos como netobimin, albendazol, levamisol o ivermectina, como tampoco se observa el fenómeno en infecciones con *F. hepatica* ante rafoxanida.

**Se propone la estrategia de incrementar la biodisponibilidad del fármaco para mejorar los tratamientos con antihelmínticos, dirigida a incrementar las concentraciones de los medicamentos en el tiempo suficiente para que alcancen los sitios donde se localizan los parásitos y entren en contacto con ellos.**

La ventaja de la estrategia consiste en que se reduce el número de parásitos portadores de genes de resistencia para sobrevivir al tratamiento, pudiéndose aplicar esta opción a los mecanismos

de resistencia que se desarrollan en función de la concentración del fármaco.

Existen diferentes formas para incrementar la biodisponibilidad de los medicamentos, como: i) disminución de la salida del antihelmíntico del parásito mediante interferencia farmacológica, ii) interferencia en el metabolismo y la eliminación y iii) manejo de la alimentación, como tipo y cantidad de dieta, ayuno pre y postratamiento, entre otros.

Se puede retardar el paso del medicamento por el tracto gastrointestinal y prolongar la biodisponibilidad del antihelmíntico si se disminuye el consumo de alimento previo al tratamiento en ovinos o mediante ayunos ante y postratamiento en ovinos y bovinos, lo que redundaría en una duración mayor de la absorción gastrointestinal del medicamento.

De la misma manera, existen reportes en los que se informa que con la disminución del consumo de alimentos a la mitad durante las 36 horas antes y después del tratamiento con oxfendazol, la biodisponibilidad sistémica del medicamento estuvo correlacionada con incrementos en la eficacia del medicamento, así: 33% contra *H. contortus* y 60% contra *T. colubriformis*, resistentes a benzimidazoles. La conclusión es que los ayunos entre las 12 y 24 horas previas al tratamiento ocasionan modificaciones en la farmacocinética de los antihelmínticos, incrementándose su biodisponibilidad sistémica.

### 2.13.3 Disminución de la frecuencia de los tratamientos

Es una de las estrategias que siempre se señalan para ser tenida en cuenta en programas de control de la resistencia, porque permite reducir la presión de selección para resistencia. Desde hace algún tiempo se considera que las frecuencias altas de los tratamientos se asocian con el desarrollo de resistencia, más cuando el antihelmíntico usado es el mismo y durante muchos años. Esta práctica se presenta comúnmente en la última década, tal vez por la aparición de medicamentos genéricos, cuyos costos bajos han impulsado a los productores a realizar tratamientos masivos e intensivos a los animales, generando una mayor presión de selección sobre las poblaciones de parásitos.

La recomendación es reducir la presión de selección disminuyendo la frecuencia de los tratamientos, sin perder de vista que el beneficio que se puede obtener empleando esta estrategia tiene relación con el tamaño de la población en refugio y si los compuestos usados son de acción prolongada o de corta acción.



### 2.13.4 Pastoreo mixto y/o alterno bovino-ovino

Esta estrategia, destinada a disminuir el nivel de infección en las praderas y por lo tanto a reducir la frecuencia de tratamientos en estas dos especies, es conocida también como rotaciones limpiadoras de los potreros y tiene como fundamento la especificidad de algunos géneros de parásitos sobre algunos hospederos, de tal manera que el pastoreo previo de una de las especies de rumiantes descontamina o 'limpia' la pradera destinada a la especie que pastoreará posteriormente. En Colombia, esta estrategia no tiene aplicabilidad en los sistemas

de producción ganaderos, ya que la industria ovina no está suficientemente desarrollada.

El pastoreo conjunto bovino-ovino es más benéfico, en términos de descontaminación de praderas, que el pastoreo simple de cada especie, debido a la disminución de la contaminación/infección cruzada entre las especies, resultante de la remoción de larvas del suelo por parte de los animales que no son afectados, lo que redundaría en una reducción de la contaminación de las praderas.



### 2.13.5 Combinaciones de antihelmínticos con similares espectros de actividad y diferentes mecanismos de acción

Esta estrategia, si se usan los insumos mínimamente, constituye la herramienta más práctica y fácil de llevar a cabo por parte de los productores, siempre y cuando cuenten con una asesoría profesional idónea. Puede ser bastante exitosa en la prevención de la resistencia (Sutherland y Leathwick, 2011; Bartram *et al.*, 2012; Gearay *et al.*, 2012; Lanusse *et al.*, 2013). Sin embargo, esta práctica requiere al inicio del programa el uso de antihelmínticos de eficacia comprobada. Si los parásitos tienen algún tipo de resistencia a uno de los compuestos combinados, la resistencia se intensificará y se iniciará la selección para resistencia por el otro antihelmíntico.

Este método de control se está empleando en diferentes países del mundo, especialmente en aquellos en los que la resistencia de los nematodos de ovinos constituye un problema mayor, como Nueva Zelanda, Sudáfrica, Australia y algunos países de América Latina (Lanusse *et al.*, 2013). Es importante tener claro que el término combinación hace referencia a mezcla de dos o más antihelmínticos de igual espectro pero con mecanismos de acción distintos, en vez de formulaciones antihelmínticas de amplio espectro de parásitos de diferente Phylum como, por ejemplo, nematodos y tenias o nematodos y *Fasciola hepatica*.

### 2.13.6 Uso de animales resistentes

Hay evidencias sobre la habilidad que tienen algunos animales para resistir naturalmente al establecimiento y desarrollo de los parásitos, a través de la respuesta inmune. En consecuencia, el objetivo de esta estrategia es que, mediante un proceso de selección, se reduzca cada vez más en la población la presencia de animales muy parasitados, lográndose de este modo un efecto epidemiológico importante. En este sentido ha habido avances desde 1932, año en que se comunicó la existencia de resistencia en ovinos a las infecciones por parásitos o a sus efectos, y en 1958, cuando se

informó sobre la variación genética existente en estos rumiantes frente a los desafíos de los parásitos.

Si bien se sabe que algunas razas son más resistentes que otras, está bien establecido que existe más variación entre individuos de una misma raza que entre razas, lo que permite hacer selecciones de individuos y cruces de animales genéticamente resistentes a los nematodos gastrointestinales de determinada raza, dada la suficiente variación existente al interior de las razas. En este contexto, se conocen muchos reportes sobre las

variaciones existentes entre razas de bovinos y ovinos en cuanto a la resistencia a parásitos como *H. contortus*, *Ostertagia* (*Teladorsagia*) spp. y *Trichostrongylus* spp.

La resistencia de los animales a los parásitos puede medirse por métodos directos e indirectos. La base de los primeros es la genética molecular, con la que se determinan los alelos o genes involucrados en el proceso de la resistencia; actualmente, la mayor parte de los estudios están enfocados en el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). Con los métodos indirectos se mide la expresión fenotípica de la resistencia, como es el caso del recuento de parásitos adultos en un animal al que se le haya realizado necropsia –de poco uso por lo impráctico– o de la medición indirecta de la carga parasitaria, a través del recuento de hpg, que es el método más utilizado. Otras variables que se miden son el hematocrito, la titulación de anticuerpos para observar la respuesta inmune, los recuentos de eosinófilos y el recuento de algunos antígenos linfocitarios en ovinos. En esta misma dirección se desarrollan estudios para identificar los genes de resistencia tanto en bovinos como en ovinos.

**Es importante tener en cuenta que en una población de animales, los tipos o mecanismos de respuesta pueden ser de resiliencia, tolerancia o resistencia.**

En otros apartes se ha dicho que la resistencia es la capacidad de los animales para disminuir el número de parásitos que puedan establecerse en su interior, es decir, se parasitan menos, mientras que la resiliencia habilita a los animales para mantener niveles de producción aceptables no obstante la infección parasitaria que alberguen. Y por tolerancia se entiende la capacidad de los animales para mantener niveles productivos aceptables sin que intervenga el sistema inmunitario.

En cuanto a heredabilidad, la literatura es consistente al reportar que al medir el hpg ésta varía entre 0,2 y 0,3.

Aunque no se sabe cuáles son los mecanismos íntimos a través de los que se expresa la resistencia, se han observado las siguientes manifestaciones de resistencia en ovinos:

- Disminución en el establecimiento y desarrollo de larvas L3 a larvas L4.
- Disminución del desarrollo de larvas L4 a estados adultos.
- Eliminación de una buena proporción de los parásitos adultos que se han establecido.
- Disminución de la oviposición de las hembras.

No necesariamente los que exhiban o desplieguen mejor esta característica son los potencialmente más productivos. El uso de animales resistentes es una estrategia que puede ser aplicada por los ganaderos, con un costo bajo.



### 2.13.7 Uso de vacunas contra los nematodos de mayor importancia veterinaria

Junto con el control biológico, las vacunas son las estrategias más deseables para ser incorporadas en esquemas de control integrado de parásitos. No obstante los esfuerzos realizados para la producción de vacunas contra nematodos gastrointestinales de rumiantes, los resultados en este campo no son nada satisfactorios, debido a la no viabilidad de la producción de vacunas en forma comercial y al desuso en que han caído las vacunas irradiadas. A excepción de la vacuna contra *D. viviparus*, primera vacuna desarrollada comercialmente, en la actualidad no hay vacunas disponibles en el mercado.

En este campo, son pocos los progresos existentes para bovinos.

En cuanto a las razones que permiten explicar la situación actual sobre la ausencia de vacunas, una de ellas es que se requiere mucha información sobre los parásitos y sus hospederos. Es posible que las razones más importantes radiquen, hasta ahora, en la poca importancia que reviste la resistencia antihelmíntica en el ganado bovino, dada su poca extensión, y que los nematodos de bovinos no son un problema mayor, como sí lo son para los ovinos, en particular, *Haemonchus* spp.

### 2.13.9 Dilución de las poblaciones de parásitos resistentes

Consiste en introducir en las praderas animales infectados artificialmente con cepas de parásitos susceptibles para diluir las cepas resistentes. Este concepto fue introducido en Sudáfrica por Van Wyk (2001), quien demostró que poblaciones de parásitos resistentes en las pasturas pueden ser eliminadas con la introducción de ovejas con cepas de parásitos susceptibles a antihelmínticos. El método fue mejorado más tarde, removiendo de los ovinos los parásitos resistentes a benzimidazoles y tratándolos con una combinación de antihelmínticos a los que los parásitos no habían desarrollado aún resistencia. Posteriormente, los animales se reinfectaron con cepas

de parásitos susceptibles, de manera que los huevos excretados eclosionaran en larvas que diluirían las larvas resistentes en las pasturas.



### 2.13.8 Rotaciones prolongadas de los antihelmínticos

La estrategia de usar un solo antihelmíntico hasta que su ineficacia sea evidente parece validar esta práctica, en tanto que la rotación rápida de los medicamento no es aconsejable por la selección para resistencia que ocurrirá con los fármacos usados en ella. En la actualidad, se recomiendan rotaciones anuales, sin embargo, este tema no está resuelto del todo, dada la ausencia de estudios que demuestren el valor de esta recomendación en el campo. Inquietudes acerca de si la rotación anual de medicamentos es la opción mejor para el control de la resistencia o si la combinación de medicamentos puede

retardar su inicio o si el mecanismo de heredabilidad de la resistencia afecta su surgimiento no están aún resueltas en la actualidad.



### 2.13.10 Control biológico

Como se mencionó más arriba, el control biológico, junto con el desarrollo de vacunas, reviste una importancia particular en el tema de la resistencia. El control biológico de los nematodos parasíticos está dirigido al control de los estados de vida libre de los parásitos, en contraste con los métodos quimioterapéuticos que atacan la fase parasitaria en los hospederos. Se considera la herramienta más promisoría con que se puede contar en un futuro no muy lejano; por esta razón, la actividad científica en la última década se ha intensificado en países como Dinamarca, Australia, México, Colombia

y Argentina, entre otros, dirigida a explorar el potencial atrapador de nematodos que tienen ciertos microhongos, como *Duddingtonia flagrans*, un hongo que ha demostrado tener habilidad para reducir las larvas de parásitos tricostrongídeos presentes en heces de animales.

Por la importancia y pertinencia que tiene hoy el tema del control biológico como herramienta para el control de los parásitos gastrointestinales en rumiantes, el capítulo 7 muestra el estado de su desarrollo actual.



### 2.13.11 Uso del sistema Famacha

Es una herramienta de ayuda en el control de nematodos de los ovinos, en la perspectiva de efectuar tratamientos selectivos en procura de mantener subpoblaciones en refugio que ayuden a controlar la resistencia en estos rumiantes, pues es conocido ampliamente que el problema de la resistencia antihelmíntica en esta especie es crítico. El sistema Famacha se ha aplicado en países donde la resistencia en parásitos de ovinos es un problema serio, como en Brasil y Argentina, y está dirigido en particular al control de *H. contortus* en ovejas.

En esencia, el sistema consiste en identificar el grado de anemia asociada con la presencia de *H. contortus*, identificando el color de la conjuntiva ocular como signo clínico de anemia en animales individuales. Se fundamenta en que un pequeño porcentaje de animales de un rebaño presenta cargas parasitarias mayores de forma desproporcionada, mientras que una porción relativamente grande presenta niveles bajos de infección parasitaria o no tiene parásitos. Basados en estas evidencias, se han realizado experimentos en los que, tratando sólo a animales que no tengan capacidad para soportar grandes cargas parasitarias, se favorece la proporción de endoparásitos que no son expuestos a los fármacos.

Así mismo, los resultados de modelos matemáticos indican que si tan sólo una porción pequeña de animales es tratada con antihelmínticos, la resistencia se retardará, ya que una proporción de la población de parásitos escaparía de la selección para resistencia antihelmíntica y ésta sería la encargada de 'diluir' las poblaciones de nematodos resistentes. Sin embargo, se reconoce una desventaja y es que, no en todo animal en el que se presente cierto grado de anemia es ocasionada necesariamente por *H. contortus*. La técnica se originó en Sudáfrica y se validó en Brasil, Paraguay y Uruguay, países donde la industria ovina está desarrollada.



### 2.13.12 Mejora nutricional

Está demostrado que las suplementaciones ricas en proteína tienen un efecto benéfico en los animales afectados por parasitismo gastrointestinal, reflejado en mejores respuestas inmunes frente a los parásitos, lo que redundará en una posibilidad de establecimiento de los parásitos menor, producción más baja de sus huevos e incremento del número de eosinófilos, entre otros.

El uso de taninos condensados en la dieta de rumiantes ha resultado en beneficios, no sólo de tipo productivo –ganancia de peso–, sino también sanitario, gracias a probablemente de una disponibilidad proteica mayor,

en especial cuando se suministra en un rango de concentración de 2% a 4% de la materia seca. Algunas leguminosas, como *Lotus corniculatus* y *L. pedunculatus*, han demostrado sus bondades en la mejora de la digestión y la asimilación de proteína y en la respuesta inmune asociada. Una de las ventajas de la incorporación de estas especies en la dieta de los rumiantes es la producción de alimentos de mejor calidad –con menos residuos químicos–, lo que está en consonancia con los consumidores cada vez más exigentes que presionan por la producción de alimentos inocuos y de calidad mayor.

### 2.13.13 Suplemento de elementos menores en la dieta

Otra herramienta que ha tomado vigencia en la investigación sobre métodos de control parasitario es el uso de algunos minerales en la dieta, como cobre, molibdeno y fósforo, con efectos sobre la población de parásitos internos en el animal hospedero. Se ha demostrado, por ejemplo, que el suministro de cobre en la dieta de corderos disminuye la tasa de establecimiento de *H. contortus* y *Teladorsagia circumcincta* en 96% y 56%, respectivamente.

Entre los minerales actualmente en investigación, el cobre ha demostrado tener propiedades antiparasitarias; no hay que olvidar que el sulfato de cobre fue antiguamente un constitu-

yente tradicional en las preparaciones antihelmínticas, pero fue abandonado cuando aparecieron los modernos y potentes antihelmínticos. Nueva Zelanda es uno de los países donde se ha retomado el interés por este metal. En un experimento realizado en 1990, se suministraron a los animales cápsulas con partículas de óxido de cobre, en dosis de 5 mg, que se liberaban y se alojaban en los pliegues del abomaso, dando como resultado reducciones de la carga parasitaria de *O. ostertagi* y *H. contortus* en 96% y 56%, respectivamente. Las partículas no tuvieron efecto sobre *T. colubriformis*, que es una especie intestinal. Los efectos de una cápsula de 2,5 mg persistieron hasta por tres meses.



## 2.14 DIAGNÓSTICO DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIHELMÍNTICOS

La presencia o sospecha de resistencia en el campo empieza a notarse cuando se observan fallas de los antihelmínticos para producir respuesta clínica en los animales luego de los tratamientos, es decir, cuando los compuestos químicos son incapaces de eliminar los parásitos a las dosis terapéuticas recomendadas.

Y lo que comúnmente ocurre es que, antes de que la falla de los antihelmínticos por resistencia sea detectada, la selección ya ha ocurrido en los predios. Sin embargo, no siempre las respuestas terapéuticas bajas son consecuencia de la presencia de resistencia de los nematodos a un determinado fármaco. Es necesario tener en cuenta que la reducción en la eficacia de un medicamento por causa de resistencia es diferente a la reducción por variaciones intrínsecas en la eficacia de los medicamentos, como sucede en las siguientes situaciones:

- Estadios diferentes en el ciclo de vida de los parásitos
- Diferencias relacionadas con el sexo de los parásitos
- Variantes geográficas de una especie de parásitos
- Una misma especie de parásitos en diferentes hospederos
- Especies diferentes de parásitos

Esto quiere decir que antes de pensar en resistencia, es necesario tener en cuenta la forma en que los productores manejan los antiparasitarios en las fincas, descartando las fallas terapéuticas que puedan estar determinadas por las dosis, la frecuencia de los tratamientos y el tipo de fármaco elegido para el control de los parásitos.

Existen diferentes causas que pueden reflejarse en la disminución de los niveles de eficacia de los antihelmínticos: el diagnóstico incorrecto del grado de eficacia, el uso inadecuado de antihelmínticos, las subdosificaciones y la farmacocinética del antiparasitario se han señalado como las más importantes.

### 2.14.1 Diagnóstico incorrecto y uso inadecuado de antihelmínticos

Pueden ocurrir situaciones en las que un antihelmíntico resulte absolutamente ineficaz, en particular, cuando algunas infecciones producidas por bacterias, virus o protozoarios o deficiencias de minerales produzcan signos clínicos parecidos a helmintiasis gastrointestinal en rumiantes. Situa-

ciones similares pueden presentarse cuando se usan inadecuadamente antihelmínticos para enfrentar problemas de larvas hipobióticas, o en fases iniciales de infecciones cuando los animales pastorean en praderas muy contaminadas, donde las infecciones y las reinfecciones son la constante permanente.

### 2.14.2 Subdosificaciones

Permiten la sobrevivencia de los homocigotos y heterocigotos resistentes, eliminando sólo a los homocigotos susceptibles. Esta práctica es quizá la más común entre los productores, ya que calculan la dosis con base en la estimación del peso promedio de los animales, sin tener en cuenta las instrucciones de los fabricantes de los medicamentos antihelmínticos, y muchas veces la pistola dosificadora no está bien calibrada. También suelen presentarse subdosificaciones en infecciones mixtas por parásitos con diferentes grados de susceptibilidad, pues al utilizar la dosis que mata sólo a los más susceptibles, ésta no actúa frente a otro grupo de parásitos.

En general, las subdosificaciones ocurren por el manejo inapropiado de los fármacos.



### 2.14.3 Farmacocinética de los antihelmínticos

Dado que la persistencia de los antihelmínticos en el organismo de los rumiantes es bastante escasa, la reinfección de los animales desparasitados es rápida, lo que hace pensar en la ineficacia del medicamento utilizado; se observa también que las diferencias individuales e interespecíficas influyen en la farmacocinética de estos principios activos.

De otro lado, un antihelmíntico puede evidenciar una disminución en su eficacia por causa de variaciones intrínsecas en su sensibilidad –que debe ser diferenciada claramente de la resistencia– en las siguientes situaciones: estadio del ciclo de vida

del parásito, sexos diferentes, variantes geográficas de las especies, la misma especie de parásitos en diferentes hospederos y diferentes especies de parásitos.

A causa de la multiplicidad de factores involucrados en el surgimiento y desarrollo de la resistencia, de la casi nula posibilidad de reversión a la susceptibilidad y de las limitaciones de diverso orden para desarrollar nuevos fármacos, es imprescindible llevar a cabo un correcto diagnóstico, para lo cual es imperativo el uso de técnicas que permitan la detección temprana de este problema.



## 2.15 METODOLOGÍAS PARA LA DETECCIÓN DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIHELMÍNTICOS

El conocimiento sobre la presencia de resistencia a los antiparasitarios puede obtenerse mediante la aplicación de tres estrategias que, por su complementariedad, permiten establecer la situación en un país o región, al tiempo que pueden servir de base para la toma de decisiones en sectores políticos, académicos y gremiales (FAO, 2003).

### 2.15.1 Encuestas

Las encuestas constituyen el primer instrumento de conocimiento en una región sobre la situación de resistencia antiparasitaria y reflejan el nivel de percepción que los diferentes actores del campo pecuario tienen sobre la resistencia. Junto con el conocimiento de la prevalencia de la resistencia antihelmíntica, es la evidencia más general de la situación.

Un caso ilustrativo de la importancia de las encuestas en este tema son los resultados revelados en una realizada por la FAO (2003), en la que se informa que 151 países (64,5%) miembros de la Organización Internacional de Epizootias (OIE) admitieron tener problemas de resistencia de los ectoparásitos y endoparásitos a más de un antiparasitario.

A pesar de los resultados reveladores de la encuesta, hay que tener en cuenta que informaciones relativas a la producción y pérdidas econó-

micas asociadas a la presencia de resistencia no están disponibles en muchos países del mundo y, lo que es más preocupante, 65% de los países encuestados reportó no haber efectuado este tipo de estudios, de tal manera que los datos reportados descansan en estimativos y percepciones de los servicios veterinarios oficiales de esos países.



### 2.15.2 Prevalencia

Conocer la prevalencia de los géneros o especies de nematodos gastrointestinales de rumiantes, así como de los antihelmínticos involucrados en el problema, constituye el segundo nivel general de conocimiento de la resistencia. Para ello, se requiere contar con profesionales entrenados y capacitados en técnicas de detección de resistencia, con técnicas estandarizadas, un buen equipamiento de

laboratorios y un tamaño adecuado de muestras estadísticamente representativo. En esta dirección, son conocidos los estudios de prevalencia de resistencia antihelmíntica en nematodos de ovinos realizados en Argentina, Brasil, Paraguay y Uruguay, considerados, hasta hoy como los estudios más grandes realizados a escala mundial.

### 2.15.3 Diagnóstico particular

Ante la evidencia clínica de la ineficacia de los antihelmínticos, el propietario de un predio puede solicitar el diagnóstico particular con el objetivo es poner en práctica medidas de corrección ante la presencia de resistencia.

Existen varias técnicas que se emplean para detectar la presencia de resistencia a los antihelmínticos en nematodos gastrointestinales (Jackson y Coop, 2000; Taylor *et al.*, 2002; Wolstenholme, 2004; Coles *et al.*, 2006; Calvete y Uriarte, 2013), que se pueden agrupar en tres tipos: a) pruebas *in vivo*, de campo o de reducción del número de huevos en heces, b) bioensayos o pruebas *in vitro* y c) técnicas de biología molecular, altamente sensibles, para la detección de frecuencias bajas de genes resistentes en poblaciones susceptibles a antihelmínticos. Las pruebas *in vitro* de eclosión de huevos, motilidad larval, desarrollo larval y

fijación a la tubulina se han desarrollado basadas en los diferentes mecanismos de acción de los antihelmínticos (tabla 9).

Independientemente de la metodología empleada y en aras de recoger evidencias ciertas de la presencia de resistencia, es imprescindible obtener información relacionada con la historia de las vermifugaciones, en la que figure siempre la frecuencia de los tratamientos, el tipo de antihelmínticos empleados en los últimos cinco años, las dosis empleadas de los nombres comerciales de los principios activos, así como también el manejo de las pasturas y la categoría de los animales.

Las pruebas de la reducción de hpg, de la eclosión de huevos y de la motilidad larval son las recomendadas por la Asociación Mundial para el Avance de la Parasitología Veterinaria



(World Association for Advanced Veterinary Parasitology -WAAVP), y son las usadas más extensamente en este tipo de experimentos (Taylor *et al.*, 2002). Sin embargo, estas pruebas no tienen la sensibilidad suficiente para detectar casos de resistencia en poblaciones de nematodos en que haya varios niveles de resistencia, diferentes potenciales reproductivos y donde cada especie tenga un patrón particular de resistencia a un compuesto químico particular. Así, por ejemplo, en una

población de nematodos en la que un porcentaje alto de parásitos esté constituido por individuos con potencial reproductivo alto y muy sensibles a un fármaco cualquiera y por un mínimo porcentaje de una especie particular con bajo potencial biótico, pero fuertemente resistente al mismo fármaco, un porcentaje alto de reducción de hpg (por ejemplo, 99%) sería indicativo de que el fármaco tiene un nivel de eficacia alto, aun cuando la especie resistente sobreviva al tratamiento.

**Tabla 9.** Pruebas *in vivo* e *in vitro* usadas en la detección de resistencia antihelmíntica

| Prueba                         | Espectro               | Tipo de prueba    | Aplicación    |
|--------------------------------|------------------------|-------------------|---------------|
| Prueba de eficacia controlada  | Todas los medicamentos | <i>In vivo</i> PB | General       |
| Reducción del conteo de huevos | Todas los medicamentos | <i>In vivo</i> PB | General       |
| Eclosión de huevos             | BZD                    | <i>In vivo</i> PB | General       |
| Parálisis larval               | LV                     | <i>In vivo</i> PB | Investigación |
| Parálisis larval               | IV                     | <i>In vivo</i> PB | Investigación |
| Desarrollo larval              | BZD, IV                | <i>In vivo</i> PB | Investigación |
| Desarrollo larval              | BZD, LV                | <i>In vivo</i> PB | Investigación |
| Desarrollo larval              | BZD, IV, LV            | <i>In vivo</i> PB | Investigación |
| Desarrollo larval              | BZD, IV, LV            | <i>In vivo</i> PB | Investigación |
| Fijación a la tubulina         | BZD                    | <i>In vivo</i> PQ | Investigación |
| Actividad de la estearasa      | BZD                    | <i>In vivo</i> PQ | Investigación |
| Prueba de la tubulina          | BZD                    | <i>In vivo</i> PG | Investigación |

PB: prueba biológica; PQ: prueba bioquímica; PG: prueba genética; BZD: benzimidazol; LV: levamisol; IV: ivermectina.

Fuente: modificado de Jackson y Coop, 2000.

### 2.15.3.1 Pruebas *in vivo*

Existen dos técnicas: el test de reducción del conteo de huevos por gramo de materia fecal (TRCH) y la prueba de eficacia antihelmíntica controlada.

#### 2.15.3.1.1 Test de reducción del conteo de huevos fecales (TRCH)

Es la técnica más práctica y más utilizada en el mundo para detectar resistencia antihelmíntica en nematodos y puede emplearse en los tres grupos de antihelmínticos (Coles *et al.*, 1992; Taylor *et al.*, 2002). Provee una estimación de la eficacia antihelmíntica mediante la comparación de recuentos de huevos en heces de animales antes y después de los tratamientos. Es un método cualitativo simple, que mide la prevalencia de resistencia antihelmíntica en rumiantes, porcinos y equinos, en la que, si los porcentajes de reducción de huevos a los 10 y 14 días postratamiento son inferiores a 95%, son indicadores de resistencia. La prueba requiere: i) animales infectados naturalmente, además de un grupo de animales de control no tratados, que sirvan como testigo de los cambios que pueden ocurrir durante el período estudiado, y b) la realización de coprocultivos para la identificación y la cuantificación de los géneros de parásitos involucrados en el fenómeno de la resistencia.

La prueba está basada en un principio, un prerequisite y una ventaja. El principio parte de la habilidad que tienen los antihelmínticos para reducir

en más de 95% el número de huevos por gramo de heces, medido a los 10 días postratamiento, en comparación con el recuento de hpg el día del tratamiento. El prerequisite es el tamaño de los grupos en los que se evalúa un principio activo determinado que debe ser, al menos, de 10 animales cada uno, con la conformación de un grupo control y un promedio de hpg de los grupos pretratamiento superior a 150. Tiene la ventaja de no requerir personal altamente calificado para desarrollarla ni de equipos sofisticados de laboratorio.

La TRCH no detecta niveles bajos de resistencia, pero con ella puede lograrse su valoración adecuada, cuando se usa conjuntamente con coprocultivos antes y después de los tratamientos; esto la habilita como una de las técnicas más adecuadas para emplearse en estudios de campo. Una desventaja de esta prueba es el tamaño relativamente grande de los grupos requeridos antes del tratamiento.

El porcentaje de reducción del conteo de huevos puede determinarse empleando la fórmula:

$$TRCH = 100 [1 - (XT / XC)]$$

Donde, T y C son las medias aritméticas de los recuentos de huevos a los 10-14 días en los grupos tratado y control, respectivamente. Esta fórmula es avalada por la WAAVP y constituye la prueba estándar en los estudios de resistencia antihelmíntica.



### Esta prueba tiene las siguientes desventajas (Waller, 1997):

- Algunos estados inmaduros de los parásitos que sobreviven al tratamiento pueden desarrollarse hasta adultos y contribuir en el recuento postratamiento.
- Los resultados de esta prueba se consideran sólo como una estimación de la eficiencia antihelmíntica en estas especies, debido a que la excreción de huevos no guarda una correlación estrecha con la carga parasitaria de los rumiantes. Con algunos nematodos, como *Ostertagia* spp. y *T. colubriformis*, la correlación entre el recuento de huevos en las heces y los helmintos presentes no siempre es lineal, aunque se ha observado una buena correlación entre los recuentos de huevos y las formas adultas de *H. contortus*. En relación con *Nematodirus* spp., los recuentos de huevos son bajos, siendo poca la correlación entre éstos y la carga parasitaria de los animales. En cabras, aunque los recuentos de huevos son por lo general altos, tampoco existe correlación entre éstos y la carga parasitaria.
- La necesidad de visitar por lo menos en tres ocasiones los predios que se evalúan.
- El requerimiento de un gran número de animales, lo que hace difícil la consecución de fincas con una población animal grande, en particular cuando se trata de evaluar más de dos compuestos químicos.
- El alto costo para llevar a cabo estos estudios y la insensibilidad relativa de la técnica, que la hace no confiable para la detección de niveles bajos de resistencia, en particular si son inferiores a 25%.
- Algunos fármacos, como las avermectinas, pueden ejercer una supresión o una inhibición temporal en la oviposición de los parásitos, lo que puede llevar a resultados no confiables del todo. Así, algunos resultados de estudios han demostrado que si el intervalo entre los tratamientos y los recuentos postratamiento es menor de 10 días, la supresión temporal de huevos puede llevar a una sobreestimación de la eficacia, como ocurre con los benzimidazoles. Para el caso de las ivermectinas, se ha observado que la supresión temporal de la excreción de huevos se presenta en el intervalo de 10-14 días (Le Jambre, 1997), mientras que con levamisol lo ha hecho cuando los recuentos postratamiento se hacen luego de más de 11 días, generando, por lo tanto, resultados falsos positivos. Esto sugiere la necesidad de desarrollar pruebas muy sensibles y capaces de detectar resistencia a las macrolactonas. En este sentido, se sugiere que cuando se usen lactonas macrocíclicas, las evaluaciones postratamiento deben hacerse en los días 18-20 para evitar resultados falsos positivos. En relación con el levamisol, puede dar lugar a falsos positivos, por causa de la maduración y la oviposición de los estadios inmaduros susceptibles, debido a que este medicamento no es activo contra larvas hipobióticas

y presenta algunas veces actividad incompleta contra estadios inmaduros de algunos nematodos susceptibles, cuando las evaluaciones postratamiento se realizan en períodos superiores a los 7 días.

- La influencia que pueden ejercer en los resultados las condiciones particulares en que se hacen los coprocultivos, pues, dependiendo de éstas, se puede favorecer el desarrollo de unas especies sobre otras, como puede ocurrir con los parásitos con potencial reproductivo alto, como *H. contortus*, que puede influenciar los resultados de manera dramática.

Sin embargo, se han empleado distintos métodos para el cálculo y la interpretación de los resultados del TRCH, observando, por una parte, que los métodos pueden influir en la toma de decisiones acerca de la continuidad o no del uso de un antihelmíntico particular en una finca y, por otra, que los resultados de la eficacia de un antihelmíntico pueden variar, dependiendo de los procedimientos matemáticos utilizados.

En ese sentido, se ha hecho uso de la fórmula:

$$\text{TRCH} = 100 [1 - (\text{T2/T1} \times \text{C1/C2})]$$

Donde, T y C son los promedios aritméticos o geométricos de hpg de los grupos control y tratado, y los subíndices 1 y 2 designan los recuentos antes y después de los tratamientos, respectivamente. Existe controversia acerca de cuál de los promedios es

el más adecuado como medida de la tendencia central para el cálculo de la resistencia.

---

**El empleo de la fórmula anterior incide en la determinación de los resultados, lo que ha generado desacuerdos cuando son reportados, en particular, cuando los cálculos dependen del uso de promedios aritméticos o geométricos.**

---

Lo mismo ocurre cuando se incluyen los recuentos de hpg antes del tratamiento de los grupos control y tratado.

Estas metodologías son objeto de controversia en la actualidad, pues algunos consideran que el método de los promedios geométricos es más apropiado que el de los aritméticos, a pesar de la crítica a este último, dada la deducción de las comparaciones entre laboratorios. Así mismo, otros informan que, no obstante la mayor utilización de los promedios aritméticos en los cálculos de eficacia antihelmíntica, existen razones para preferir los promedios geométricos. En este sentido, la WAAVP recomienda el empleo de los promedios aritméticos, ya que provee una mejor estimación de la excreción de huevos de los parásitos, es más fácil de calcular y es una medida más conservadora de la eficacia antihelmíntica.

En este contexto, la literatura reporta el uso de dos fórmulas en las que se combinan los promedios aritméticos



y geométricos, con el objeto de observar diferencias o no en los resultados. Las siguientes son las combinaciones:

**Método 1:**  $TRCH = 100 [1 - (T2/C2)]$ , en la que hacen uso de la media aritmética de los conteos de hpg de los grupos tratado (T2) y control (C2), a los 10-14 días postratamiento.

**Método 2:**  $TRCH = 100 [1 - (T2/T1)]$ , en la que se utilizan los promedios aritméticos del hpg del grupo tratado después del tratamiento (T2) y antes del tratamiento (T1).

**Método 3:** en éste la evaluación se hace antes y después de los tratamientos, así:

$$TRCH = 100 [1 - (T2/T1) \times (C1/C2)]$$

Donde, T2 y T1 son los promedios aritméticos del hpg antes y después de los tratamientos y C1 y C2, los promedios aritméticos antes y después de los tratamientos de los grupos controles no tratados.

**Método 4:** emplea la fórmula anterior, pero la diferencia radica en que en éste se hace uso de la media geométrica. En este caso, los valores de los recuentos de hpg deben previamente transformarse [ $y = \log (\text{conteo de hpg} + 1)$ ] para calcular la media geométrica.

Esto quiere decir que los métodos disponibles para la detección de la resistencia son numerosos, aunque el método más recomendado es el

que incluye los recuentos de hpg antes y después de los tratamientos de los grupos control y tratados.

#### 2.15.3.1.2 Prueba de eficacia controlada

Esta prueba se fundamenta en la comparación del número de nematodos gastrointestinales adultos que tienen los animales tanto tratados como los controles, luego de ser sacrificados. A pesar de ser una prueba bastante sensible, siempre y cuando se usen dosis adecuadas de antihelmínticos de comprobada eficacia, es de poco uso por lo costosa que resulta en términos de laboriosidad, tiempo y costos.



#### 2.15.3.2 Pruebas *in vitro*

Existen diferentes pruebas *in vitro*, pero casi todas se emplean para propósitos de investigación (Coles *et al.*, 2002). El empleo de estas técnicas permite cuantificar el nivel de resistencia, requiere personal altamente capacitado y muchas veces

Como es usual que las infecciones de campo sean multiespecíficas, para evitar errores en la interpretación de los resultados la técnica requiere infecciones monoespecíficas, lo mismo que el mantenimiento en el laboratorio de cepas de parásitos susceptibles y resistentes a los antihelmínticos.

Las pruebas *in vitro* disponibles, como la de eclosión de huevos y la motilidad larval, son de uso limitado por las inconsistencias en la interpretación de los resultados y por la necesidad de mantener cepas susceptibles y resistentes. Entre las pruebas *in vitro*, la de desarrollo larval es la más sensible para la determinación de resistencia al tiabendazol y al levamisol.

**La prueba de eclosión de huevos se emplea para detectar resistencia a los benzimidazoles. Se basa en la propiedad ovicida de estos compuestos químicos y en la capacidad de los huevos provenientes de cepas resistentes para embrionar y eclosionar frente a concentraciones más altas que las cepas susceptibles.**

Comparada con la TRCH, es más rápida y económica, pudiendo emplearse en pruebas de campo, aunque no detecta resistencia cuando su porcentaje en las poblaciones de campo es inferior a 25%.

La prueba de desarrollo larval se emplea para detectar resistencia a los tres principales grupos químicos y se fundamenta en la capacidad que tienen los huevos de cepas

resistentes para desarrollarse hasta larvas L3 cuando se enfrentan a diferentes concentraciones de antihelmínticos. Por causa de dificultades en su desarrollo, no se emplea como diagnóstico rutinario en condiciones de campo.

Comparadas con las pruebas *in vivo*, las pruebas *in vitro* presentan las siguientes ventajas y desventajas:

- Son menos costosas que las pruebas *in vivo* debido a que requieren una sola visita a las fincas y no son necesarios animales para mantenimiento y alimentación.
- Requieren mantener en el laboratorio cepas de referencias susceptibles y resistentes, razón por la cual estas pruebas son para fines de investigación.
- Requieren personal altamente capacitado para realizar las técnicas.
- Requieren infecciones monoespecíficas para evitar errores en la interpretación de los resultados, dificultándose su empleo para el diagnóstico de la resistencia en el campo.

#### 2.15.3.2.1 Prueba de motilidad y parálisis larval

La prueba se fundamenta en que algunos medicamento, como el levamisol, el pirantel y el morantel, actúan produciendo parálisis de los parásitos. La prueba permite discriminar entre cepas susceptibles y resistentes mediante la estimación de larvas infectivas L3 paralizadas después de haber sido incubadas en un rango de concentraciones de levamisol y morantel. Esta prueba se ha desarrollado para medir la motilidad de



*Ostertagia* spp. y *Haemonchus* spp. Las larvas de los parásitos se exponen durante 24 horas a diferentes concentraciones de un determinado medicamento; posteriormente se les mide el grado de motilidad en un medidor de micromotilidad. Esta prueba tiene la desventaja de la subjetividad en la medición para definir si una larva está paralizada o no. Además, se informa que muchas veces se obtienen curvas atípicas de dosis-respuesta.

De otro lado, y a pesar de la relativa facilidad para desarrollar esta técnica, las larvas deben obtenerse rápida y adecuadamente. Las diferencias encontradas en cuanto a la repetición de la prueba se atribuyen a la edad de las larvas. Es importante tener en cuenta la dificultad en la interpretación de los resultados: por ejemplo, si el antihelmíntico se adiciona muy temprano a la suspensión de huevos, el desarrollo de éstos no será suficiente, y si la adición del antihelmíntico se hace muy tarde, entonces el medicamento no actúa. Con el fin de mejorar la prueba, se le han hecho varias modificaciones.



### 2.15.3.2.2 Prueba de eclosión de huevos

Se desarrolló en 1976 para detectar resistencia a los benzimidazoles. Tiene como fundamento el hecho de que los benzimidazoles impidan la embriogénesis y la eclosión de los huevos y, por lo tanto, la producción de los estados de vida libre de los helmintos; cuando los nematodos son resistentes, son refractarios al efecto ovicida de los benzimidazoles. La técnica permite diferenciar cepas susceptibles de parásitos resistentes a benzimidazoles y levamisol. Es una prueba más rápida y económica que la prueba de reducción de hpg y es un buen método para evaluar la susceptibilidad de poblaciones mixtas de nematodos.

El fundamento de la prueba es determinar el porcentaje de huevos que no eclosionan cuando se enfrentan a diferentes concentraciones de un antihelmíntico, comparado con una solución de huevos control. La robustez de la prueba está en relación con el uso de huevos frescos, pues los benzimidazoles sólo actúan en la primera fase de desarrollo de los huevos; cuando éstos han embrionado, se disminuye la susceptibilidad a estos compuestos, obteniéndose resultados falsos positivos. Por esta razón, la recomendación es usar huevos que no hayan superado las tres horas de haber sido excretados. La técnica se comporta bien cuando se trabaja con especies de nematodos que eclosionan rápidamente.

A causa de las modificaciones que se le han hecho a la técnica y a que se usen diferentes cepas susceptibles, se dificulta la comparación de resultados entre laboratorios. Así mismo, por las dificultades propias de la prueba, su uso es limitado en ensayos de campo.

En general, la prueba consiste en incubar huevos de nematodos no desarrollados en una serie de concentraciones de benzimidazoles, durante 48 horas, a 25-27 °C y 80% de humedad relativa, para luego determinar el porcentaje de huevos que eclosionan. El porcentaje de huevos que se desarrolla y/o embriona se corrige con base en la mortalidad natural de los controles no tratados, y los datos se someten al análisis Probit, para el cálculo de LC50. Se debe realizar el cultivo de larvas hasta larvas L3 de los huevos eclosionados, para identificar los géneros de parásitos involucrados en la resistencia.



### 2.15.3.2.3 Prueba de fijación a la tubulina

Esta prueba tiene como fundamento el mecanismo de acción de los antihelmínticos. Como el mecanismo de acción de los benzimidazoles está relacionado con la disminución de la afinidad de los receptores de la tubulina a estos compuestos, la técnica se ha desarrollado para evaluar su grado de unión a la tubulina. El desarrollo de la prueba requiere la incubación de un extracto crudo de tubulina de parásitos adultos, de larvas infectivas o de huevos con un benzimidazol marcado con tritio, hasta alcanzar un equilibrio. La porción de fármaco que queda libre en la suspensión se remueve con carbón vegetal y se mide el complejo benzimidazol tritiado-tubulina en un contador de centelleo líquido.

Los extractos de tubulina de parásitos resistentes se unen mucho menos al medicamento que los de parásitos susceptibles. La prueba tiene la ventaja de estar estandarizada, facilitándose la comparación de resultados entre laboratorios con más confianza que con otras pruebas *in vitro*. Además, tiene otras ventajas, como ser rápida, robusta, sensible y reproducible. Sin embargo, su principal desventaja es que requiere un equipamiento de laboratorio bastante costoso y personal altamente especializado y entrenado.



#### 2.15.3.2.4 Prueba de desarrollo larval

Consiste en incubar huevos de nematodos en pozos de una placa de multipozos que contienen un medio nutritivo para que los huevos se desarrollen y las diferentes concentraciones de antihelmíntico en diluciones seriadas. Se debe preparar un pozo de control que contenga solamente medio nutritivo. Los huevos se dejan desarrollar hasta larvas infectantes del tercer estadio, para luego ser examinadas e identificadas. Es la prueba más empleada para el diagnóstico de resistencia en campo.

Aunque se ha desarrollado con éxito esta prueba usando benzimidazoles, no ocurre lo mismo con el levamisol y la ivermectina, pues no producen curvas normales de dosis-respuesta. Sin embargo esta prueba, que posibilita la identificación morfológica de los géneros de las larvas involucradas en la resistencia, tiene dos ventajas: provee una correlación directa entre la eficacia del medicamento *in vivo* e *in vitro*, y requiere sólo una visita a la finca. Otras ventajas adicionales son que permite diagnosticar resistencia simultáneamente a más de un antihelmíntico, como benzimidazoles, levamisol, avermectinas/milbemicinas, y combinar medicamentos, como benzimidazoles y levamisol.

De todas las pruebas desarrolladas, la ideal para detectar de manera inequívoca estados de resistencia es la evaluación *post mórtem* de animales tratados y no tratados, que permite determinar con exactitud las especies

y estados de desarrollo de los parásitos, así como la susceptibilidad o resistencia a los compuestos ensayados. Pero por razones de diversa índole, como sus costos elevados, esta prueba es poco utilizada. Sin embargo, las pruebas tanto *in vivo* como *in vitro* tienen desventajas en cuanto a costo, aplicabilidad e interpretación y reproducibilidad de los hallazgos.

En la actualidad se está trabajando para desarrollar métodos de detección muy sensibles basados en biología molecular, como las sondas de DNA, que permitirán detectar genes de resistencia de muy baja frecuencia en poblaciones aparentemente susceptibles. Con el empleo de la técnica de reacción en cadena de polimerasa (PCR) se detectó el primer individuo resistente en una población parasitaria por medio de la genotipificación de numerosos parásitos. La misma técnica permite identificar larvas o parásitos resistentes (rr) o susceptibles rS y SS.

#### 2.15.3.3 Diagnóstico molecular

Permanentemente se afirma que es necesario mantener la eficacia de los antihelmínticos en zonas donde la resistencia no haya aparecido y, para evitar posteriores selecciones de resistencia, donde haya hecho presencia. Sin embargo, tal afirmación es posible sólo si existieran herramientas adecuadas disponibles para el diagnóstico de este problema, pues las pruebas *in vivo* son costosas y laboriosas, mientras que las pruebas *in vitro* de desarrollo larval y de eclosión

de huevos aunque son, de lejos, menos laboriosas que las primeras, se emplean principalmente en estudios de prevalencia, en particular en estudios de resistencia a los benzimidazoles. De otro lado, las pruebas desarrolladas para evaluar el pirantel y las lactonas macrocíclicas tienen el inconveniente de la ausencia de sensibilidad y la escasa correlación con la prueba *in vivo* de TRCH.

Para superar estas limitaciones, las herramientas moleculares abren nuevas perspectivas para la investigación sobre resistencia a los antihelmínticos (Samson-Himmelstjerna, 2006; Molento *et al.*, 2001). Con este fin se han desarrollado varios protocolos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR),

más consistentes y sensibles cuando se usan para investigar parásitos individuales. Se emplea esta técnica para detectar la mutación que ocurre en el gen de la  $\beta$ -tubulina, causante de la resistencia a los benzimidazoles. Tiene, hasta ahora, la desventaja de que la consistencia de los resultados depende de la representatividad del número de muestras (100), lo que la hace costosa y limita su uso a estudios epidemiológicos.

En general, puede afirmarse que, por causa de las dificultades para el desarrollo de estas técnicas, las recomendadas para el diagnóstico de resistencia antihelmíntica son las pruebas de RCH, la de eclosión de huevos y la de motilidad larval.





## 2.16 RECOMENDACIONES PARA EL MEJOR USO DE LOS ANTIHELMÍNTICOS

El éxito de los tratamientos con antihelmínticos tiene que ver con ciertas prácticas relacionadas con el manejo de los antiparasitarios y de los rumiantes. Resultados de estudios han demostrado que la adopción de ciertas prácticas puede maximizar la acción de los fármacos, llevando a que un número mayor de parásitos pueda ser eliminado y, por lo tanto, a una contaminación menor de las pasturas. La atención debe centrarse en los siguientes puntos:

- Colocar la jeringa o pistola dosificadora sobre la lengua. Es importante que el antihelmíntico llegue al sitio correcto, donde se encuentran los parásitos objeto de control. Una dosificación recomendada y aplicada de acuerdo con el peso del animal puede verse reducida si el medicamento no llega al sitio adecuado. Los medicamentos orales, como los benzimidazoles, deben ir directamente al primer estómago, o rumen, para que puedan liberarse lentamente y pueda obtenerse una exposición prolongada. Si el medicamento se coloca en la parte anterior de la lengua, se puede estimular el surco esofágico, permitiendo el bypass del rumen y reducir el tiempo de duración del medicamento necesario para eliminar los parásitos.
- Reducir el consumo del alimento antes de la vermifugación. Se ha demostrado que la reducción del consumo de alimentos 24 horas antes de la vermifugación disminuye el flujo del contenido intestinal desde el rumen, con lo que se obtiene una permanencia mayor del vermífugo y una mayor eficacia en la eliminación de los parásitos. La recomendación es separar por la mañana los animales programados para los tratamientos y proveerles mínimas cantidades de alimento o ninguna, permitiéndoles sólo el acceso al agua durante el resto del día y la noche; se vermifugan la mañana siguiente y no se les permite el acceso al alimento hasta 6 horas después de la vermifugación, con lo que se consigue el efecto máximo. Si bien es una práctica que no resulta fácil de implementar en los sistemas de producción ganaderos, debe convencerse con la demostración de las bondades de esta práctica al comparar los resultados de este grupo —que debe evidenciar recuentos menores de hpg en el monitoreo parasitológico— con el grupo de animales que se vermifugó en forma tradicional.
- Usar la dosis recomendada. El uso de dosis ajustadas a las recomendaciones de los fabricantes permite que los medicamentos permanezcan en el animal durante un tiempo determinado. En lo posible, no se debe duplicar la dosis, incluso bajo sospecha de resistencia. Si el nivel de eficacia del antihelmíntico se nota disminuido por resistencia diferente al levamisol, en vez de duplicar la dosis es preferible aplicar dos tratamientos, a las dosis recomendadas y separadas por un intervalo de 12 horas. Es ideal, si fuera posible, combinar este método con una disminución del alimento antes del tratamiento.
- Usar combinación de antihelmínticos.

## 2.17 CONCLUSIONES

El uso exclusivo de antihelmínticos para el control de los parásitos gastrointestinales de los rumiantes ha demostrado no ser sostenible, con el agravante que el uso indiscriminado de estos insumos químicos ha conducido al surgimiento de la resistencia en las poblaciones de nematodos gastrointestinales de estos animales.

La resistencia a los antihelmínticos es preadaptativa, ocurre por medio de mutaciones en los genes y es heredable. No obstante su naturaleza genética, su causa es multifactorial, y su desarrollo depende de factores operacionales, bajo control humano, y de factores internos propios del parásito.

De los factores que contribuyen al desarrollo y la extensión de la resistencia, la proporción de la población de parásitos que permanece en refugio en las pasturas es considerada la de mayor importancia para su desarrollo.

La resistencia puede diagnosticarse empleando técnicas *in vivo* e *in vitro*.

De las distintas técnicas existentes en la actualidad, ninguna es lo suficientemente sensible, por lo que se dificulta detectarla antes de que 25% de nematodos sea resistente. Por esta razón es difícil predecir la

aparición de la resistencia, así como implementar las medidas iniciales para controlarla antes de que llegue al nivel señalado.

El control de la resistencia requiere el diseño y la implementación de diferentes estrategias que puedan integrarse bajo el enfoque del control integrado de parásitos. La mayor documentación existente sobre la resistencia antihelmíntica corresponde a la especie ovina. El problema se ha extendido hasta convertirse en la principal amenaza para el control de la mayoría de las especies de nematodos parásitos de esta especie.

En bovinos, el problema de la resistencia es mucho menos severo, según los escasos reportes conocidos hasta ahora. Sin embargo, el problema existe ya en esta especie, siendo Colombia uno de los países donde este problema se ha hecho presente. Es posible que estas diferencias en la prevalencia de la resistencia entre estas dos especies obedezcan a los pocos estudios llevados a cabo en la especie bovina, por una parte, y a diferencias intrínsecas de estas especies y de manejo, en particular las relacionadas con el control de los parásitos.



## 2.18 RECOMENDACIONES

Llevar a cabo un estudio, inicialmente a través de encuestas, para conocer la prevalencia de la resistencia a los antihelmínticos en el país.

Efectuar estudios y diagnósticos de la resistencia antihelmíntica en diferentes sistemas de producción ganaderos y en varias regiones de Colombia, en particular, en los sistemas de producción de carne y de doble propósito.

Hacer uso de metodologías con técnicas moleculares para confirmar los hallazgos iniciales y posteriores en Colombia.

El país requiere de una institucionalidad fuerte en la parte de transfe-

rencia de tecnología, que le permita a los ganaderos incorporar en sus sistemas de producción prácticas adecuadas para el control de los parásitos gastrointestinales y buenas prácticas de manejo de medicamentos veterinarios, ya que es probable que falten muchos años para que las estrategias que se señalan como herramientas fundamentales en la lucha contra los parásitos entren en el mercado con posibilidades de éxito.

Focalizar esfuerzos a la capacitación adecuada a los médicos veterinarios con el fin de emplear racionalmente los antiparasitarios en las fincas y de crear la necesidad de los monitoreos parasitológicos y de resistencia.



## 3. EL PROBLEMA DE LOS RESIDUOS QUÍMICOS EN ALIMENTOS DE ORIGEN ANIMAL: DESAFÍOS PARA LA INOCUIDAD ALIMENTARIA EN COLOMBIA

La creciente demanda de productos de origen animal por parte de la población humana ha dado lugar a la intensificación de los sistemas de producción agropecuarios, en particular la producción ganadera. Esta situación ha conducido a que los animales de las explotaciones pecuarias se vean expuestos al incremento de enfermedades de diversa índole, lo que trae consigo una mayor utilización de medicamentos veterinarios como los antimicrobianos, los pesticidas y los antiparasitarios, cuyos principios activos pueden dejar residuos en los alimentos de origen agrícola o pecuario.

El uso de medicamentos veterinarios y agroquímicos en la producción agropecuaria, ya sea con fines terapéuticos, zootécnicos, como promotores de crecimiento o para la protección de cultivos, expone a los consumidores de alimentos de origen animal a la ingestión de sustancias o residuos potencialmente tóxicos, siendo la leche y los derivados lácteos los que más contaminantes pueden llegar a contener y ocasionar potenciales problemas en la salud pública de los colombianos.

En la actualidad, la producción de alimentos de origen animal inocuos, sin presencia de residuos químicos que atenten contra la salud de los consumidores, constituye una preocupación importante a escala mundial y demanda soluciones urgentes por sus implicaciones en la salud pública

y el comercio internacional de alimentos (Vásquez-Morno *et al.*, 2002).

En Colombia no se tienen conocimientos sobre cuáles y cuántos de estos residuos pueden estar presentes en los productos agropecuarios, ni los productores y asesores técnicos cuentan con información suficiente para evitar el problema de residualidad. Tampoco se dispone de protocolos de diagnóstico ni de información suficientes que permitan cuantificar la problemática con el fin de sentar las bases para su vigilancia y control. Esta situación pone de presente el reto que enfrenta Colombia en materia de inocuidad de alimentos dada la creciente liberalización del comercio de productos agrícolas y alimentos, y en particular, con relación al Tratado de Libre Comercio con los Estados Unidos de América y otros países.



### 3.1 RESIDUOS QUÍMICOS Y SALUD PÚBLICA



La utilización de medicamentos con fines terapéuticos por parte de los seres humanos suele producir algunas consecuencias adversas y efectos colaterales indeseables, los cuales pueden evitarse cuando su ingestión se realiza fundamentada en prescripciones médicas con relación a la dosis y la duración de la terapia. Sin embargo, cuando la ingestión de medicamentos u otros compuestos químicos ocurre bajo la forma de residuos en los alimentos, la cuantificación de éstos se dificulta. Esta es la manera como pueden causar efectos directos en la salud de los consumidores, que van desde alergias (betalactámicos, cefalosporinas y otros), resistencia microbiana, carcinogenicidad, mutagenicidad, teratogenicidad, cambios morfo-fisiológicos por sustancias hormonales, alteraciones en el depósito de calcio en los huesos (oxitetraciclina), anemia aplásica (cloranfenicol), hasta alteraciones del sistema nervioso central (ivermectina), entre muchos otros efectos nocivos.

En particular, es importante señalar la preocupación en el mundo por el incremento de la resistencia bacteriana que se está presentando en humanos por el uso de antimicrobianos -como quinolonas, oxitetraciclinas y sulfonamidas-, en la producción pecuaria. Hoy, las transformaciones y cambios en los estilos de vida de las personas, en particular los cambios en los hábitos de consumo y las exigencias de los consumidores para que se produzcan alimentos inocuos, han hecho posible la introducción de cambios en los métodos de preparación de los alimentos gracias a la tecnología alimentaria y a las técnicas de procesamiento, las cuales permiten obtener alimentos más seguros y sanos.

Aun así, siguen ocurriendo casos de contaminación alimenticia y presencia de residuos químicos en los alimentos de origen animal, principalmente en los países en vías de desarrollo. Por estas razones, y por la evidencia de los riesgos directos e indirectos en la salud de los consumidores derivados del consumo activo o pasivo de anti-parasitarios, antimicrobianos y otros fármacos, se han estipulado restricciones y prohibiciones respecto del uso de ciertos compuestos químicos en los animales productores de alimentos; así mismo, se ha recomendado el establecimiento de los límites máximos de residuos de medicamentos veterinarios (Davicino, 2003).

### 3.2 RESIDUOS QUÍMICOS Y PRODUCCIÓN ANIMAL

Hasta ahora, el incremento de alimentos alcanzado en la producción agropecuaria en virtud de los desarrollos tecnológicos se ha asociado con el uso de numerosas herramientas productivas, entre las cuales el uso de fármacos veterinarios y agroquímicos ha permitido el desarrollo de una producción intensiva que genera alimentos de mayor calidad y en cantidades muy superiores, difícilmente alcanzables en otras épocas sin el uso de estos importantes recursos (figura 15). Si bien la utilización de estos recursos productivos es necesaria para una producción eficaz de alimentos de origen agropecuario, no debe olvidarse que el uso irracional de estos fármacos y agroquímicos tiene su contrapartida en la aparición de efectos indeseables, tanto en los ecosistemas, como en la salud humana.

**Si bien las posibilidades de intoxicación aguda por los residuos de estas sustancias son bajas, hay que tener presente que se desconocen los efectos que puedan llegar a ocasionar en las personas que consumen permanentemente estos residuos (Vásquez-Morno et al., 2002).**

Se impone entonces la necesidad de procurar un manejo responsable de estos recursos tecnológicos con

que cuentan los productores en la actualidad. Dada la amplia gama de medicamentos veterinarios y de pesticidas usados en los sistemas de producción agropecuarios, hoy se sabe que son numerosas las sustancias que pueden dejar residuos en los alimentos; en este contexto, los antihelmínticos y los antibióticos adquieren particular importancia por su uso masivo en los sistemas de producción ganaderos intensivos, especialmente en el sistema de producción de lechería especializada.



**Figura 15.** Riesgo de residuos químicos en alimentos de origen animal por uso indiscriminado de fármacos veterinarios para el control de parásitos



La presencia de residuos químicos en los alimentos de origen agropecuario puede tener tres orígenes (Davicino, 2003):

- Los provenientes de los tratamientos que se emplean para obtener mayores rendimientos productivos en los animales, como los anabólicos, algunos antibióticos incluidos en las raciones alimenticias y ciertas hormonas que incrementan la ganancia diaria de peso de los animales o consiguen una mayor producción de leche.
- Los que se derivan de los medicamentos veterinarios aplicados con fines terapéuticos para el control de ciertas enfermedades. Está demostrado que cualquier medicamento veterinario, suministrado a los animales con fines terapéuticos o profilácticos, y cuyos productos están destinados al consumo de los seres humanos, dejan residuos de esos compuestos y/o de sus metabolitos, especialmente si no se tienen en cuenta las buenas prácticas de uso de los medicamentos. Al respecto se menciona a los antibacterianos, los antiparasitarios, los corticoides y los antiinflamatorios no esteroides, entre otros.
- Los provenientes de los denominados 'contaminantes ambientales' entre los que se cuenta a los agroquímicos usados en la agricultura, los metales pesados y los que provienen de la misma actividad ganadera como los

organofosforados y piretroides usados en el control de algunos parásitos externos. El peligro de los residuos de estos compuestos se incrementa si se tiene en cuenta que éstos pueden aparecer, además, en otros alimentos como verduras, frutas, hortalizas, carne y leche de animales que han pastado en potreros tratados con agroquímicos. En particular, la presencia de residuos en la leche se origina del uso de antibióticos y antiparasitarios para el control de las enfermedades bovinas; de insecticidas empleados para el control de ectoparásitos del ganado; de insecticidas y fungicidas agroindustriales que contaminan granos y forrajes; además, de toxinas de hongos que aparecen en los cereales y forrajes deficientemente almacenados y como producto de la proliferación de estos microorganismos.

Los residuos de antibióticos pueden generar en algunos de los consumidores problemas de sensibilización que desembocan en reacciones de hipersensibilidad cuando la persona es medicada con fines terapéuticos con el antibiótico que dio origen a la sensibilización. Los residuos químicos y las toxinas de hongos generalmente tienen una capacidad acumulativa en la grasa y/o el hígado, que desencadena cuadros específicos de toxicidad o se convierten en un factor de riesgo para la ocurrencia de condiciones neoplásicas.

### 3.3 IMPACTO DE LOS RESIDUOS QUÍMICOS

El uso de medicamentos veterinarios y agroquímicos en las actividades agropecuarias constituyen elementos centrales en la producción primaria de alimentos. Esto plantea la necesidad de ser cada vez más conscientes de que el uso de productos veterinarios con fines terapéuticos, o para mejorar la eficiencia del sistema de producción ganadero, siempre deja residuos de estos compuestos en la carne y/o leche, a los cuales se les atribuyen la responsabilidad de dar lugar a distintas patologías.

**Por lo tanto, a pesar de las ventajas que presentan los medicamentos veterinarios en la producción animal, no deben utilizarse si los productos de origen animal no ofrecen garantías de calidad e inocuidad, es decir, que no contengan residuos que pongan en riesgo la salud de los seres humanos.**

Estudios recientes demuestran que si los medicamentos veterinarios y los agroquímicos usados en las labores agrícolas se aplican bajo criterios técnicos y atendiendo las recomendaciones provenientes de laboratorios reconocidos, el riesgo para los consumidores puede minimizarse o desaparecer. La realidad colombiana demuestra que la ausencia de actividades de transferencia de tecnología por parte de las entidades responsables de ésta, la fabricación

delictiva y, en general, las malas prácticas de uso de estos compuestos químicos, efectivamente constituyen un riesgo alto para los consumidores.

La presencia de residuos en los alimentos de origen animal comúnmente afecta tres elementos muy importantes: la salud pública, el comercio internacional y la tecnología de procesamiento de subproductos. En salud pública porque las sustancias en los alimentos que superen los límites máximos de residuos (LMR) ponen en riesgo la salud de los consumidores. La segunda preocupación son las restricciones comerciales internacionales que puedan sufrir los países productores de alimentos sin garantías de inocuidad y calidad y, finalmente, por el impacto tecnológico negativo en los procesos de elaboración de subproductos con lo cual se perjudican las industrias cárnica o láctea.





### 3.3.1 La salud pública

Muchos residuos químicos producen efectos adversos en los seres humanos por su ingestión, casi siempre sin que los consumidores tengan conocimiento de ello. En este sentido, es cada vez mayor la preocupación por parte de los organismos responsables

de la salud pública relacionada con los efectos debidos del consumo de estas sustancias químicas presentes en los alimentos de origen animal, y en especial, por los efectos teratogénicos y cancerígenos.

### 3.3.2 El comercio internacional

La inocuidad de los alimentos es quizá uno de los más grandes desafíos que tienen que enfrentar los países como Colombia, a consecuencia del proceso de expansión de la población mundial, los cambios en los hábitos de consumo, la globalización del comercio de alimentos y la intensificación de los sistemas de producción agropecuarios. Ante esta situación, se requiere el desarrollo de nuevos enfoques y herramientas técnicas que mejoren su productividad y eficiencia. Pero, además, el uso de plaguicidas y de medicamentos veterinarios para optimizar el rendimiento de cultivos y cosechas y lograr una mejor conversión alimenticia en los sistemas ganaderos, son prácticas que deben estar fuertemente controladas y vigiladas por las entidades reguladoras de vigilancia y control de agroquímicos y medicamentos veterinarios.

Si bien se reconoce la importancia de contar con una legislación sobre aditivos, contaminantes, residuos de plaguicidas y medicamentos de uso

veterinario en los alimentos, armonizada con el *Codex Alimentarius* como garantía de calidad e inocuidad de los alimentos, en Colombia no se cuenta con una política integral de inocuidad de alimentos, aun cuando se observan algunos avances e interés en estos temas, específicamente con relación a aditivos, residuos de plaguicidas y medicamentos de uso veterinario en los alimentos.

**Debido a la inexistencia de reglamentación oficial sobre límites máximos de residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos, el ICA aplica los criterios y límites máximos del *Codex Alimentarius*, y en las situaciones en que el *Codex* no contempla esta información, se aplican las normas norteamericanas y europeas, mientras que para la exportación de alimentos se aplican las normas y criterios que exige el país de destino.**

Sin embargo, no existe un seguimiento riguroso sobre la calidad de

los medicamentos veterinarios y agroquímicos en Colombia, probablemente debido al debilitamiento institucional de entidades como el Instituto Colombiano Agropecuario (ICA).

En este contexto es necesario recalcar la importancia que adquiere en la actualidad el comercio internacional de productos agrícolas y alimentos de origen animal inocuos y nutritivos, por los beneficios que este comercio puede traer tanto a los consumidores como a los productores, debido al mayor acceso de la población de un país a una amplia gama de productos

alimenticios y, por otro, el aumento de divisas para los países exportadores con el consecuente beneficio de su economía. Sin embargo, estas ventajas pueden verse menguadas por la posibilidad de una mayor propagación de las enfermedades transmitidas por alimentos entre los países y por barreras no arancelarias (sanitarias y fitosanitarias) relacionadas con la inocuidad de los alimentos, particularmente cuando no se cumplen las normas de inocuidad de los alimentos, siendo este un reto importante que tendrán que enfrentar los países en vías de desarrollo como Colombia.

### 3.3.3 Tecnología de procesamiento de subproductos

Los efectos tecnológicos se refieren a los procesos de elaboración de subproductos como quesos, yogures, etc. debido a que las sustancias contaminantes pueden alterar dichos procesos industriales, siendo la industria láctea la más afectada por la presencia de residuos (especialmente antimicrobianos) en la leche. Adicionalmente, son también conocidas las dificultades que puede tener la comercialización internacional de carnes por las alteraciones (irritación local y necrosis) que pueden ocurrir en los sitios de aplicación de algunos antibióticos relacionados con la solubilidad o concentración de los mismos.





### 3.4 PRESENCIA DE RESIDUOS QUÍMICOS EN LOS ALIMENTOS DE ORIGEN PECUARIO

Los residuos químicos son sustancias exógenas que se encuentran en los alimentos de origen animal como producto del contacto del animal con diversos compuestos químicos durante su vida o como consecuencia de un tratamiento. Pueden ser residuos del principio activo original y/o los metabolitos provenientes de su biotransformación. Los residuos químicos que con mayor frecuencia se encuentran en los alimentos derivados de animales son los antimicrobianos, los antiparasitarios, los plaguicidas, los desinfectantes, los detergentes, los anabólicos y las micotoxinas, acerca de los cuales se hará una breve revisión a continuación (figura 16).



Figura 16. Riesgos de residuos químicos en alimentos como la leche por uso de desinfectantes y detergentes

#### 3.4.1 Antimicrobianos

Los antibióticos son medicamentos vitales para el tratamiento de infecciones en seres humanos y animales. Existe una gran cantidad de antimicrobianos para combatir enfermedades en explotaciones ganaderas, para el control de las enfermedades de tipo zoonótico, así como los que se aplican con fines profilácticos y para promover el crecimiento. Sin embargo, su uso para estos fines puede conllevar a problemas en la salud de los consumidores de diversas formas,

además de favorecer el surgimiento de bacterias resistentes en el ecosistema, por lo que su uso ha sido prohibido en algunos países. Estos efectos adversos incluyen un incremento de la prevalencia de bacterias resistentes, la transmisión de los patógenos resistentes a los humanos a través del contacto directo con animales, o a través del consumo de agua y alimentos contaminados, la transferencia a los humanos de genes de resistencia bacteriales y el aumento en la incidencia de

infecciones en humanos causadas por patógenos resistentes, ocasionando fallas potenciales en los tratamientos en humanos y animales (Villar *et al.*, 2012).

Estos efectos se han evidenciado en diferentes países de Europa y Estados Unidos con relación a bacterias como *Salmonella*, *Campylobacter*, *Enterococcus* y *Escherichia coli*. El uso de antibióticos para incrementar el rendimiento de los animales y para controlar las enfermedades es común en la industria lechera, lo que ha conducido a la preocupante presencia de residuos de estos medicamentos en los derivados lácteos.

**En las dos últimas décadas, los estamentos gubernamentales e investigadores, al igual que la industria farmacéutica y lechera, se han involucrado cada vez más en la problemática con el objeto de producir legislaciones para la regulación de los residuos de antibióticos en los productos lácteos.**

Ciertos antimicrobianos usados para el tratamiento de enfermedades animales, o en la promoción de su crecimiento, son empleados para el control de enfermedades en humanos, lo que puede conducir al fenómeno de resistencia a estos agentes quimioterapéuticos. En efecto, hay evidencias microbiológicas y clínicas de la transmisión de estas bacterias resistentes de los animales a los seres humanos, haciéndose más difícil el tratamiento de las infecciones. Así mismo, el aumento cada vez mayor de la pre-

valencia de infecciones resistentes a los antibióticos en hospitales y en la comunidad señala la importancia de esclarecer la posible relación de este fenómeno con el uso de antibióticos en las explotaciones pecuarias.

El problema de la resistencia a los antibióticos es ecológico y nunca antes se había visto que los organismos infecciosos fueran resistentes a tan alto número de antibióticos. La aplicación indiscriminada de antibióticos y la migración de las bacterias en diferentes ambientes amplifica las consecuencias ecológicas del uso de antibióticos. Se ha documentado que algunas cepas resistentes a antibióticos no solamente ocurren en los individuos que están siendo tratados sino en individuos sanos que comparten el mismo ambiente. Por ejemplo, se ha observado que individuos que viven en granjas avícolas donde se usan dosis subterapéuticas de antibióticos como promotores del crecimiento, presentan un número significativamente más alto de *E. coli* resistente que los controles con los cuales fueron comparados.

La frecuencia creciente de bacterias resistentes refleja no solamente al conjunto de bacterias seleccionadas por un antibiótico en un ambiente dado sino al número de bacterias susceptibles que permanecen en ese ambiente. Cuando se utiliza un tratamiento antimicrobiano, todas las bacterias se ven afectadas, tanto a las que va dirigido el tratamiento, como a las que no. En la actualidad es difícil imaginar que la aplicación



de antibióticos en un ecosistema no va a tener efectos en otro ecosistema, ya que fácilmente afecta individuos que comparten el mismo ambiente, como bovinos y personal en una finca o áreas donde interactúan dos ambientes, como consumidores y alimentos.

Por tanto, sería ideal escoger antibióticos de corto espectro para limitar el número de bacterias que pueden ser afectadas, determinar si es necesario

tratar a toda una agrupación de animales o únicamente el animal enfermo y establecer cuáles tratamientos pueden ser acortados, dados los hallazgos de que el uso continuo lleva a resistencia. Un uso menos intensivo de los antibióticos permite que persista una ecología más natural y además facilita que las cepas susceptibles compitan con las resistentes asegurando el rápido retorno de la flora normal después del tratamiento.

### 3.4.2 Antiparasitarios



ejemplos típicos de lo que es la incorporación de la tecnología a la producción animal.

La masiva difusión de estos compuestos, a causa de su amplio espectro de acción antiparasitaria, su facilidad de administración y su alto margen de seguridad, incrementa el riesgo de la presencia de residuos de estos compuestos en la carne y la leche, especialmente si no se respetan los tiempos de retiro recomendados, constituyendo por tanto, una amenaza potencial para la salud de los consumidores.

Una situación que en corto tiempo puede agravar la presencia de residuos provenientes de los antiparasitarios es el problema de la resistencia que los parásitos crean; probablemente, esta situación puede ser más dramática que la resistencia a los antibióticos. Se ha señalado que el uso

indiscriminado y excesivo de estos compuestos ha seleccionado los organismos para resistencia, no sólo por el mal uso de estos principios activos sino también por cierta debilidad regulatoria de los sistemas de sanidad agropecuaria, el bajo nivel cultural de los productores, la falta de información de los servicios de asistencia técnica y fallas de ética de los comercializadores de principios activos antiparasitarios.

Probablemente no sea fácil identificar la participación porcentual de cada uno de los factores antes señalados en Colombia, pero la experiencia indica que el bajo nivel cultural de los productores y el desconocimiento de los profesionales asistentes técnicos pecuarios sobre los enfoques modernos de control parasitario tienen un peso mayúsculo en esta problemática. Entonces, una limitación en el uso de estos compuestos es lo recomendado para impedir que los consumidores adquieran alimentos con residuos por encima de los límites máximos establecidos.

Los antihelmínticos son a menudo incriminados por su actividad antimicrobiana y la de sus metabolitos, pero no se ha demostrado que todos se eliminen en leche. Un cierto número de éstos tiene actividad antifúngica pero esto puede variar de acuerdo con su concentración en la leche. El tiabendazol se encuentra en la leche en dosis superiores a la concentración mínima inhibitoria (CMI) para el hongo *Penicillium*, lo cual tiene impacto en la fabricación

de queso azul; en efecto, el nivel residual del metabolito tiophanato es muy superior a la CMI. Por su parte, el albendazol y el netobimín no presentan niveles de residuos con actividad antifúngica.

El fenbendazol y el oxiabendazol no pasan a la leche con niveles mayores a la concentración mínima inhibitoria (CMI) para hongos, y solamente se encuentran residuos cuando hay sobredosisificación. Por ejemplo, luego de la administración oral de 5 mg/kg de fenbendazol se han detectado residuos en leche en concentraciones de 1,67 ng/mL, con concentraciones máximas a las 24 horas y disminución constante entre 10-20 ng/mL diarios hasta el día cinco, y concentraciones imperceptibles posteriores a dicho día. Este antihelmíntico tiene baja toxicidad. De los antihelmínticos disponibles y actualmente usados en los sistemas de producción ganaderos, las ivermectinas/milbemicinas son los que probablemente tienen efectos más negativos sobre el medio ambiente, especialmente en las poblaciones de insectos benéficos asociados al estiércol, principalmente en sus formas larvianas.

La toxicidad y/o mortalidad de larvas o adultos, la interferencia de la reproducción y las alteraciones de la metamorfosis de los insectos, depende de las concentraciones residuales de estos medicamentos en las heces y también de las diferentes vías de administración.



Diferentes estudios han demostrado que las larvas de algunos dípteros, en particular los Ciclorrafas, se ven bastante afectadas por la ivermectina hasta 30 días después de haber sido tratados los animales con esta sustancia química a su dosis terapéutica y por vía subcutánea. Así mismo se ha demostrado mortalidad total o muy alta de larvas de *Lucilia cuprina* durante los primeros 30 días posteriores al tratamiento de bovinos con ivermectina. En otros experimentos realizados para observar el efecto sobre escarabajos de los géneros *Onthophagus* y *Aphodius* en estiércol de vacas y ovejas tratadas con organofosforados, benzimidazoles, levamisol e ivermectinas, se han demostrado efectos deletéreos de las ivermectinas sobre esa entomofauna benéfica, mas no así con el resto de compuestos usados en esas pruebas (Errouissi *et al.*, 2001).

**Con relación a las modificaciones del tiempo de degradación del estiércol en animales tratados con ivermectinas, el de los animales medicados oralmente queda sin degradar a los 100 días posteriores al tratamiento, mientras que el de los animales no tratados sí se degrada y desaparece durante ese mismo tiempo, lo cual demuestra los efectos ecotóxicos que la ivermectina tiene sobre la ecología de las pasturas.**

Se ha observado mayor intensidad de los olores en el estiércol de animales tratados con ivermectina que en el de los no tratados, haciéndolo más atractivo para los insectos coprófagos, lo cual incrementa su



riesgo de desaparición. La razón del incremento de los olores obedece a una mayor liberación de algunos aminoácidos como valina, alanina, licina y prolina en los excrementos.

Este panorama evidencia el efecto letal que algunos medicamentos veterinarios pueden tener sobre algunos componentes importantes del ecosistema como los coleópteros, dípteros y anélidos, ocasionando desequilibrios en el sistema de las praderas y modificaciones en el ecosistema, en la medida en que afecta eslabones clave de la cadena de insectos degradadores. En cuanto a los antiparasitarios externos son medicamentos que están indicados para el control de insectos y ácaros mediante procedimientos de aplicación externa. Abarca una amplia gama de compuestos químicos como organoclorados, organofosforados, carbamatos, formamidinas, piretroides, fenilpirazoles, cloronicotínicos, y su principal amenaza de toxicidad radica en la necesidad que sienten los productores de incrementar el uso de estas sustancias (la dosis y/o la frecuencia de aplicación) por la amenaza de la resistencia de los parásitos externos a los antiparasitarios.

### 3.4.3 Plaguicidas

Los plaguicidas son sustancias o mezcla de sustancias usadas para controlar o matar las plagas que causan daños y alteran la producción, elaboración, almacenamiento, transporte y comercialización de alimentos, productos agrícolas o alimentos para animales. Si bien han sido un factor de solución en la lucha contra muchas enfermedades de la humanidad y el hambre permitiendo el acceso a más alimentos de mejor calidad a amplios sectores de la población, el aumento de su uso ha traído consigo el desarrollo de ciertas enfermedades asociadas a sus efectos toxicológicos, convirtiéndolos en un arma de doble filo.

Los efectos indeseables de los plaguicidas, que dependen del compuesto activo, la dosis, la vía y el tiempo de

exposición, van desde efectos agudos hasta crónicos. Entre los primeros se señalan vómitos, cefaleas, diarreas, abortos, somnolencia, convulsiones, coma y muerte, entre otros. Los efectos crónicos ocasionan cáncer, leucemia, malformaciones congénitas, entre muchos otros, los cuales aparecen después de largos períodos de exposición (años), lo que hace difícil su detección. No existe un pesticida que carezca de toxicidad. Pueden producir intoxicaciones agudas, dependiendo de la velocidad con que se absorbe y se acumula el compuesto. Entre éstos, los organoclorados son los de mayor peligro por su persistencia y liposolubilidad, produciendo casos clínicos crónicos aunque eventualmente pueden presentarse casos agudos.

### 3.4.4 Micotoxinas

Las micotoxinas son sustancias químicas producidas por algunas especies de hongos que ocasionan efectos negativos, agudos y/o crónicos, en la salud de los animales y de los seres humanos. Aunque la sola presencia de hongos en un alimento no equivale a la existencia de micotoxinas, pues para ello se requieren condiciones óptimas del sustrato, temperatura, pH, humedad relativa y la presencia de microflora competitiva. La preocupación radica en los efectos crónicos que pueden ocasionar ante niveles bajos de expo-

sición continua. Según los criterios del *Codex Alimentarius* la principales micotoxinas a las cuales se les debe evaluar sus residuos son las aflatoxinas (leche y derivados, huevos, cereales, maní, nueces, dieta total), las ocratoxinas (cereales, trigo, carne de cerdo), la patulina (manzanas, jugo de manzana) y las fumonisinas (maíz).

Por tanto, la contaminación de alimentos con micotoxinas afecta la inocuidad de los alimentos. Una preocupación con características de alarma



la constituyen las micotoxinas en la producción avícola, al punto que la carne y los huevos se les ha llegado a considerar un producto no deseado en los procesos de internacionalización e integración comercial, por ser fuentes de circulación e introducción de enfermedades y plagas. Así, se acepta una posible relación causal entre la presencia de micotoxinas y la compra de alimentos de bajo precio a los países socios de algunos bloques comerciales. Es por ello que se requiere el desarrollo de líneas de investigación y transferencia que incorporen nuevas

tecnologías en los sistemas ganaderos que conformen una 'cultura de la inocuidad'.

Para Colombia, el mercado mundial de carne y leche presenta oportunidades y restricciones en la actualidad. Uno de los requisitos exigidos por el mercado mundial tiene que ver con la calidad sanitaria de los productos, calidad que debe estar garantizada desde el momento de la producción en finca hasta el empaque final de los mismos, unido a una cadena de frío.



### 3.5 ORGANISMOS REGULADORES Y ASPECTOS LEGALES DEL CONTROL DE RESIDUOS

En el pasado, el control de los alimentos estaba dirigido al examen de los productos finales y a la inspección de los establecimientos donde se elaboraban y distribuían los alimentos. Actualmente, gracias a la incorporación de nuevas tecnologías en los procesos de producción de alimentos, se han logrado progresos sobre la necesidad de involucrar multidisciplinaria e integralmente toda la cadena productiva desde el lugar donde se producen hasta su consumo, debido a que muchos de los problemas de inocuidad de los alimentos se originan en la producción primaria. Esto implica que la responsabilidad de proveer alimentos debe ser compartida desde el proveedor de insumos hasta el consumidor, lo cual implica nuevas redefiniciones y coordinaciones de los sectores públicos y privados, incluyendo universidades y centros de investigación.

**Ello significa que deben ser aplicadas medidas reglamentarias y no reglamentarias en los puntos adecuados de la cadena alimentaria, desde las fases anteriores a la producción hasta los establecimientos o puntos de distribución a los consumidores, como única manera de garantizar el abasto de alimentos inocuos para la población humana.**

Por la imposibilidad de excluir totalmente las sustancias químicas de los alimentos, es necesario que, por lo menos, se reduzca la cantidad de ellas al mínimo en la materia prima, de tal manera que se mitiguen los efectos indeseables en los consumidores. Para ello existen organizaciones encargadas de garantizar la protección al consumidor como la Comisión del Codex Alimentarius, la cual estipula el marco legal que rige el comercio internacional según lo resuelto por la Organización Mundial del Comercio (OMC), organismo que propicia prácticas equitativas en el comercio mundial de alimentos. La Comisión del Codex Alimentarius es un organismo constituido por 168 países miembros de la FAO y la Organización Mundial de la Salud (OMS) y tiene como objeto establecer normas internacionales alimentarias basadas en el método científico, las cuales constituyen un marco de referencia para los acuerdos sobre aplicación de Medidas Sanitarias y Fitosanitarias (acuerdo MSF, enero de 1995) y de Obstáculos Técnicos al Comercio (acuerdo OTC) de la OMC (FAO, 2004b).

En esencia, el acuerdo MSF establece reglamentaciones relacionadas con la inocuidad de los alimentos y el control sanitario de animales y vegetales, autoriza a los países a que establezcan



sus propias reglamentaciones y sugiere la armonización de las normas entre países, al tiempo que recomienda atender directrices de las comisiones conjuntas FAO/OMS y del *Codex Alimentarius*. Sugiere, igualmente, que los países pueden aplicar normas más rigurosas, justificadas y basadas científicamente en la evaluación del riesgo, con el fin de evitar obstáculos al comercio internacional de alimentos.

El *Codex Alimentarius* es, entonces, una colección de patrones uniformes para los alimentos que son adoptados internacionalmente; contiene disposiciones, directrices y recomendaciones para la producción de alimentos y su distribución al consumidor, a fin de facilitar el comercio internacional de los alimentos de origen agropecuario.

**El *Codex* da pautas sobre la higiene de alimentos, aditivos alimentarios, residuos de pesticidas, contaminantes, etiquetado y presentación, además de los métodos de análisis y pruebas (FAO, 2003c, 2004d, 2007a, 2007b).**

El acuerdo MSF reconoce y avala las normas y directrices elaboradas y recomendadas internacionalmente por el *Codex*, otorgando también a los gobiernos la potestad para restringir el comercio internacional de alimentos cuando las medidas aplicadas en un país exportador de alimentos no tengan soporte científico. Por tanto, cualquier reglamentación sobre inocuidad de alimentos de un país debe estar basada en una evaluación de riesgo

científicamente sólida, so pena de ser objeto de padecer restricciones al comercio en el marco de las reglas de la OMC.

Esto señala la necesidad que tiene el país de fortalecer su capacidad de evaluar con rigor científico el riesgo de exposición, que sirva de base para que los comités de expertos de la FAO/OMS determinen la evaluación de riesgos y la generación de recomendaciones; éstas constituyen la base para el establecimiento de normas y recomendaciones del *Codex*. De acuerdo con esto, las recomendaciones generales se imparten a los gobiernos, la industria (productores primarios, fabricantes y transformadores, operadores de servicios alimentarios y minoristas) y al consumidor (figura 17), lo cual implica que cualquier país que decida adoptar las normas del *Codex* requiere de legislaciones alimentarias apropiadas, suficientes y adecuadas, además de gran capacidad técnica y administrativa para aplicar y velar por el cumplimiento de dichas normas.



**Figura 17.** Importancia de la capacitación a productores sobre buenas prácticas de manejo de medicamentos veterinarios

En este contexto, la presencia de residuos químicos en los alimentos de origen animal y agrícola implica un riesgo para la salud humana. Como respuesta, en muchos países se están aplicando las buenas prácticas agrícolas (BPA) y buenas prácticas ganaderas (BPG), lo mismo que el sistema de análisis de peligros y puntos críticos de control (APPCC) con el fin de minimizar la presencia de contaminantes en los alimentos. Sin embargo, la evaluación toxicológica de los compuestos químicos usados en el campo agropecuario implica estudios multidisciplinarios dada la complejidad y variadas determinaciones relacionadas con el tipo y toxicidad de los residuos, establecimiento de límites máximos de residuos y estudios de ingesta diaria admisible, tiempos de espera o retirada de los productos y niveles de efectos no observables, lo cual implica el desarrollo de métodos analíticos, programas de calidad de laboratorios, criterios de evaluación de las sustancias químicas, programas de educación, legislación apropiada y un adecuado programa de vigilancia y control, entre otras medidas (Villar *et al.*, 2012).

Con el objeto de que los países produzcan alimentos libres de residuos químicos e instauren un plan de control de residuos adecuado, algunas organizaciones internacionales han establecido algunas definiciones a partir de las cuales deben implementarse estos planes. Se consideran residuos de medicamentos veterinarios todas aquellas sustancias farmacológicamente activas, ya sean principios activos, excipientes o productos de degra-

dación, y sus metabolitos, que pueden permanecer en los productos alimenticios obtenidos a partir de animales a los que se les hubiere administrado el medicamento veterinario.

Para el uso de estos medicamentos en animales, el *Codex Alimentarius* ha establecido recomendaciones bajo la forma de buenas prácticas en el uso de los medicamentos veterinarios (BPMV), esto es, la utilización oficialmente recomendada o autorizada y los períodos de suspensión del tratamiento, aprobados por autoridades nacionales.

**Así mismo, el *Codex* define los medicamentos veterinarios como toda sustancia aplicada o administrada a cualquier animal destinado a la producción de alimentos, como los que producen carne o leche, aves de corral, peces o abejas, tanto con fines terapéuticos como profilácticos o de diagnóstico, o para modificar las funciones fisiológicas o el comportamiento.**

La evaluación de las buenas prácticas veterinarias es acompañada por las recomendaciones sobre los límites máximos para residuos de medicamentos veterinarios (LMRMV) que se definen como la concentración máxima de residuos resultante del uso de un medicamento veterinario (expresada en mg/kg o µg/kg del peso del producto fresco) que la Comisión del *Codex Alimentarius* recomienda como legalmente permisible o reconoce como aceptable dentro de un alimento o en la superficie del mismo. Tiene como finalidad asegurar que al utilizar adecuada-



mente los medicamentos, la ingestión de residuos de éstos presentes en los alimentos no supere la ingesta diaria admisible (IDA) correspondiente.

El límite máximo de residuos (LMR) es el contenido máximo de residuos resultante de la utilización de un medicamento veterinario. Este límite se basa en el tipo y la cantidad de residuos que se considere que no constituyen ningún riesgo toxicológico para la salud humana tal como lo expresa la IDA (**tabla 10**). Cuando se establezca un límite máximo de residuos, se deben tener en cuenta también los residuos que aparecen en alimentos de origen vegetal y los que proceden del medio ambiente. Para el establecimiento de un programa eficaz de control de residuos de medicamentos veterinarios en alimentos en un país, el *Codex Alimentarius* recomienda la adopción de las siguientes medidas:

- Establecer un organismo regulador encargado de ejecutar los programas de inspección y los análisis de laboratorio, el cual debe tener la facultad de tomar las medidas necesarias cuando los residuos superen los límites permitidos por el país.
- Elaborar un programa integrado de inspección incluyendo el control de residuos. Compilar un registro unificado de los medicamentos veterinarios y/o de las sustancias químicas utilizadas en la producción pecuaria, mediante el cual se pueda asegurar que los medicamentos que se autorizan están precedidos por estudios científicos

que garantizan la inocuidad en la población de destino.

- Elaborar y difundir reglamentos relacionados con la elaboración, distribución y uso de medicamentos.
- Establecer procedimientos para determinar la inocuidad y eficacia de los alimentos en los animales, los cuales deben incluir protocolos para la determinación de los LMR y para el análisis de las muestras de ensayo.
- Seleccionar métodos de análisis que garanticen la calidad y resultados confiables compatibles con los LMR o ajustados a los límites establecidos en el país.
- Fomentar medidas preventivas a través del desarrollo de programas de información permanente a los productores y los asistentes técnicos para reducir la presencia de residuos químicos en los animales destinados a la producción de alimentos (**figura 18**).



**Figura 18.** Importancia de la información a productores sobre riesgos en la salud pública por presencia de residuos químicos en alimentos de origen animal

## Control sostenible de los nematodos gastrointestinales en rumiantes

**Tabla 10.** Límite máximo de residuos permitido en leche y tiempos de retiro recomendables para productos antihelmínticos comercializados en Colombia

| Principio                    | LMR (ppb)                           | Producto comercial (casa comercial)*                         | Retiro*                                                   |
|------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Albendazol sulfato           | 100                                 | Aurogan® 15% oral (Aurofarma)                                | 72 horas                                                  |
|                              |                                     | Albendazole® oral (Maravedi)                                 | 72 horas                                                  |
|                              |                                     | Albendasyne® 20% oral (Synthesis)                            | 72 horas                                                  |
| Albendazol sulfato           |                                     | Albendacells® 20% Co® oral (Cells)                           | 72 horas                                                  |
|                              |                                     | Albendazol 25%® Co® oral (Servinsumos S.A.)                  | 72 horas                                                  |
|                              |                                     | Alcovet® 25% oral (Colvet)                                   | 72 horas                                                  |
| Albendazol micronizado       | 100                                 | Albendazole-Co® 25% oral (Colvet)                            | 72 horas                                                  |
|                              |                                     | Valbogan 25® 25% oral (Provot)                               | 72 horas                                                  |
| Albendazol sulfóxido         | 100                                 | Albendayec NF® 15% inyectable SC (Genfar)                    | 72 horas                                                  |
| Dietilcarbamazina citrato    | No reportado                        | Estrongol® 40% inyectable IM (Vicar)                         | 5 días                                                    |
| Fenbendazol                  | 100                                 | Fenbex® 10% oral (Invet)                                     | 0 días                                                    |
|                              |                                     | Bovifen® 25% oral (Genfar)                                   | 0 días                                                    |
| Fenbendazol micronizado      | 100                                 | Valbovino® 25% oral (Novartis)                               | 0 días                                                    |
| Levamisol                    | No reportado                        | Dilarvon R-15 inyectable SC (Ropsohn)                        | Sin recomendación                                         |
|                              |                                     | Levamisol® 7,5% inyectable SC (Proquivet)                    | 36 horas                                                  |
|                              |                                     | Levanisol 15% (Colvet)                                       | 24 horas                                                  |
|                              |                                     | Levanisol 15% (Vecol)                                        | 24 horas                                                  |
| Metrifonato (Triclorfon)     | 50                                  | Emasel® 97% oral (Erma) WEB                                  | Tratar después del ordeño                                 |
|                              |                                     | Neguvon® polvo 97% oral (Bayer) PLM                          |                                                           |
| Nitroxinil                   | No reportado                        | Trodax® inyectable (Merial)                                  | 3 días                                                    |
| Netobimin                    | Ver albendazol                      | Hapadex® 15% oral (Intervet)                                 | 32 horas                                                  |
| Rafoxanide                   | No reportado                        | Rafoxanide 3% oral (Aurofarma)                               | No usar en vacas en lactancia                             |
| Triclabendazol               | No reportado                        | Fasinex® 10% oral (Novartis)                                 | No usar en vacas en lactancia                             |
|                              |                                     | Triclabendazol® 15% oral (VM)                                |                                                           |
| Triclabendazol + albendazol  | No reportado y 100, respectivamente | Fasyhit® 20% y 12,5%, respectivamente, oral (Colvet)         | Sin recomendación                                         |
| Triclabendazol + fenbendazol | No reportado y 100, respectivamente | Fentrizol® 12% y 6%, respectivamente, oral (Kyrovot) 14 días | 14 días                                                   |
| Triclabendazol + ivermectina | No reportado y 100, respectivamente | Fasimec® 12% y 0,2%, respectivamente (Novartis)              | No usar en vacas en lactancia, ni 28 días antes del parto |

LMR: límite máximo de residuos definidos en el *Codex Alimentarius*.

ppb: partes por billón (µg/L o µg/kg).

\* Información disponible en el Diccionario de especialidades veterinarias PLM, 2010, o en la página web de la casa farmacéutica.

Fuente: Villar *et al.* (2012).



### 3.6 SITUACIÓN COLOMBIANA

En Colombia no existe un sistema de control de residuos de medicamentos veterinarios o sustancias químicas en alimentos de origen animal, no obstante contar con un sistema de normalización y reglamentación de alimentos, integrado por entidades del orden nacional con facultades para expedir normas y reglamentos relacionados con los alimentos. Sin embargo, ante la presión de los consumidores tanto internos como externos, algunas entidades del sector salud y del sector agropecuario han orientado sus esfuerzos hacia el control de residuos y la inocuidad alimentaria.

**El sistema está integrado por los Ministerios de Salud, Agricultura, Comercio y la Superintendencia de Industria y Comercio, de los cuales emana el conjunto de disposiciones legales que constituyen el marco de acción de entidades oficiales como el ICA y el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima), entre otras.**

En este sentido, el Ministerio de Salud posee algunas disposiciones en las que considera la problemática de manera muy tangencial, específicamente respecto a adulterantes o sustancias potencialmente nocivas

para los consumidores de alimentos procesados, en particular la leche, aceptando que en los casos para los cuales no haya reglamentaciones sobre una sustancia particular se acoge a las recomendaciones de la FAO/OMS. En 1993 se crea el Instituto Nacional de Vigilancia de Alimentos y Medicamentos (Invima), entidad encargada de los temas de residuos químicos en alimentos procesados para consumo humano. En el mismo año, mediante el Decreto 2645, el ICA es reestructurado para que pueda ocuparse del desarrollo sostenible del sector agropecuario, velando por el control de los riesgos sanitarios, químicos y biológicos que pueden afectar la producción agropecuaria.

En 1994, mediante el artículo 65 de la Ley 101, al ICA se le confiere la responsabilidad del control técnico de los insumos agropecuarios para proteger la producción agropecuaria nacional y facilitar el acceso de los productos nacionales al comercio internacional. En adelante, se producen decretos, resoluciones y leyes que soportan el actual marco jurídico del Sistema Nacional de Inocuidad de Alimentos. En este marco, los criterios utilizados por el ICA para el control de plaguicidas y medicamentos veterinarios están basados en las normas del *Codex*, y normativas

de la Unión Europea, la FDA de los Estados Unidos y en los registros otorgados por la misma institución a los medicamentos veterinarios, mediante los cuales señala las sustancias que deben ser controladas en un programa de residuos.

Sin embargo, el Sistema Nacional de Inocuidad de Alimentos presenta serias fisuras que afectan su funcionamiento, las cuales fueron resumidas en la Conferencia Regional FAO/OMS, llevada a cabo en San José de Costa Rica, en diciembre de 2006:

- Ausencia de coordinación interinstitucional, esto es, entre las entidades y ministerios que conforman el sistema.
- Problemas de articulación intersectorial.
- Problemas en la definición de funciones y competencias de las entidades que hacen parte del sistema, y carencia de competencias frente a algunos temas.
- Debilidad de las autoridades sanitarias del país en lo relacionado con la inocuidad de alimentos.
- Fragmentación intrasectorial en el sistema, en particular en el sector salud, debido a la distribución inadecuada de las competencias entre las autoridades del orden nacional y los entes territoriales, situación que ha dificultado la identificación de un status sanitario único en el país.

Los anteriores problemas constituyen el desafío principal que tiene que enfrentar Colombia si quiere acceder

a mercados con altos requerimientos en cuanto a calidad de los alimentos, especialmente los de origen animal. Las condiciones de producción, políticas, socioeconómicas y ambientales, las cuales son enfatizadas seriamente en la actualidad, y las expectativas de los consumidores en presionar para la producción limpia y sostenible para la obtención de alimentos de origen animal inocuos, determinan la magnitud del reto que tiene que encarar Colombia para producir alimentos de origen pecuario con alta calidad, protegiendo el medio ambiente, a fin de asegurar la comercialización de alimentos inocuos y de alta calidad en los mercados nacional e internacional.

Con relación a la presencia de residuos químicos en los alimentos de origen animal, es escasa la información en este tema en Colombia. El Ministerio de Salud y las Secretarías de Salud Pública Departamentales han realizado algunas investigaciones ocasionales en esta área, especialmente con pesticidas, con la desventaja de que estos trabajos no hacen parte de sus actividades cotidianas de vigilancia.

Un estudio realizado por la Universidad de Caldas en 20 fincas lecheras analizó muestras de leche cruda, hervida y pasteurizada, y encontró residuos de DDT, BHC, dieldrín, aldrín y heptacloro epóxido, con valores de 0,04 ppm, 0,04 ppm, 0,04 ppm, 0,1 ppm y 0,17 ppm, respectivamente, lo que indica el alto grado de contaminación



de la leche en esa región con compuestos organoclorados, lo cual se asoció al inapropiado uso que hacen de estas sustancias los agricultores en el cultivo de la papa (Vallejo, 1993). Los resultados de otro estudio realizado por la Universidad Nacional reportaron niveles de lindano y dieldrín por encima los permitidos por la FAO/OMS en muestras de leche pasteurizada y en polvo provenientes de la Sabana de Bogotá, y El Guamo y El Espinal (Tolima), asociándose estos resultados con la aplicación intensiva de organoclorados en los cultivos de soya, arroz y algodón.

Otro estudio realizado en la Sabana de Bogotá demostró altos niveles de endosulfan y tetradifon en leche (160 y 410 ppb), probablemente debido al uso de desechos de floricultura como complemento alimenticio en la ración de las vacas (Sánchez, 1995). En otro estudio realizado en 46 fincas de las más importantes zonas productoras del departamento de Caldas, orientado a definir factores de riesgo y puntos críticos de control de residualidad en leche y carne, además de establecer el grado de preocupación de los productores por el problema de la residualidad, se reportó que la leche producida en la zona mencionada no es apta para el consumo humano ni para la exportación. Señala el estudio que

existen numerosos factores de riesgo de contaminación de la leche y de la carne con productos químicos tóxicos por el uso intensivo de antibióticos y antiflogísticos, y por el deficiente almacenamiento de fármacos, fertilizantes, concentrados y otros insumos potencialmente contaminantes (Orrego *et al.*, 2003).

Estos preocupantes resultados dan idea de la situación dramática que se pueda estar viviendo en Colombia, lo cual pone de manifiesto la necesidad de que se incorporen plenamente estrategias de inocuidad de alimentos con base en el enfoque de la cadena alimentaria, tal como lo recomienda la FAO, especialmente en la producción primaria de alimentos. Existe la necesidad de desarrollar en nuestro país estudios de análisis de riesgos de aditivos y contaminantes químicos en alimentos, que constituya el soporte científico para el desarrollo de programas de vigilancia y control de residuos químicos en los alimentos destinados al consumo nacional y para exportación, para lo cual Colombia cuenta con algunos laboratorios para iniciar estos procesos, destacándose el esfuerzo del ICA en desarrollar e implementar técnicas tendientes a determinar residuos químicos en alimentos de origen animal.

### 3.7 CONCLUSIONES



El uso de estos medicamentos veterinarios y agroquímicos en los sistemas de producción agropecuarios expone a los consumidores de alimentos de origen animal al consumo de sustancias o residuos potencialmente tóxicos que ponen en riesgo la salud de los seres humanos. Esta situación ha conducido a los consumidores a perder confianza en la inocuidad de los alimentos y, al mismo tiempo, a incrementar el interés y exigencia para que se produzcan alimentos que no atenten contra sus vidas, demandando soluciones por las implicaciones que esto trae consigo en la salud pública y el comercio internacional de alimentos.

En Colombia se carece de información sólida sobre el estado sanitario en materia de residuos en alimentos de

origen animal; tampoco se cuenta con sistemas de diagnóstico e información suficientes que permitan cuantificar la problemática con el fin de sentar las bases para su vigilancia y control.

Los requerimientos de los mercados en cuanto a la calidad de los alimentos, especialmente los de origen animal, están presionando fuertemente la disminución y un uso estratégico de los productos químicos tradicionalmente utilizados para el tratamiento de los agentes patógenos y/o el incremento de la producción, al igual que por el mejoramiento del bienestar de las poblaciones animales utilizadas para tales fines.

En este contexto, son evidentes los cambios que han ocurrido en los modelos de desarrollo y crecimiento



de los países en las últimas dos décadas, con las siguientes características: internacionalización de la economía, mercados cada día más competitivos, ampliados y segmentados, intercambio de productos altamente diferenciados, procesos de producción cada vez más limpios y generación de alimentos con calidad alta en el marco de la protección del medio ambiente, la especialización de los procesos productivos y la comercialización de alimentos inocuos. Para que Colombia pueda integrarse a la dinámica del nuevo comercio internacional debe superar serias

limitantes que destraben las debilidades que afectan a las entidades integrantes del Sistema Nacional de la Inocuidad de los Alimentos. Para ello debe adecuar simultáneamente el actual Sistema de Medidas Sanitarias y Fitosanitarias a las directrices del acuerdo de las MSF de la Organización Mundial del Comercio (OMC), tendientes a mejorar el estatus sanitario del país para proteger la salud y vida de los seres humanos, los animales y las plantas, así como la preservación del ambiente, lo cual conducirá a mayor competitividad.

## 4. LOS ANTIHELMÍNTICOS COMO ALTERNATIVA QUÍMICA PARA EL CONTROL DE LOS NEMATODOS GASTROINTESTINALES EN RUMIANTES

Luego de más de cinco décadas de haber sido desarrollado y comercializado el primer antihelmíntico para el control de los nematodos gastrointestinales en los sistemas de producción ganaderos y el posterior desarrollo de nuevas moléculas químicas desde la década de 1970, estos compuestos químicos siguen siendo la base sobre la que descansa el control de estos parásitos de rumiantes en el mundo. Y dado el enorme crecimiento que ha tenido el mercado de estos medicamentos, constituyen el sector más grande de la industria farmacéutica veterinaria.

La mayoría de estos compuestos de amplio espectro son altamente eficaces y selectivos en el control de los parásitos gastrointestinales en rumiantes; tienen buenos márgenes de seguridad, tolerancia y son de bajo costo.

**Adicionalmente, son considerablemente activos contra las formas inmaduras y maduras de los parásitos, razones que han facilitado el mantenimiento de niveles aceptables de producción en los sistemas de producción ganaderos y, por tanto, el control de estos parásitos haya sido basado en el uso de medicamentos antiparasitarios.**

Sin embargo, el control químico de los nematodos gastrointestinales de rumiantes está amenazado por el desarrollo y cada vez mayor extensión

de la resistencia de estos parásitos a los antihelmínticos, especialmente en los ovinos, lo cual ha jalonado en la industria farmacéutica el desarrollo de nuevas moléculas antiparasitarias. Por tanto, los antihelmínticos deben ser usados y elegidos adecuadamente, con base en criterios técnicos, con el fin de obtener respuestas clínicas favorables y, de paso, minimizar la ineficacia y la selección para resistencia a estos fármacos. Se considera que la falta de integración de diferentes estrategias de manejo con la quimioterapia, el incorrecto uso de los antihelmínticos por el desconocimiento de sus propiedades farmacológicas y la falta de comprensión adecuada de las relaciones entre las características farmacológicas de estos medicamentos y factores relacionados con el hospedero, son los causantes de modificaciones de las propiedades farmacocinéticas



de los antihelmínticos y, probablemente, conducen a ineficacia y desarrollo de resistencia antihelmíntica. Por lo anterior, el conocimiento de las propiedades farmacológicas de los antiparasitarios constituye tema clave para el control exitoso de los parásitos del ganado.

De acuerdo con el mecanismo de acción de los antihelmínticos éstos se han clasificado en tres grupos de amplio espectro: los benzimidazoles y probenzimidazoles; el imidiazotiazol (levamisol) y tetrahidropirimidinas (pirantel, morantel) y las lactonas macrocíclicas (avermectina, moxidectin y milbemicina). Tres nuevos antihelmínticos se han desarrollado recientemente: emodepsida, monepantel y derquantel, de los cuales se conocen ya

reportes de resistencia de *Teladorsagia circumcincta* y *Trichostrongylus colubriformis* al monepantel, en Nueva Zelanda (Scott *et al.*, 2013). Se impone entonces la necesidad de hacer un uso adecuado de los antihelmínticos disponibles comercialmente, con el objeto de prolongar la vida útil de éstos.

Esta sección describe el mecanismo de acción de estos grupos antihelmínticos, así como los mecanismos de resistencia desarrollados por los nematodos gastrointestinales a estos compuestos químicos y algunas estrategias dirigidas a mejorar la eficacia de los mismos, teniendo siempre en cuenta hacer un uso prudente de los antihelmínticos existentes.



## 4.1 MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS ANTIHELMÍNTICOS

Los antihelmínticos deben ser selectiva-mente tóxicos para los parásitos, mas no para los hospederos, lo que puede lograrse por dos vías: inhibición de los procesos metabólicos vitales para los parásitos, pero no para los hospederos; exposición a altas concentraciones de los antihelmínticos en los parásitos y no en las células del hospedero. El efecto de un fármaco sobre el organismo es el resultado de modificaciones que ocurren en éste para que pueda atravesar distintas barreras en los parásitos y sea asimilado en el sitio de acción específico, procesos de los cuales se encarga la farmacocinética. Las etapas mediante las cuales un medicamento sufre estas modificaciones son: liberación, absorción, distribución, metabolismo o biotransformación y eliminación del medicamento (figura 19 y tabla 11). El resultado de las acciones anteriores es la interferencia que se produce en la integridad



de las células de los parásitos, en la coordinación neuromuscular o en los mecanismos protectores o de evasión contra la respuesta inmunitaria del hospedero; fenómenos que conducen a inanición, parálisis y muerte del parásito.

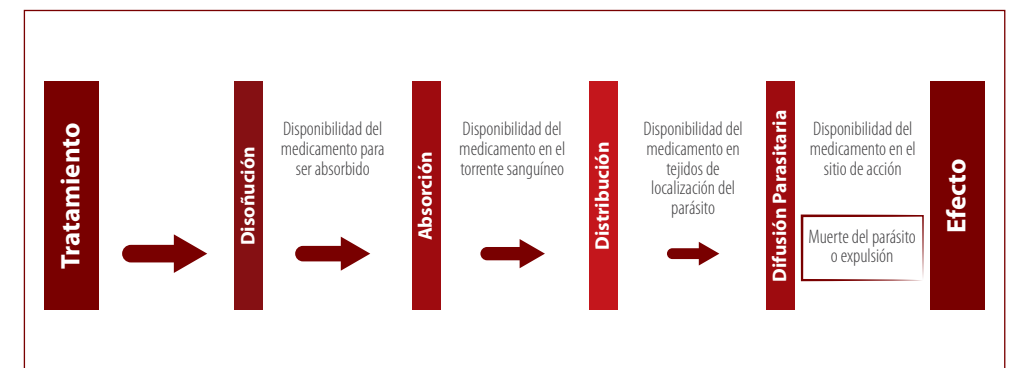


**Figura 19.** Barreras que atraviesa un antihelmíntico para alcanzar el sitio específico de acción  
Fuente: Álvarez *et al.*, 2007.



**Tabla 11.** Principales características estructurales del tegumento (cestodos y trematodos) y la cutícula (nematodos)

| Tegumento de los cestodos                                                                                                         | Tegumento de los trematodos                                                                                                                                                                  | Cutícula de los nematodos                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sencillez anatómica. El tegumento cubre toda la superficie corporal                                                               |                                                                                                                                                                                              | Estructura compleja, rígida pero flexible. Compuesta de seis capas (estado adulto) que se extiende y cubre la faringe, recto, cloaca y otros orificios                             |
| Glucocalix (capa más externa): acelular, capa de glicoproteína mucopolisacárido transluciente                                     | Glucocalix: capa delgada de glicoproteína que con proyecciones de cadenas laterales de gangliósidos y oligosacáridos. Ésta se extiende hacia el exterior de la membrana apical del tegumento | Cubierta superficial (estado larval)                                                                                                                                               |
| Bicapa lipídica estándar                                                                                                          | Bicapa lipídica estándar ( <i>Fasciola hepatica</i> ) o membrana heptalaminada ( <i>Schistosoma</i> spp.). Fosas y/o invaginaciones aumentan la superficie corporal.                         | Epicutícula: trilaminada (membrana de tres capas) sin una barrera lipídica funcional. Compuesta principalmente de carbohidratos, algunos lípidos y proteínas como elastinas        |
| Sincitio tegumental. La superficie es evaginada como en microvellosidades, aumentando la superficie funcional                     | Sincitio tegumental. Presencia de espinas, (predominantemente en la superficie corporal) que ayudan a la adhesión del parásito                                                               | Capa cortical: cortezas interna y externa amorfas, capa electrodensa. Contiene abundantes proteínas como queratina y cuticulina                                                    |
| N/A                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                              | Capa media: compartimiento acuoso que contiene finas fibras de colágeno (en dos o tres subcapas diferentes), las cuales constituyen más del 890% de proteínas cuticulares solubles |
| N/A                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                              | Capa de fibra                                                                                                                                                                      |
| Laminilla fibrilar basal                                                                                                          |                                                                                                                                                                                              | Capa basal compuesta: contiene fibras de colágeno entremezcladas                                                                                                                   |
| Células tegumentales que contienen núcleo, sintetizan el citoplasma y organelos en el sincitio                                    | Células subtegumentales que contienen núcleo, mitocondrias y ribosomas son conectados al sincitio a través de canales citoplásmicos que contienen numerosos microtúbulos                     | Hipodermis: sincitio anatómico con típicos constituyentes citoplásmicos, especializados para el transporte y secreción, los cuales sintetizan las moléculas forman la cutícula     |
| Células musculares somáticas                                                                                                      |                                                                                                                                                                                              | Células musculares somáticas                                                                                                                                                       |
| El tegumento contiene diferentes proteínas y glicoproteínas (actina, tubulina, colágeno y queratina), glicolípidos y fosfolípidos | El tegumento contiene diferentes proteínas y glicoproteínas (actina, tubulina, colágeno, queratina, paramiosis, actina), fosfolípidos y glicolípidos cerebrósidos                            | La cutícula del nematodo contiene al menos una glicoproteína, pequeñas cantidades de ácido hialurónico y lípidos, sulfato de condroitina y mucopolisacáridos sulfatados            |

N/A: no aplica.

Fuente: Álvarez *et al.*, 2007 (adaptada de Thomson y Gearay, 2003).

En cuanto a la integridad celular, varios antihelmínticos producen fallas o daños en la integridad de la estructura de las células o en el metabolismo, así: a) inhibidores de la polimerización de la tubulina, como los benzimidazoles o probenzimidazoles; b) desacopladores de la fosforilación oxidativa, como las salicilanilidas o los sustitutos de los fenoles; c) inhibidores de enzimas en la ruta glicolítica, como el clorsulon.

Los benzimidazoles inhiben la polimerización de la tubulina, y se cree que la despolimerización de los microtúbulos ocasiona inhibición del transporte celular y el metabolismo energético, ambos con un papel esencial en los efectos letales sobre los parásitos al disminuirles progresivamente las

reservas energéticas e inhibirles la excreción de los productos de desecho y los factores protectores de las células (Jackson, 1993). Estos efectos ponen de manifiesto la relación que tiene la prolongación del tiempo de contacto entre el parásito y el compuesto con la eficacia del antihelmíntico. Se menciona la resistencia lateral que existe en el grupo de los benzimidazoles, justamente por actuar todos en el mismo receptor, la  $\beta$ -tubulina: cuando esta proteína es alterada en los parásitos resistentes, ninguno de los miembros de este grupo puede unirse al receptor con alta afinidad.

Es amplia la gama de antihelmínticos existentes y se han clasificado en los grupos que se muestran en la **tabla 12**.

**Tabla 12.** Grupos de antihelmínticos y preparados disponibles comercialmente

| Grupos de antihelmínticos | Fármacos disponibles | Grupos de antihelmínticos | Fármacos disponibles                                 |
|---------------------------|----------------------|---------------------------|------------------------------------------------------|
| Imidazotiazoles           | Levamisol            | Benzimidazoles            | Triclabendazol                                       |
|                           | Tetramisol           |                           | Probenzimidazoles (tiofanato, febantel y netobimin)  |
| Tetrahidropirimidinas     | Morantel             | Salicilanilidas           | Oxiclosanida                                         |
|                           | Pirantel             |                           | Rafoxanida                                           |
| Benzimidazoles            | Tiabendazol          |                           | Closantel                                            |
|                           | Fenbendazol          |                           | Niclosanida                                          |
|                           | Albendazol           | Lactonas macrocíclicas    | Milbemicinas                                         |
|                           | Oxfendazol           |                           | Avermectinas (abamectina, doramectina y moxidectina) |
|                           | Parbendazol          |                           |                                                      |
|                           | Cambendazol          |                           |                                                      |
|                           | Mebendazol           |                           |                                                      |
|                           | Lufendazol           |                           |                                                      |
|                           | Luxabendazol         |                           |                                                      |



De acuerdo con el mecanismo de acción los antihelmínticos se han clasificado en los grupos que se muestran en la **tabla 13**.

**Tabla 13.** Antihelmínticos de amplio y corto espectro para el control de nematodos en rumiantes

| Clase de antihelmíntico                                   | Mecanismo de acción                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Mecanismos de resistencia propuestos                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Benzimidazoles                                            | Se unen a la $\beta$ -tubulina e impiden la formación de microtúbulos. Causan inhibición de la captación de glucosa, la secreción de proteínas y la producción de microtúbulos, ocasionando inanición de los parásitos                                                                                                   | Mutaciones en el gen $\beta$ -tubulina, causando cambios estructurales en la $\beta$ -tubulina. En consecuencia, la droga no puede unirse al sitio diana.                                                                                                                                                       |
| Imidazotiazoles/<br>tetrahidopirimidinas                  | Similar a las acciones de la acetilcolina ocasionando parálisis espástica de los parásito. Luego éstos son expulsados gracias al peristaltismo intestinal, lográndose la eliminación rápida de los parásitos                                                                                                             | No del todo conocido: involucra posiblemente cambios estructurales en el receptor acetilcolina nicotínico, con lo que se impide la unión a la droga. Se han propuesto también cambios en la sensibilidad del receptor a la acetilcolina, lo cual puede conducir a resistencia cruzada con los organofosforados. |
| Lactonas macrocíclicas<br>(avermectinas/<br>milbemicinas) | Causan apertura del ion cloro ligado al recetor de glutamato, con lo cual impiden el cierre de estos canales; esto ocasiona un aumento de la permeabilidad de este ion, con lo que desencadenan la hiperpolarización de la membrana y la cesación del impulso nervioso con la consecuente parálisis flácida del parásito | Parcialmente conocido: posiblemente implica mutaciones en el gen glicoproteína P, lo cual conducirá a una rápida expulsión de la droga de los parásitos. Selecciona el glutamato y el ácido $\gamma$ -aminobutírico unido a los canales de cloro.                                                               |
| Derivados del amino<br>acetonitrilo                       | El mecanismo de acción hipotético es la unión a subunidades del receptor a la acetilcolina en un grupo de nematodos específicos                                                                                                                                                                                          | Pérdida total o parcial del gen que codifica el receptor de la acetilcolina                                                                                                                                                                                                                                     |

Fuente: Roeber *et al.*, 2013.

### 4.1.1 Imidazotiazoles y tetrahidopirimidinas

De los imidazotiazoles, el tetramisol fue el compuesto que se sintetizó, por primera vez, como una mezcla racémica de dos isómeros ópticos: tetramisol S (-) y R (+). No obstante, la actividad antihelmíntica de la mezcla reside sólo en el levo-isómero. De los dos compuestos del grupo, el levamisol (levo-isómero del tetramisol) es el más usado, por su amplia disponibilidad comercial y, además, por ser más potente que el tetramisol y tener un margen mayor de seguridad.

**Es efectivo contra los estados maduros de los parásitos gastrointestinales de rumiantes y las formas larvarias y maduras de los parásitos pulmonares, pero es poco eficaz contra larvashipobióticas y carece además de acción ovicida. No es efectivo contra céstodos, tremátodos o parásitos externos; ni se usa en equinos, por su limitada eficacia y su estrecho margen de seguridad.**

El levamisol se absorbe a través de la cutícula; es un agonista colinérgico que afecta la neurotransmisión, causando un efecto espástico paralizante sobre los nematodos. En concentraciones altas en el nematodo afecta su metabolismo energético. Por actuar como un agonista colinérgico en mamíferos, su índice terapéutico es más estrecho que el de otros antihelmínticos de amplio espectro, por lo que su uso al tratar animales debe ser cuidadoso (Lanusse y Prichard, 1993).

El empleo de técnicas electrofisiológicas encaminadas a ampliar el conocimiento sobre el mecanismo de acción de estos medicamentos ha demostrado que las superficies de las células somáticas de los nematodos poseen receptores acetilcolino nicotínicos (nAChR). Éstos, en ausencia de agentes de afinidad, permanecen cerrados, pero se abren en presencia de sustancias de afinidad específica, como los antihelmínticos nicotínicos; cuando la molécula antihelmíntica se une a los receptores, se produce una despolarización, desencadenando parálisis espástica de los músculos de los nematodos, que da como resultado la expulsión de los parásitos (Köler, 2001; McKellar y Jackson, 2004).

La población de receptores colinérgicos nicotínicos es heterogénea y se han descrito cuatro subtipos: G35 y G45, que son activados por el levamisol, y G25 y G55, en el nematodo del cerdo *Oesophagostomum dentatum*. El receptor nicotínico es una estructura (pentámero) constituida de subunidades homólogas  $\alpha$  y  $\beta$ , cuya disposición determina la formación de un poro central (canal iónico) permeable a cationes de Na y K. La unión de levamisol con los receptores nicotínicos abre los canales iónicos, ocasionando un aumento en la conductancia del Na, con la consecuente despolarización de las membranas celulares, que da como resultado la contracción muscular y la parálisis espástica del



parásito, siendo expulsado vivo (Jackson y Coop, 2000; Martin y Robertson, 2000; McKellar y Jackson, 2004).

En bovinos, la absorción del levamisol es rápida cuando se administra subcutáneamente, alcanza niveles sanguíneos máximos en una hora y decrece luego hasta las seis horas postratamiento. Se distribuye ampliamente en el hígado, pero se pueden encontrar concentraciones altas en grasa, músculos, riñones, sangre y orina. Después de 24 horas de aplicación, el levamisol es depurado completamente, y es eliminado a través de la orina, la leche y las heces.

La resistencia al levamisol se debe a una reducción en el número o en la sensibilidad de los receptores colinérgicos del parásito. Se ha demostrado que las especies de

nematodos resistentes requieren concentraciones cinco o seis veces mayores que las recomendadas para lograr el efecto nematicida.

El morantel y el pirantel pertenecen al grupo de las tetrahidropirimidinas. El primer compuesto que se usó como antiparasitario fue el pirantel; luego, el morantel y el oxantel. Estos fármacos actúan sobre formas adultas de los nematodos gastrointestinales mediante acción colinérgica, similar a la de los imidazotiazoles. Existen como sales tartrato o pamoato; las sales del morantel exhiben mayor actividad antihelmíntica que los compuestos del pirantel, por lo que se requieren dosis más bajas para lograr su efecto; dada su alta solubilidad, es un medicamento ideal para la liberación lenta en el medio acuoso del rumen, y se formula como sal tartrato.

gastrointestinales, pulmonares, céstodos y tremátodos, para alcanzar así durante muchos años una enorme importancia terapéutica.

Los benzimidazoles se han clasificado farmacológicamente en cuatro grupos (tabla 14). Son sustancias cristalinas estables, con un punto de fusión alto y que se caracterizan por su poca solubilidad en agua, lo que afecta su eficacia, de manera particular en rumiantes, en los que pequeñas cantidades de benzimidazoles son absorbidas en el tracto gastrointestinal. Estas características de absorción y biotransformación constituyen factores de gran importancia, ya que pueden afectar la eficacia de los benzimidazoles. Son también insolubles en éter y benceno, pero bastante solubles en alcohol y disolventes no polares.

Para superar estas limitaciones e inconvenientes, se desarrollaron los profármacos febantel, tiofanato y netobimin, constituyendo los avances más significativos en la búsqueda de moléculas alternativas de benzimidazoles (BZD). Así, el netobimin, el febantel y el tiofanato, que son profármacos inactivos, actúan luego de su conversión enzimática en etil-BZD o metilcarbamatos activos. El tiofanato, para producir sus efectos, tiene que biotransformarse en el animal hospedero en un derivado etil-BZD conocido como lobendazol. El febantel y el netobimin se metabolizan, respectivamente, a fenbendazol en el hígado y a albendazol en el rumen, por acción de la flora gastrointestinal de los animales tratados (Craig, 1993).

Tabla 14. Clasificación farmacológica de los benzimidazoles

| Grupo farmacológico              | Fármacos             |
|----------------------------------|----------------------|
| Benzimidazoles tiazoles          | Tiabendazol          |
|                                  | Cambendazol          |
| Benzimidazoles metilcarbamatos   | Mebendazol           |
|                                  | Oxibendazol          |
|                                  | Albendazol           |
|                                  | Albendazol sulfóxido |
|                                  | Fenbendazol          |
|                                  | Oxfendazol           |
| Benzimidazoles tioleshalogenados | Triclabendazol       |
| Probenzimidazoles                | Tiofanato            |
|                                  | Febantel             |
|                                  | Netobimin            |

#### 4.1.2 Benzimidazoles

La era de los benzimidazoles se inició en los años de 1960 con la introducción en el mercado veterinario del tiabendazol, dándose paso al uso de los antihelmínticos de amplio espectro y mínima toxicidad. El desarrollo de esta familia de antihelmínticos fue sostenido en el tiempo, pasándose en pocos años del desarrollo de los primeros benzimidazoles, como el tiabendazol y el parbendazol, de espectro reducido, al desarrollo de otras sustancias de mayor espectro y potencia, que actúan contra nematodos





Los benzimidazoles tienen como estructura química el 1,2-diamino benceno. Las diferencias en cuanto a farmacocinética y espectro de actividad entre estos compuestos químicos se ha logrado mediante modificaciones en el C5 del anillo bencénico. Los probenzimidazoles, como el febantel, el tiofanato y el netobimin, son promedicamentos inactivos que, por acción enzimática, se convierten en benzimidazoles etil o etil carbamatos una vez que son absorbidos por el hospedero (Lanusse y Prichard, 1993).

**Los benzimidazoles son los antihelmínticos más usados para el control de los parásitos gastrointestinales. Los primeros estudios sobre las acciones de estos compuestos mostraron alteraciones ultraestructurales en las células de los nematodos y del tegumento de los céstodos, en particular, ocasionado redistribuciones en las vesículas citoplasmáticas y otros organelos.**

Como estos cambios coincidían con la desaparición de microtúbulos citoplasmáticos, se creyó que los benzimidazoles actuaban inhibiendo el transporte de vesículas secretoras mediadas por los microtúbulos en los tejidos de absorción con liberación de enzimas digestivas, responsables de los daños titulares que se observaban. Estas suposiciones fueron posteriormente confirmadas, al observarse que el efecto letal del fenbendazol en *Haemonchus contortus* estaba asociado a la inhibición del trans-

porte de vesículas secretoras intestinales, seguido de la dispersión de vesículas citoplasmáticas en el intestino.

Hoy es claro que la base bioquímica de la acción de los benzimidazoles es su habilidad para unirse a una serie de subunidades de proteína, denominada tubulina, ocasionando alteraciones en la estructura y función de los microtúbulos (Jackson, 1993; McKellar y Jackson, 2004; Sargison, 2012). Los microtúbulos son estructuras intracelulares muy dinámicas, con las siguientes funciones vitales en las células: movimiento de los cromosomas durante la división celular, absorción de nutrientes, motilidad y soporte estructural de la célula, movimiento de partículas intracelulares, transporte de nutrientes, excreción de desechos metabólicos y comunicación intercelular. Estructuralmente, los microtúbulos están formados por dos subunidades de tubulina,  $\alpha$  y  $\beta$ .

El agente antimicótico colchicina se une a la tubulina antes de la polimerización, y la inhibición para la formación de microtúbulos radica en la unión-adición de colchicina a la tubulina al final de la formación del microtúbulo, perdiendo esta subunidad la habilidad de aceptar otras moléculas de tubulina para el posterior crecimiento del microtúbulo. Resultados obtenidos con espectroscopia fluorescente indican que el sitio de unión de la colchicina es el monómero  $\beta$ -tubulina, mientras que otros análisis espectroscópicos

revelan que la inhibición de la polimerización se debe a un desdoblamiento local, inducido por el medicamento, de una pequeña región en el monómero  $\beta$ -tubulina.

Un mecanismo similar es el responsable de la inhibición de la polimerización de la tubulina, debido a que el sitio de unión de los benzimidazoles está localizado en la  $\beta$ -tubulina. Estas estructuras están en un estado de dinámica continua, en la que la construcción y la destrucción de estas subunidades solubles están balanceadas. Entonces, la interacción antihelmíntico-tubulina da como resultado un cambio de este estado continuo, con pérdida neta de microtúbulos y acumulación de tubulina libre. Como los microtúbulos juegan un papel crucial en muchos procesos celulares, la destrucción inducida por el medicamento puede conducir a la muerte del parásito. Si bien la alta toxicidad de los antihelmínticos benzimidazoles no está del todo clara, parece que se debe a la interacción fuerte e irreversible del medicamento con los parásitos, lo que no ocurre en las tubulinas de mamíferos.

Cuando los compuestos benzimidazoles se fijan al monómero de la subunidad  $\beta$  de la tubulina de nematodos y cestodos, se modifica el patrón de polimerización necesaria para la formación de los microtúbulos, es decir, se impide la unión de las subunidades de proteína  $\alpha$  y  $\beta$  de la tubulina, ocasionando una alteración

del equilibrio microtúbulo/tubulina y, por lo tanto, desencadenando su despolimerización, con lo cual se altera la función y la estructura de estos órganos de las células intestinales de los nematodos.

Luego de la administración de un benzimidazol, este compuesto llega al sitio donde el parásito objeto de control se localice, en concentraciones que dependen del tejido donde el parásito esté ubicado. Allí, el medicamento debe penetrar al interior del parásito y reconocer los receptores para ejercer su efecto nematocida, cuya magnitud dependerá de: la afinidad del benzimidazol por el receptor, la actividad del fármaco y el número de receptores. Al respecto, se ha demostrado que los parásitos resistentes a los benzimidazoles poseen un número mayor de una isoforma de la  $\beta$ -tubulina, con menor afinidad por estas moléculas. Así mismo, se ha observado que la llegada de los benzimidazoles y sus metabolitos activos al interior de los parásitos depende de factores como: el tipo de parásito, la ubicación y el hábito del mismo y las características de las moléculas empleadas.

Un factor importante relacionado con la eficacia de estos compuestos es que la unión del benzimidazol con los receptores no produce efectos inmediatos, sino que éstos aparecen luego de cierto tiempo de exposición; por esto, cuando su administración es mantenida, el grado de eficacia se incrementa.



La eficacia de los benzimidazoles en los rumiantes se incrementa cuando éstos son administrados directamente en el rumen, el cual actúa como reservorio del medicamento, permite concentraciones sostenidas del mismo y disminuye el paso de la fracción no absorbida por el tracto

gastrointestinal. Por el contrario, la eficacia de los benzimidazoles disminuye cuando se deposita directamente en el abomaso, a través del surco esofágico, ya que se acorta el tiempo de duración del medicamento y se incrementa la excreción en las heces.

### 4.1.3 Salicilanilidas

En el grupo de las salicilanilidas se encuentra el closantel, el único compuesto de amplio espectro. Es un ácido débil de alto peso molecular, lipofílico y, por tener bastante afinidad por las proteínas plasmáticas, es un compuesto con biodisponibilidad media. La eliminación del closantel es prolongada porque tarda hasta 15 días en depurarse y eliminarse, especialmente en ovinos. La biodisponibilidad de este medicamento depende de la vía de administración: si se hace por vía oral, la absorción

es baja, y lo contrario ocurre cuando se suministra parenteralmente. Actúa contra *Haemonchus contortus*, *Fasciola hepatica*, *Oestrus ovis* y algunos artrópodos; su eficacia contra *H. contortus* se debe a su afinidad por las proteínas plasmáticas, superior a 99%. La principal vía metabólica del closantel es una monodeiodinación reductiva hepática que forma dos isómeros monoiodoclosantel, únicos metabolitos recuperados en las heces de los animales tratados (Lanusse y Prichard, 1993).



### 4.1.4 Lactonas macrocíclicas

Al inicio del año 1980 salió al mercado una nueva clase de antihelmínticos de amplio espectro: las lactonas macrocíclicas (LM), las cuales, por ser efectivas contra cepas de parásitos resistentes a los antihelmínticos de los otros grupos, por su fuerte actividad de amplio espectro, su perfil de seguridad y la facilidad de administración, se han convertido en la base de la quimioterapia antiparasitaria, razón por la cual han dominado el mercado de la terapia antihelmíntica desde entonces. Sin embargo, a los tres años de su aparición en el mercado, se conocieron los primeros reportes de resistencia parasitaria a estos compuestos químicos, problema que se ha venido extendiendo en el mundo. Por lo anterior y por la inexistencia de nuevos antihelmínticos para el control de los nematodos gastrointestinales en rumiantes, se impone la necesidad de mejorar la quimioterapia basada en el uso de las LM existentes.

Las avermectinas y las milbemicinas son fármacos estrechamente relacionados, que pertenecen al grupo de las lactonas macrocíclicas. Son medicamentos de amplio espectro y elevada potencia que se usan para el control de parásitos internos y externos (nematodos y artrópodos), razón por la cual se les denomina endectocidas. Las avermectinas y en menor medida las milbemicinas revolucionaron en las últimas tres décadas el control de los parásitos en los animales. Las avermectinas son moléculas naturales y semisintéticas

derivadas de los micelios del *Streptomyces avermectilis*, cuya fermentación produce cuatro pares homólogos de compuestos relacionados: avermectina A1, A2, B1 y B2, que contienen proporciones diversas de estos pares homólogos; así, la abamectina (avermectina B1) contiene 80% de avermectina B1a y 20% de avermectina B1b.

Las membranas de las células musculares somáticas, faríngeas, uterinas y sus neuronas asociadas de nematodos y artrópodos contienen canales iónicos selectivos al cloro. Estos canales están constituidos por cinco subunidades proteicas, de las cuales, tres subunidades  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\delta$  forman combinaciones entre sí para formar un pentámero, siendo el glutamato (Glu) el ligando natural en los canales iónicos, que vienen a ser los receptores conocidos como GluCl. Las avermectinas y las milbemicinas actúan como agonistas de elevada afinidad sobre la subunidad  $\alpha$  de estos canales, de tal manera que, cuando los nematodos y artrópodos son expuestos a la acción de estos compuestos químicos, la motilidad, la fecundación y la capacidad de alimentación de estos parásitos se afecta.

Estos compuestos químicos comparten el mismo mecanismo de acción, no obstante las variaciones en las propiedades terapéuticas de estas moléculas, como resultado de la forma farmacéutica y de las bondades propias de cada molécula. Si bien



es probable que estos compuestos tengan más de un modo de acción, el mecanismo central es el de modular la actividad en los canales del ion cloro en las células nerviosas de los nematodos y en las células nerviosas y musculares de los artrópodos. Lo normal es que el glutamato se enlace en el receptor pos sináptico, provocando una apertura de los canales de cloro (Cl<sup>-</sup>) (Lanusse y Prichard, 1993; McKellar y Jackson, 2004).

Cuando estos fármacos se unen de manera selectiva e irreversible a los receptores, bloquean el glutamato y hacen que permanezcan abiertos los canales de cloro por acción del glutamato. Como resultado los iones de cloro siguen fluyendo al interior de la célula nerviosa, lo que origina una hiperpolarización de la membrana de la célula muscular y/o neuronal, que trae como consecuencia el bloqueo de la neurotransmisión, produciendo una parálisis flácida del parásito y la inhibición de la ingestión de alimento por el bloqueo

de la bomba faríngea. Esto le impide mantenerse en el sitio natural donde se localiza y, entonces, el parásito es eliminado.

En mamíferos, las avermectinas han mostrado tener actividad con el complejo receptor GABA1/canal cloro, estimulando la liberación presináptica de GABA y potenciando su unión a su receptor, lo que produce una prolongada hiperpolarización de las neuronas. Las avermectinas también han mostrado actividad sobre el complejo receptor glicina/canal cloro. Estos complejos están restringidos al sistema nervioso central (SNC) en los mamíferos, por lo que, dadas las bajas concentraciones de avermectinas que se alcanzan en el SNC, hacen que estas moléculas sean extremadamente seguras en mamíferos (Lanusse y Prichard, 1993; Yates *et al.*, 2003; James *et al.*, 2009; Sargison, 2012).

La **tabla 15** muestra los sitios blanco más comunes de los antihelmínticos que se usan.

**Tabla 15.** Sitios de unión de los antihelmínticos

| Canales iónicos                            | Microtúbulos                                                    | Bioenergéticos                      | Desconocido    |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------|
| Tetrahidropirimidinas (pirantel, morantel) | Benzimidazoles (tiabendazol, mebendazol, albendazol, netobimín) | Salicilanilidas (closantel)         | Praziquantel   |
| Imidazotiazoles (levamisol)                |                                                                 | Sulfonamidas clorinadas (clorsulon) | Triclabendazol |
| Lactonas macrocíclicas (ivermectina)       |                                                                 |                                     |                |
| Piperazina                                 |                                                                 |                                     |                |

Fuente: Köhler, 2001.

Así mismo, se ha demostrado el papel que tienen los receptores GluCl en el desarrollo de la resistencia. La **figura 20** presenta el esquema del modo de acción de los endectocidas.

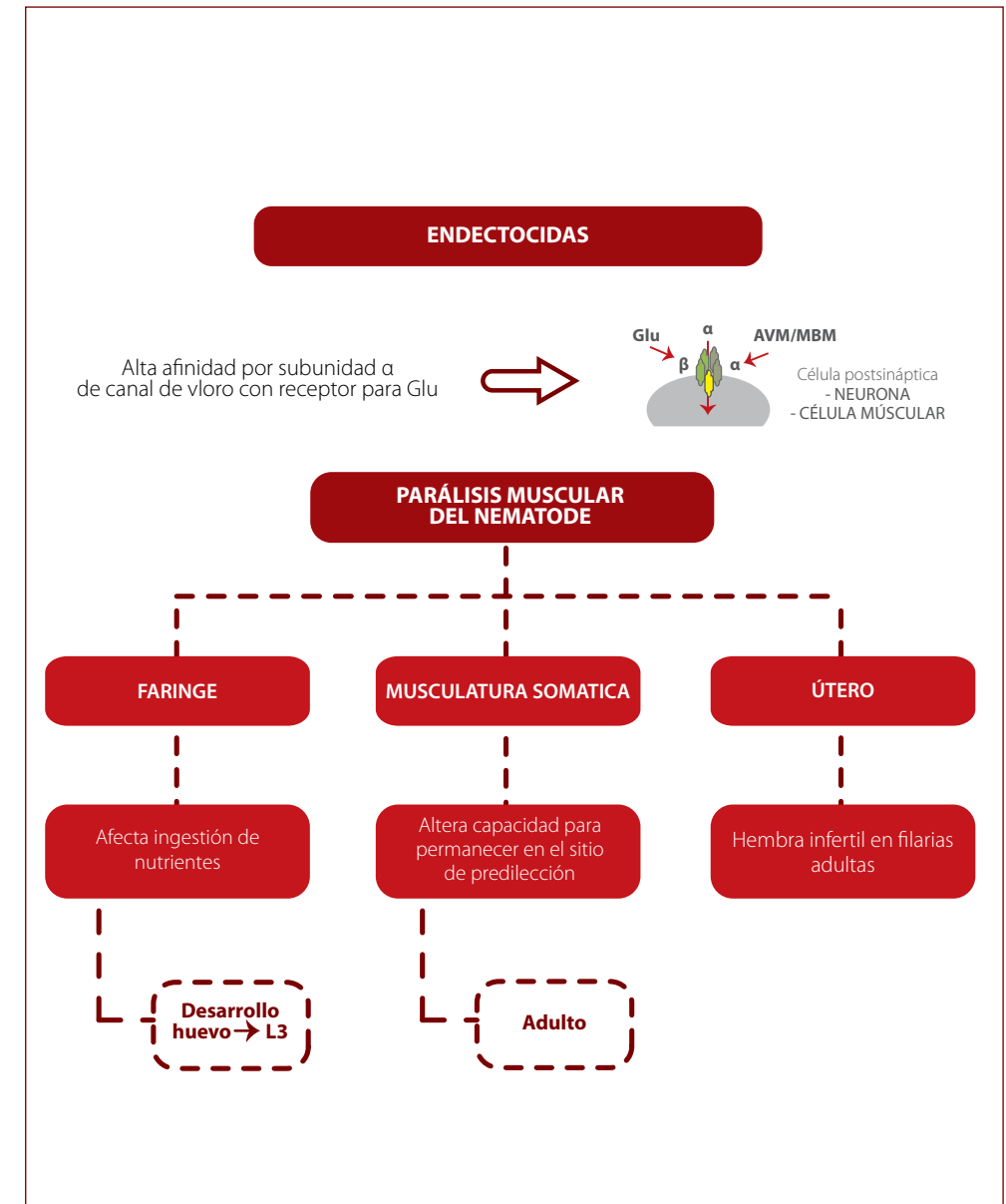


**Figura 20.** Esquema del mecanismo de acción para los fármacos endectocidas en nematodos  
Fuente: Mottier y Lanusse, 2002.



## 4.2 IMPORTANCIA DE LA PROLONGACIÓN DE LA VIDA ÚTIL DE LOS ANTIHELMÍNTICOS



gar la vida útil de éstos para evitar su agotamiento, máxime si se tiene en cuenta el lento, costoso y escaso desarrollo de nuevas moléculas químicas antiparasitarias.

Para ello se recomiendan acciones tendientes a: 1) desarrollar investigaciones farmacológicas cuyos resultados contribuyan a que se logre prolongar el tiempo de exposición de los parásitos a los medicamento en sus sitios de localización en el animal, en atención a que la concentración del medicamento en el parásito es una determinante en la eficacia de los antihelmínticos, b) uso combinado de antihelmínticos como estrategias para retardar el desarrollo de la resistencia antihelmíntica y c) uso prudente y óptimo de los antihelmínticos.

El desarrollo de numerosas investigaciones encaminadas a dilucidar los diferentes factores involucrados en el desarrollo de la resistencia antihelmíntica ha demostrado que el uso incorrecto e indiscriminado de estos compuestos, junto con el desconocimiento de las propiedades farmacológicas de los mismos, es una de las principales causas para el surgimiento de este problema, el cual, si bien es cierto, se proponen integrar diferentes estrategias químicas y no químicas para su control, no es menos importante tener en cuenta la necesidad que hay de desarrollar y aplicar estrategias que tengan como objetivo prolongar la eficacia antihelmíntica, es decir, prolon-

En relación con el incremento del tiempo de exposición, y particularmente en el caso de las LM, se sabe que la absorción, distribución y eliminación de estos medicamentos en el animal y el parásito están bajo el control de una proteína transportadora de membrana celular conocida como glicoproteína P (gp-P), es decir, la eficacia de las LM está muy relacionada con la actividad de esta proteína de transporte, pues por su localización en las principales barreras epiteliales, ellas protegen al organismo contra estos químicos (Lespine *et al.*, 2008;

### Control sostenible de los nematodos gastrointestinales en rumiantes

Lifschitz *et al.*, 2010). La **tabla 16** presenta los transportadores ABC (del inglés TP-binding cassette transporters, ABC transporters) a los cuales pertenecen las glicoproteínas P asociadas a los mecanismos de resistencia.

Gracias a la actividad de estas proteínas, especialmente de la gp-P, los medicamentos son expulsados fuera de la

célula. Este tipo de quimiorresistencia celular se conoce como proteína asociada a resistencia a múltiples drogas (multidrug resistance associated protein, MRP) o resistencia a múltiples drogas (multidrug resistance, MDR). Las proteínas de resistencia a múltiples medicamentos disminuyen la acumulación intracelular de las LM y alteran la distribución intracelular del fármaco, pues actúan como bombas de expulsión.

**Tabla 16.** Transportadores ABC asociados a mecanismos de resistencia en helmintos

| Parásito                    | Subfamilia ABC                   | Gen o EST                                              | Homólogo                   | Resistencia                   | Referencias          |
|-----------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------|----------------------|
| <i>Fasciola hepatica</i>    | P-glicoproteína MRP <sup>a</sup> | Fhmdr1 <sup>b</sup><br>FhMRP <sup>c</sup>              | SMDR2<br>MRP1 <sup>d</sup> | ND<br>ND                      | (32)<br>(63)<br>(64) |
| <i>Schistosoma mansoni</i>  | P-glicoproteína MRP              | SMDR1<br>SMDR2<br>SMRP                                 | Cehaf-6<br>RnMDR1A         | ND<br>No                      | (30)                 |
| <i>Onchocerca volvulus</i>  | P-glicoproteína MRP              | ABC-1<br>ABC-3<br>MDR-1<br>PGP-1<br>?                  |                            | ND<br>ND<br>ND<br>Ivermectina | (35)<br>(65)         |
| <i>Haemonchus contortus</i> | P-glicoproteína MRP              | PGPA<br>HCC06778 <sup>b</sup><br>HCC04267,<br>HCC06887 | CeMRP1<br>CeMRP5<br>CeMRP5 | Ivermectina                   | (65)                 |

<sup>a</sup> MRP: proteínas asociadas a resistencia múltiple

<sup>b</sup> Secuencia no completa

<sup>c</sup> Predicción, secuencia no identificada aún

<sup>d</sup> Predicción western blot

<sup>e</sup> ND: no determinada

Fuente: James *et al.*, 2009.



Se postula que esta proteína transportadora actúa como un aspirador hidrofóbico, mediante el cual el medicamento es bombeado hacia afuera tan pronto es detectado en la membrana, o también disminuyendo la entrada del fármaco a la célula, mecanismos que influyen en la absorción, distribución y eliminación de las lactonas macrocíclicas en el cuerpo del animal, en virtud de lo cual se afectan la biodisponibilidad y eficacia de estos fármacos.

En la **figura 21** de Lespine *et al.* (2008) se muestra que la eficacia antihelmíntica de las lactonas macrocíclicas depende no sólo de la dosis administrada al hospedero sino también de la concentración final del medicamento en el parásito. La habilidad del medicamento para alcanzar

concentraciones sostenidas en los tejidos del hospedero, donde viven los parásitos, está estrechamente relacionada con su comportamiento farmacocinético. Las gp-P están involucradas en tres etapas: absorción, distribución y eliminación, como se muestra en la figura: localizadas en el lado apical de los enterocitos, limitan la absorción intestinal de la ivermectina (1) y favorecen su eliminación a través de la secreción intestinal (2); localizadas en la barrera hematoencefálica, restringen la acumulación de las lactonas macrocíclicas en el sistema nervioso central (SNC) y protegen la neurotoxicidad (3); localizadas en el sitio de expulsión inducen a incrementar la salida, mecanismo que ha sido propuesto como la base para el desarrollo de la resistencia en el parásito (4).

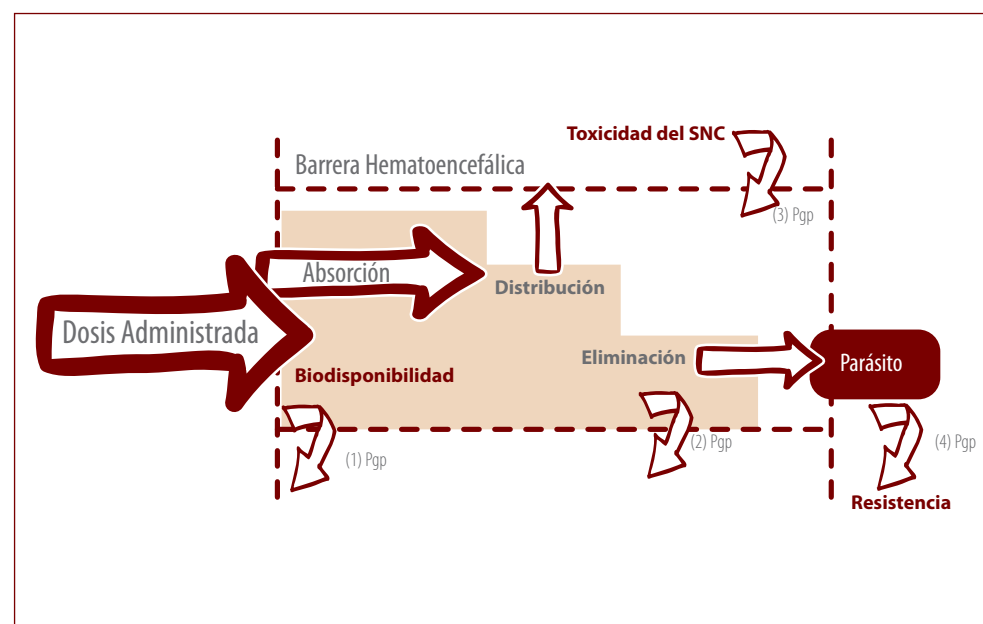


**Figura 21.** Papel de las glicoproteínas P (gp-P) en la disponibilidad de las lactonas macrocíclicas en el hospedero y el parásito  
Fuente: Lespine *et al.*, 2008.

Las gp-P son responsable de la eliminación de las LM de la excreción biliar vía fecal intestinal. La afinidad de los fármacos del grupo de las LM por las proteínas resistentes a múltiples drogas es diferente, lo que puede sugerir diferencias farmacocinéticas entre ellos. Por ejemplo, en bovinos se han evidenciado diferencias farmacocinéticas entre la eprimectina, ivermectina y moxidectina, lo cual podría atribuirse a las diferencias en la afinidad de las LM por las gp-P.

Éstas y otras proteínas transportadoras asociadas a la resistencia a múltiples medicamentos (multidrug resistance, MDR) son las que se describen como MRP1, MRP2 y MRP3 (Lespine *et al.*, 2008), aunque se han descubierto otros mecanismos de resistencia celular como las alteraciones enzimáticas (**tabla 17**) (alteraciones de las topoisomerasas o mecanismo de detoxificantes conjugados a glutatión (GSH) (James *et al.*, 2009).

**Tabla 17.** Enzimas antioxidantes asociadas a resistencia a medicamentos en parásitos

| Parásito                      | Gen                           | Respuesta    | Resistencia          | Ref. |
|-------------------------------|-------------------------------|--------------|----------------------|------|
| <b>Protozoarios</b>           |                               |              |                      |      |
| <i>Plasmodium</i> spp.        | Glutation                     | Incrementada | Cloroquina           | (68) |
|                               | Glutation S-transferasa       | Incrementada | Cloroquina           | (67) |
|                               | Y-glutamyl cisteína sintetasa | Incrementada | Cloroquina           | (68) |
| <i>Hentoameba Histolytica</i> | Superoxido dismutasa          | Incrementada | Metronidazol         | (69) |
|                               | Peroxidoxin                   | Incrementada | Metronidazol         | (70) |
| <i>Trichomonus vaginalis</i>  | Superoxido dismutasa          | Incrementada | Metronidazol         | (71) |
| <i>Leishmania</i> spp.        | Tripanotione                  | Incrementada | Arseniato antimonial | (72) |
|                               | Triparedoxin peroxidasa       | Incrementada | Arseniato antimonial | (73) |
| <i>Trypanosma</i> spp.        | Superoxido dismutasa          | Incrementada | Bencimidazol         | (74) |
| <b>Metazoarios</b>            |                               |              |                      |      |
| <i>Haemonchus contortus</i>   | Glutation S-transferasa       | Incrementada | Cambendazol          | (41) |
|                               | Thioredoxin                   | Incrementada | Ivermectina          | (45) |
| <i>Fasciola hepatica</i>      | Glutation S-transferasa       | Incrementada | Rafoxanide/closantel | (75) |

Fuente: James *et al.*, 2009.



Debido a que las gp-P se han identificado también en los parásitos helmintos, se cree que estas proteínas de transporte pueden cumplir el mismo rol en los nematodos; por ejemplo, una cepa resistente de *Haemonchus contortus* a la ivermectina mostró más niveles de expresión de gp-P que una cepa del mismo parásito no resistente. Aún este tema no está claramente dilucidado. Debido entonces a que la salida de las LM es mediada por gp-P, se propone como uno de los mecanismos de resistencia de diferentes helmintos a las LM (Lespine *et al.*, 2008).

Con el fin de superar los bajos niveles de eficacia que se presentan con las LM, se impone el desarrollo de estrategias que permitan incrementar las concentraciones de estos fármacos en el animal y en el parásito. Esto ha abierto un nuevo campo de investigación que es cada día mayor, con el fin de identificar agentes inhibidores de las MDR o de su actividad.

En esta dirección investigaciones recientes han logrado identificar algunos agentes que interfieren con la actividad de la gp-P (agentes moduladores), tales como el verapamil, quercetin, derivados del imidazol y la loperamida, los cuales cuando han sido coadministrados con la ivermectina y la moxidectina se han observado incrementos en la bio-

disponibilidad de estos fármacos. Resultados similares se han observado cuando se ha administrado ketoconazol en perros e itraconazol en ovejas en combinación con la ivermectina (Lespine *et al.*, 2008 (tabla 18)).

Otros mecanismos se están explorando para incrementar las concentraciones de las LM, tales como el uso de inhibidores de MDR en los parásitos diana; esto se evidencia cuando las células se exponen a estos inhibidores de gp-P lo cual conduce al incremento de especies reactivas de oxígeno (radicales libres) debido a la necesidad de sintetizar altas cantidades de ATP, que conduciría a la muerte celular por apoptosis. Más investigación se requerirá hasta poder identificar inhibidores selectivos de las células del parásito que no afecten las células del animal.



## Control sostenible de los nematodos gastrointestinales en rumiantes

**Tabla 18.** Influencia de los moduladores de resistencia a múltiples medicamentos sobre la disposición de las lactonas macrocíclicas *in vivo* e *in vitro*

| Moduladores  | Rutas de administración de lactonas macrocíclicas | Modelo o especie animal | Incremento de AUC <sup>a</sup> |
|--------------|---------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------|
| Ketoconazole | SC Ivm <sup>b</sup>                               | Perro                   | 2,0                            |
|              | Mox <sup>c</sup>                                  | Rata hepatocitos        | 2,2                            |
| Fumagilin    | Mox                                               | Rata hepatocitos        | 1,4                            |
| Itraconazole | Intrarruminal Ivm                                 | Oveja                   | 3,8                            |
|              | SC <sup>d</sup> Ivm                               | Rata                    | 2,0                            |
| Verapamilo   | PO <sup>e</sup> Ivm                               | Rata                    | 1,4                            |
|              | Oral Ivm                                          | Oveja                   | 1,6                            |
|              | Oral Mox                                          | Oveja                   | -1,5                           |
|              | Mox                                               | Rata hepatocitos        | 1,3                            |
| Valspodar    |                                                   | Rata                    | 2,0                            |
| Quercetin    | SC Ivm                                            | Oveja                   | 1,8                            |
|              | Mox                                               | Rata hepatocitos        | 1,8                            |
| Loperamida   | SC Ivm                                            | Rata                    | 1,7                            |
|              | SC Mox                                            | Bovino                  | 0,4                            |

<sup>a</sup> Área bajo la curva de concentración en el tiempo, <sup>b</sup> Ivermectina, <sup>c</sup> Moxidectina, <sup>d</sup> Subcutáneo, <sup>e</sup> tópica (*pour-on*)  
Fuente: Lespine *et al.*, 2009.

De otro lado, se han desarrollado experimentos en campo en los cuales se ha observado una mayor eficacia de las LM en bovinos y ovinos luego de la administración oral de estos fármacos, lo cual podría estar explicado por el incremento en el tiempo de exposición de los nematodos abomasales que se obtiene mediante esta vía de administración, comparada con la administración parenteral. Se han obtenido otras evidencias que soportan los resultados anteriores, en el escenario de determinar *in vivo* las concentraciones de las LM (Lloberas *et al.*, 2012). Por ejemplo, mayores niveles de eficacia de estos antipa-

rasitarios se han observado en ovejas después de tratamientos orales contra cepas de nematodos resistentes a la ivermectina, que cuando se compararon con los resultados luego de tratamientos vía subcutánea (Lanusse *et al.*, 2013). Estos hallazgos corroboran la importancia de tener en cuenta las vías de administración de antihelmínticos como las LM, pues en virtud de que la difusión de las moléculas antihelmínticas en los nematodos gastrointestinales ocurre por vía transcuticular, se incrementa la eficacia antihelmíntica de las LM (tabla 19).



En relación con el uso combinado de fármacos con diferentes mecanismos de acción para retardar el desarrollo de la resistencia, es cada vez mayor el consenso existentes entre los parasitólogos para usar este tipo de estrategias, lo cual se fundamenta en el hecho de consi-

derar que los parásitos individuales tiene un bajo grado de resistencia a las formulaciones múltiples combinadas que tienen mecanismos de acción diferentes. Caso contrario ocurre cuando se emplea un solo antihelmíntico (Bartram *et al.*, 2012; Gearay *et al.*, 2012).

**Tabla 19.** Evaluación farmacocinética de las interacciones fármaco-fármaco que ocurren después de la administración de albendazol (ABZ), ivermectina (IVM), levamisol (LVZ) y triclabendazol (TCBZ), administrados solos o en preparaciones combinadas a ovejas. Comparación del impacto de diferentes rutas de administración sobre la exposición sistémica

| Combinación antihelmíntica | Molécula ensayada | Ruta de administración | Exposición sistémica expresada como AUC ( $\mu\text{g ng h d mL}$ ) |                                                         | Interacción farmacocinética fármaco-fármaco      |
|----------------------------|-------------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
|                            |                   |                        | Tratamiento un medicamento                                          | Tratamiento combinado                                   |                                                  |
| ABZ + IVM                  | ABZ<br>IVM        | IV<br>IV               | 30,2 $\pm$ 5,31<br>112,3 $\pm$ 37,4                                 | 33,9 $\pm$ 6,65<br>210,3 $\pm$ 80,6*                    | No interacción<br>Interacción +                  |
| ABZ + IVM                  | ABZ<br>IVM        | IR<br>SC               | 19,8 $\pm$ 2,55<br>131,1 $\pm$ 70,5                                 | 28,2 $\pm$ 3,72*<br>139,7 $\pm$ 28,6                    | Interacción +<br>No interacción                  |
| LEV + ABZ + IVM            | LEV<br>ABZ<br>IVM | Oral<br>Oral<br>Oral   | 8,63 $\pm$ 5,22<br>30,7 $\pm$ 9,01<br>30,9 $\pm$ 11,6               | 10,5 $\pm$ 5,73<br>19,4 $\pm$ 7,90*<br>51,6 $\pm$ 16,2* | No interacción<br>Interacción -<br>Interacción + |
| TCBZ + IVM                 | TCBZ<br>IVM       | IV<br>IV               | 297 $\pm$ 74,3<br>14,4 $\pm$ 5,83                                   | 319 $\pm$ 70,2<br>48,5 $\pm$ 46,6*                      | No interacción<br>Interacción +                  |
| TCBZ + IVM                 | TCBZ<br>IVM       | IR<br>SC               | 654 $\pm$ 141<br>Indeterminado                                      | 651 $\pm$ 123<br>Indeterminado                          | No interacción<br>-                              |

IV: intravenoso; IR: intrarruminal; SC: subcutáneo. AUC: área bajo la concentración plasmática vs. curva tiempo.

\* Las diferencias entre los tratamientos combinados y con un medicamento son estadísticamente significativos ( $P < 0,05$ ). Los valores AUC de ABZ y TCBZ se refieren a sus metabolitos sulfóxidos, sulfóxido de ABZ y sulfóxido de TCBZ, respectivamente.

Fuente: Lanusse *et al.*, 2013.

## 4.3 EL DESARROLLO DE NUEVOS ANTIHELMÍNTICOS

Se ha estimado que el descubrimiento de una nueva molécula antiparasitaria requiere inversiones cercanas a 20 millones de dólares y 20 años de investigación para entrar al mercado veterinario. De otro lado, existen enormes diferencias entre las ganancias de la industria farmacéutica veterinaria y de la humana, siendo exageradamente mayores éstas y, además, ostensiblemente menor el mercado veterinario, comparado con el humano.

**Las razones anteriores ponen en evidencia las dificultades que tiene que enfrentar la industria farmacéutica veterinaria para producir nuevos antiparasitarios y la necesidad que hay de preservar esta herramienta fundamental y, probablemente, irremplazable para el control de los parásitos de rumiantes.**

Si bien hubo un progreso continuo en los nuevos modos de acción de los antihelmínticos durante varias décadas, lo que compensaba el desarrollo paralelo de la resistencia, es importante tener en cuenta que, desde los inicios de 1980, época en que salió al mercado la ivermectina, son escasos los nuevos antihelmínticos que se han desarrollado con nuevos mecanismos de acción para hacerle frente al problema de la resistencia antihelmíntica.

Es probable que estas dudas lleven

a focalizar los esfuerzos de investigación en la búsqueda de nuevas y mejores formas de uso de los compuestos antihelmínticos que las actuales, dirigidas hacia un manejo más sostenible, que permita preservar su eficacia tanto como sea posible en las muchas especies de nematodos gastrointestinales.

Actualmente, la actividad científica ha conducido a descubrir unos pocos prometedores candidatos: los ciclooctadepsipéptidos y la paraherquamida, que parece que serán realidad en los años venideros (Lanusse *et al.*, 2013). Sin embargo, no existen razones para creer que los próximos medicamentos no corran la misma suerte que sus predecesores: la pérdida de su eficacia por el desarrollo de la resistencia, lo cual refuerza los requerimientos de estrategias adicionales para que se evite o se posponga su surgimiento en las poblaciones de nematodos gastrointestinales.

Tres nuevos antihelmínticos se han desarrollado recientemente: emodepsida, monepantel y derquantel.

La emodepsida pertenece a los ciclooctadepsipéptidos, es un compuesto semisintético derivado de la fermentación del hongo *Mycelia sterilia*, y fue patentado en el año. El monepantel es un compuesto sintético que pertenece a los derivados del amino acetónitril (AAD) y su principal



característica, descrita por primera vez en el 2008, es el enantiómero específico. Por su parte, el derquantel (2-deoxi-paraherquamida) pertenece a la clase +, y es un compuesto semi-sintético derivado de la paraherquamida, que es un producto de fermentación del *Penicillium simplicissimum* mediante reducción química. Estos tres nuevos antihelmínticos tienen en común sus efectos en la transmisión neuromuscular de los parásitos, debido a que tienen un mecanismo de acción diferente a los antihelmínticos clásicos, lo cual los hace importantes para el control de la resistencia a los antihelmínticos (Epe y Kaminsky, 2013).

La emodepsida bloquea las sinapsis neuromusculares de la musculatura corporal del gusano acoplándose

a receptores presinápticos del tipo de las latrofilinas. Se trata de un mecanismo de acción nuevo, y este compuesto no tiene resistencia cruzada con otros antihelmínticos. Por su parte, el monepantel actúa como un modulador alostérico de los receptores específicos de la acetilcolina en los nematodos; cuando el monepantel se une a los receptores éstos son forzados a abrirse y no pueden cerrarse, dando como resultado una salida constante e incontrolada de iones y finalmente una despolarización de las células musculares que conducen a la parálisis del nematodo. De otro lado, el derquantel actúa bloqueando la acción de la acetilcolina, con lo cual se produce parálisis faríngea y expulsión del nematodo (Epe y Kaminsky, 2013).



#### 4.4 ASPECTOS A TENER EN CUENTA AL USAR ANTIHELMÍNTICOS

El efecto antiparasitario de estos compuestos es muchas veces limitado por la eficacia intrínseca de los compuestos, sus propiedades farmacocinéticas, las características de los animales y de los parásitos y por la presencia de resistencia en los parásitos a estos principios activos. Los siguientes factores, relacionados con el hospedero y el parásito, deben tenerse en cuenta al emplear antihelmínticos:

- **Especie y raza:** son dos factores importantes a tener en cuenta en el momento de seleccionar un antiparasitario, pues en algunas razas de animales, particularmente en caninos, están contraindicados algunos medicamentos. Lo mismo ocurre con las especies, ya que algunas requieren ajustes apropiados de las dosis de los medicamentos.
- **Edad de los animales:** este factor se relaciona más con la madurez del sistema enzimático de los animales.
- **Carga parasitaria del hospedero:** se debe tener cuidado especial cuando los animales tengan cargas parasitarias altas y estén debilitados, ya que la muerte simultánea de altas cantidades de endoparásitos puede conllevar consecuencias desagradables en el animal, como obstrucciones en la luz intestinal o en los vasos sanguíneos.

- **Peso:** es un factor de importancia porque constituye la base para la dosificación adecuada de los fármacos, evitándose así las subdosificaciones que pueden contribuir a la selección de resistencia o sobredosificaciones que pueden conducir a toxicidad.
- **Estado fisiopatológico del animal:** debe tenerse en cuenta y se debe evitar, por ejemplo, el uso de medicamentos que pueden traer posibles consecuencias indeseables en la descendencia, como es el caso de los posibles efectos teratogénicos de algunos medicamentos.
- **Parásito:** sitio de localización en el cuerpo del hospedero, estado de hipobiosis y si ha desarrollado resistencia.





## 4.5 CARACTERÍSTICAS DESEABLES DE LOS ANTIHELMÍNTICOS

Un antihelmíntico deseable debe poseer las siguientes características:

- **Eficiencia:** el espectro de actividad debe ser amplio y que elimine un porcentaje alto de parásitos, atacando todas las fases de su ciclo vital. Generalmente se considera como eficiencia recomendada aquella que elimina 95% de los parásitos, y eficiencia baja cuando el porcentaje de eliminación de parásitos es inferior a 75%.
- **Ausencia de efectos colaterales:** la poca selectividad de algunos antiparasitarios hace que actúen sobre células del hospedero.
- Baja o nula toxicidad para el hospedero y el medio ambiente.
- Ausencia de residuos en los productos de origen animal.
- Varias vías de administración.
- Fácil administración.
- Índice terapéutico alto.
- Económico, o de bajo costo.

En general, el suministro de antihelmínticos debe hacerse buscando los siguientes objetivos: eliminar el agente o mantener las cargas parasitarias de los hospederos en niveles tolerables, prevenir la reinfección o reinfecciones de los animales y que no produzcan pérdidas económicas.

Los antihelmínticos tienen diferentes vías de administración:

- **Parenteral:** puede ser intramuscular (im) o subcutánea (sc).
- **Intrarruminal:** esta vía se usa sólo en bovinos, ya que en otras especies existe el riesgo del desarrollo de peritonitis.
- **Oral:** es empleada en la mayor parte de los animales domésticos.
- **Percutánea o transcutánea:** por esta vía se usan los fármacos que contienen un vehículo especial para facilitar la absorción del medicamento a través de la piel. Estos antiparasitarios permiten tratar un gran número de animales, por la facilidad de su administración.
- **Bolos:** son antiparasitarios en forma de comprimido protegido que permite la liberación lenta del fármaco en el rumen.



## 4.6 IMPACTO DE LOS ANTIHELMÍNTICOS EN LAS PASTURAS Y EL MEDIO AMBIENTE

En los sistemas de pastoreo, el suelo con estiércol de bovinos constituye un importante sustrato para el reciclaje de materiales orgánicos de origen animal, los cuales, junto con los insectos coprófagos y otros microorganismos, están ligados a los procesos de descomposición del estiércol. En virtud de esta fauna edáfica que coloniza la superficie y las capas superiores del suelo, en las cuales las condiciones climáticas influyen en la actividad de los insectos estercoleros, se forman ambientes ecológicamente ricos en recursos para la sucesión exitosa de la comunidad de insectos, como los insectos Coleoptera y Diptera, que utilizan este recurso para alimentarse de estados larvales en el estiércol. Cuando los escarabajos estercoleros utilizan el estiércol, excavan túneles que debilitan el bolo fecal, y en esas circunstancias esta mesofauna inocula microorganismos y esporas de hongos telúricos que llevan en su tegumento (Errouissi *et al.*, 2001; Wall y Beynon, 2012).

La actividad de los escarabajos es importante para la descomposición del estiércol después del primer mes; cuando se eliminan artificialmente dichos escarabajos durante el primer mes de la deposición, la tasa de descomposición del estiércol decae considerablemente. Cuando esta

situación se presenta se produce una alteración en el reciclaje de nutrientes entre el suelo y las pasturas, con consecuencias ambientales negativas, pues la demora en la remoción oportuna del estiércol de los pastos tiene consecuencias funcionales y económicas negativas importantes.

**Por el contrario, cuando la remoción del estiércol es rápida se facilita el retorno de nutrientes al suelo, particularmente nitrógeno, lo cual representa un valor ecológico y económico importante del ecosistema como proveedor de servicios a los insectos. Adicionalmente, se sabe, por ejemplo, que los insectos estercoleros constituyen un recurso esencial para los pájaros insectívoros, pequeños mamíferos y otra gama de predadores invertebrados (Wall y Beynon, 2012).**

Por lo anterior, a los pocos años de haber sido introducido el endectocida ivermectina en el mercado veterinario, surgieron numerosas inquietudes relacionados con las consecuencias ambientales que podrían ocasionar las lactonas macrocíclicas sobre la coprofauna colonizadora del estiércol de bovinos. Sin embargo, el probable impacto ambiental negativo que ocasionan estas moléculas antiparasitarias no había tenido importancia o fue opacado por parte de los pro-



ductores y la industria farmacéutica, en aras de incrementar el beneficio económico de los sistemas de producción animal mediante el control de parásitos, sobre la base del empleo de compuestos químicos. Es de aclarar que no todos los compuestos químicos veterinarios comparten el mismo nivel de riesgo para los ecosistemas de producción animal, ya que esto depende de la familia química a la que pertenezcan; por otro lado, los resultados de investigaciones sobre este tema no son del todo concordantes (Dimander *et al.*, 2003).

Aunque todavía se conoce muy poco, algunos estudios han revelado que los residuos tóxicos de ciertos antiparasitarios eliminados por los animales son tóxicos para insectos coprófagos, perturban el funcionamiento de algunos pastizales y prolongan el tiempo de descomposición del estiércol de vacas y caballos (Lumaret, 1986; Suárez *et al.*, 2003; Floate, 2006; Beynon, 2012). Estos indeseables efectos de dichos antiparasitarios se traducirán probablemente en pérdidas económicas para los productores debido a la inapropiada descomposición del estiércol derivada de pasturas sucias y no apetecibles para el ganado, al incremento de la población de insectos plagas y aumento de la transmisión de parásitos de estos animales (Wall y Beynon, 2012). Hasta ahora, los estudios han estado dirigidos a determinar los efectos de las lactonas macrocíclicas sobre la microfauna estercolera, sin que se conozcan resultados sobre algunos efectos

funcionales en el suelo, particularmente sobre la fertilidad, por ejemplo.

Los principales estudios sobre los efectos ecotóxicos de los antihelmínticos se han centrado en los endectocidas, particularmente en la ivermectina, pues a los pocos años de haberse usado se empezó a sospechar de los efectos ambientales de este antiparasitario, sospecha que posteriormente ha sido comprobada tanto en experimentos llevados a cabo en laboratorio como en el campo. Este problema se torna más preocupante dado el amplio espectro de este antiparasitario, en tanto sus efectos son también letales para organismos no blanco. Así, se informa que los principales efectos de la ivermectina sobre los insectos están asociados a la toxicidad y/o mortalidad de larvas o adultos, la interferencia de la reproducción o las alteraciones de la metamorfosis, y que la magnitud de los efectos depende de las concentraciones de los antiparasitarios en las heces que, a su vez, dependen también de las diferentes vías de administración (Dimander *et al.*, 2003; Floate, 2006; Beynon, 2012).

**Diversos estudios han demostrado que las larvas de algunos dípteros, en particular los Ciclorrafas, son bastante afectadas por la ivermectina hasta 30 días después de haber sido tratados los animales con ella, en dosis terapéutica y por vía subcutánea.**



Así mismo, ha ocurrido mortalidad total o muy alta de larvas de *Lucilia cuprina* durante los primeros 30 días posteriores al tratamiento de bovinos con ivermectina (Strong, 1996). En otros experimentos, realizados para observar el efecto sobre los escarabajos *Onthophagus* y *Aphodius* en estiércol de vacas y ovejas tratadas con organofosforados, benzimidazoles, levamisol e ivermectinas, se han demostrado efectos deletéreos de las ivermectinas sobre esa microfauna benéfica, mas no con el resto de compuestos usados en esas pruebas (Waller, 1993).

En relación con las modificaciones del tiempo de degradación del estiércol de animales tratados oralmente con ivermectina ha quedado sin degradar hasta cien días después del tratamiento, mientras que el de los animales no tratados sí se degradó y desapareció en ese mismo tiempo, lo que demuestra los efectos ecotóxicos que tiene la ivermectina sobre la ecología de las pasturas.

Se ha observado mayor intensidad de los olores en el estiércol de animales tratados con ivermectina que en el de los no tratados, haciendo que aquéllos sean más atractivos para la comunidad de insectos coprófagos, lo que incrementa el riesgo para estos insectos (Beynon, 2012). La razón del incremento de los olores obedece a la mayor liberación en los excrementos de algunos aminoácidos, como valina, alanina, lisina y prolina.

El efecto tóxico de las lactonas macrocíclicas, como la ivermectina, sobre la microfauna estercolera benéfica está relacionado con las vías de administración o formulaciones de estos antiparasitarios: inyecciones subcutáneas, oral (bolos de liberación sostenida) y tópica (*pour-on*). Estos endectocidas son metabolizados ligeramente en los animales tratados y excretados a través de las heces durante semanas o meses, y el modelo de excreción es afectado por la formulación y otros factores. Los residuos de ivermectina permanecen más tiempo en el estiércol cuando la aplicación es por vía oral mediante bolos de liberación sostenida, y pueden detectarse en el estiércol hasta 150 días después de la administración (Floate, 2006).

La descomposición de la ivermectina por el metabolismo, luego de la administración es lenta, de tal manera que entre 62% y 98% de la ivermectina en los animales se excreta en forma inalterada, lo que demuestra que



esta sustancia no se degrada rápidamente, permaneciendo en concentraciones consideradas peligrosas para la fauna estercolera durante mucho tiempo. Así, Suárez (2003) detectó en Argentina residuos de ivermectina de 13 µg/kg de boñiga 180 días después de la administración.

En relación con el efecto tóxico de otros antiparasitarios, se sabe que la fenotiacina, el cumafos, el ruelene, el diclorvos, la piperazina, algunos piretroides sintéticos (alfametrina, deltametrina y flumetrina) y la mayor parte de las lactonas macrocíclicas, como la abamectina, ivermectina, eprinomectina, doramectina y, en menor medida, la moxidectina, son las moléculas que se señalan como las más tóxicas para los insectos. Sobre otros medicamentos, como los benzimidazoles (tiabendazol, cambendazol, mebendazol, fenbendazol y oxfendazol) y el levamisol/morantel, no se conocen evidencias de toxicidad sobre los coleópteros coprófagos, de acuerdo con estudios realizados hasta ahora (Lumaret y Errouissi, 2002; Lumaret y Martínez, 2005).

Tampoco se conocen efectos tóxicos de las salicinanilidas, como la niclosamida y la raxofanida.

En relación con los efectos del diclorvos, usado como antihelmíntico en equinos, sus residuos ocasionan alta mortalidad en insectos coprófagos durante los diez primeros días posteriores al tratamiento. Los residuos contenidos en el estiércol de un solo caballo podrían matar hasta 20.000 escarabajos coprófagos durante ese período; así mismo, el tiempo de degradación y desaparición del estiércol de estos caballos es bastante mayor que el de los animales no tratados.

Este panorama pone en evidencia que los efectos indeseables de algunos medicamentos antiparasitarios veterinarios pueden disminuir componentes importantes del ecosistema, como los coleópteros, dípteros y anélidos, ocasionando desequilibrios en el sistema de las praderas y modificaciones en el ecosistema, en la medida en que afecta eslabones claves de la cadena de insectos degradadores (tabla 20).

#### Control sostenible de los nematodos gastrointestinales en rumiantes

**Tabla 20.** Duración (días) de los efectos letales, subletales y atrayentes de avermectinas y moxidectina sobre el estiércol de ovinos y bovinos

| Insecto/parámetro evaluado                     | Antihelmíntico usado | Vía de administración del antihelmíntico | Duración del efecto en estiércol de ovinos (días) | Duración del efecto en estiércol de bovinos (días) |
|------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Mortalidad larval de moscas                    | Avermectin B1        | Subcutánea                               | 4-8                                               | 28-56                                              |
| Asimetría fluctuante de moscas                 | Ivermectina          | Subcutánea                               | SD                                                | 28-77                                              |
| Emergencia de moscas                           | Moxidectina          | Subcutánea/oral                          | 1-3                                               | >10                                                |
| Mortalidad de moscas adultas                   | Ivermectina          | Subcutánea/oral                          | 1-5                                               | >20                                                |
| Desarrollo larval de moscas                    | Ivermectina          | Subcutánea                               | 1-7                                               | 1-32                                               |
| Mortalidad larval de moscas                    | Ivermectina          | Subcutánea/oral                          | 1-6                                               | 3-25                                               |
| Mortalidad de escarabajos estercoleros         | Ivermectina          | Subcutánea                               | 2-5                                               | 14-28                                              |
| Mortalidad de escarabajos estercoleros adultos | Ivermectina          | Subcutánea                               | 1-2                                               | 3-5                                                |
| Fecundidad de escarabajos estercoleros adultos | Ivermectina          | Subcutánea                               | 1-2                                               | 7-14                                               |
| Emergencia de escarabajos estercoleros         | Moxidectina          | Subcutánea                               | 1-2                                               | SD                                                 |
| Emergencia de escarabajos estercoleros         | Ivermectina          | Subcutánea                               | 1-6                                               | SD                                                 |
| Atracción al estiércol                         | Ivermectina          | Subcutánea/oral                          | 1                                                 | >25                                                |

SD: sin datos.

Fuente: Beynon, 2012.



## 4.7 CONCLUSIONES

El desarrollo de antihelmínticos, desde la introducción de las moléculas químicas de amplio espectro, produjo un profundo impacto en el control de los parásitos internos de rumiantes. No obstante esos importantes desarrollos, los parásitos de los rumiantes, así como las enfermedades ocasionadas por estos agentes, generan importantes pérdidas económicas en los sistemas de producción ganaderos.

Los antihelmínticos constituyen en la actualidad el principal método de control de los nematodos de rumiantes en el mundo, con una enorme importancia en la industria farmacéutica veterinaria, dado el enorme crecimiento que ha tenido el mercado de estos medicamentos desde la década de 1970.

Los antihelmínticos más comúnmente usados para el control de los parásitos pertenecen a tres grandes familias químicas: los benzimidazoles, los agentes nicotínicos y las lactonas

macrocíclicas, caracterizadas por tener distintos mecanismos de acción. De éstos, los mayores conocimientos provienen de los benzimidazoles, en tanto que se hacen esfuerzos por lograr mayor comprensión de las otras dos familias.

Es incierto el futuro de los actuales antiparasitarios, si se considera el uso indiscriminado e irracional que se hace de ellos. Esta situación condujo al surgimiento de la resistencia a estos compuestos en los nematodos gastrointestinales de los rumiantes en diferentes partes del mundo.

Si bien fueron ostensibles los logros obtenidos en el campo del desarrollo de medicamentos antihelmínticos entre las décadas de 1960 y 1980, no es claro el panorama para el desarrollo de nuevas moléculas y formas de liberación, por una parte, por los altos costos económicos que implica la investigación en este campo y, por otra, por el tiempo requerido.

## 5. ESTRATEGIAS BASADAS EN REFUGIO PARA EL CONTROL SOSTENIBLE DE NEMATODOS GASTROINTESTINALES EN RUMIANTES

El parasitismo gastrointestinal en rumiantes, ocasionado por nematodos gastrointestinales, es una parasitosis frecuente en los sistemas de producción ganadero, constituyéndose en una limitante para el desarrollo de la ganadería, debido a los efectos perjudiciales que estos endoparásitos ocasionan en los bovinos (Knox *et al.*, 2012). Las prácticas de control parasitario en fincas han tenido como base el uso de compuestos químicos muy eficientes para controlar estos nematodos parásitos. Sin embargo, el manejo inadecuado de los antiparasitarios, su uso frecuente, la elección incorrecta, su empleo en animales y épocas no apropiadas y la ausencia de parásitos en refugio han presionado a que las poblaciones parasitarias se tornen resistentes a los compuestos químicos que se emplean para controlarlos.

Las consecuencias negativas derivadas del uso incorrecto de los antiparasitarios han convertido este método de control en una práctica no sostenible en la ganadería, por lo que se requiere un cambio urgente de estos enfoques de control tradicional. Existe documentación internacional en la que se informa que la principal causa que origina el desarrollo de la resistencia parasitaria en fincas es que no se mantiene una buena proporción de la población de parásitos en refugio, debido a que los tratamientos convencionales están concebidos para eliminar la totalidad de parásitos en las fincas, con lo cual se está permanentemente presionando a esta población a hacerse resistente.

Por lo anterior, se hace necesario cambiar las prácticas convencionales de control por enfoques o estrategias dirigidas a desparasitar solamente a los animales que se beneficiarían con la medicación, y no desparasitar a los animales que tengan bajas cargas parasitarias y mantengan un desempeño productivo esperado. La aplicación de estrategias sostenibles permitirá el mantenimiento de una proporción de la población de parásitos en refugio, es decir, no sometidas a exposiciones con compuestos químicos y, por tanto, no seleccionadas para resistencia. De acuerdo con lo anterior, esto es lo que se denomina mantener o dejar parásitos en refugio, lo cual se obtiene cuando ciertos



individuos de la población animal no se desparasitan y, por tanto, sus parásitos no son sometidos a control químico, y esto es lo que particularmente se conoce como tratamientos selectivos. Se trata entonces de identificar o seleccionar a aquellos animales que ameriten ser objeto de tratamientos con antiparasitarios, para lo cual es necesario hacer uso de indicadores que ayuden a la toma de decisiones para el control de los parásitos del ganado. Indicadores parasitológicos, patofisiológicos y productivos o de comportamiento

se proponen como soportes en esta toma decisiones.

El objetivo de este capítulo es dar a conocer las estrategias o prácticas recomendadas para que el control de los nematodos gastrointestinales en el ganado bovino tenga como objetivo el mantenimiento de subpoblaciones de parásitos en refugio mediante tratamientos selectivos, cuya meta será retardar el desarrollo de la resistencia a los antihelmínticos por parte de los nematodos gastrointestinales.

## 5.1 EL CONCEPTO DE REFUGIO EN EL CONTROL SOSTENIBLE DE PARÁSITOS Y EL DESARROLLO DE LA RESISTENCIA ANTIHELMÍNTICA EN RUMIANTES

En el pasado, fue frecuente escuchar que el objetivo del control de los parásitos del ganado bovino consistía en reducir las pérdidas económicas ocasionadas por los parásitos y las enfermedades asociadas a éstos, sin que ningún otro tópico distinto al económico fuera tenido en cuenta. Este objetivo era fácilmente logrado cuando se empleaban únicamente antiparasitarios químicos dada la alta eficacia demostrada por los antihelmínticos disponibles para el control, los bajos costos de éstos, a la facilidad de administración de los mismos y a la ausencia de opciones alternativas eficaces. Hoy, debido a los problemas derivados de este control sustentado en el uso exclusivo de compuestos químicos, las

recomendaciones para un control sostenible de parásitos en bovinos van más allá del aspecto económico, introduciéndose elementos ambientales, de salud pública y de resistencia parasitaria.

Existe acuerdo entre los parasitólogos del mundo en considerar que el objetivo del control de los parásitos en bovinos debe ser reducir las pérdidas económicas y las enfermedades parasitarias, sin que se incremente el nivel de resistencia a los antihelmínticos en las poblaciones de nematodos gastrointestinales, considerándose adicionalmente que cualquier estrategia de control debe tener como fundamento el mantenimiento de una subpoblación de



parásitos en refugio, mediante la cual a la población de nematodos no expuesta a medidas de control químico se les permita su supervivencia, de tal manera que la progenie de estos parásitos no seleccionados para resistencia sean una fuente permanente de parásitos susceptibles en refugio, que son los encargados de diluir las poblaciones de parásitos resistentes que sobreviven a los tratamientos.

¿Qué se conoce como parásitos en refugio? En una finca lo normal es que se encuentren dos poblaciones de parásitos: una proporción de la población en fase parasitaria, la que contienen los animales en su interior, y una población no parasitaria o en fase de vida libre, que se desarrolla y sobrevive en el medio ambiente, en las pasturas. Lo que comúnmente ocurre es que la población no parasitaria es la población de parásitos más grande, se encuentra en las pasturas y no es expuesta normalmente a antihelmínticos, esta población es la que justamente se conoce como "refugio".

El refugio entonces es aquella parte de la población de parásitos que no es expuesta a un antiparasitario

químico, es decir, un parásito está en refugio cuando no es sometida a medida de control alguna, considerando que sobre los parásitos en refugio no se hace ninguna presión de selección y, por lo tanto, escapan a la resistencia (Van Wyk, 2001).

Si bien son varios los factores que se han señalado como relacionados con el desarrollo de la resistencia a los antihelmínticos, actualmente los parasitólogos en el mundo consideran que el factor más importante en este proceso es el tamaño de la población de parásitos en "refugio", el cual, a su vez, está determinado por la presión de selección hacia la resistencia. La presión de selección es la presión que se ejerce sobre una población de parásitos para inducirlos a desarrollar mecanismos de resistencia, la cual está determinada por las medidas de control del ganadero o productor. Entonces, lo que hace la presión de selección es contribuir a la selección de los parásitos que tienen genes de resistencia para que incrementen estos genes y, en consecuencia, se incrementen paulatinamente la población de individuos resistentes a los antihelmínticos químicos con los cuales se les presiona y selecciona para hacerse resistentes (Van Wyk, 2001). Los parásitos resistentes son menos viables que los susceptibles, y justamente por esa ventaja de los susceptibles es que podría ocurrir que sobrevivan más o se reproduzcan más cuando no haya presión selectiva o cuando sea mínima. La **tabla 21** muestra las principales estrategias que se plantean



para el control de la resistencia antihelmíntica en los nematodos gastrointestinales, los requerimientos y el nivel de aceptación de las mismas.

De otro lado, debido a que no es fácil llegar a presión selectiva cero en las fincas (cuando nunca se desparasita a los animales) lo que puede ocurrir es que cuando la presión de selección es baja pueden quedar parásitos en refugio, y éstos podrán cruzarse con parásitos homocigotos o heterocigotos resistentes. Cuando esto ocurre, la descendencia de estos cruces será menos resistente, y esto es lo que técnicamente se conoce como dilución de la población resistente, porque se diluye, es decir, se reduce el número de parásitos homocigóticamente resistentes. Estas prácticas se proponen como estrategia para desacelerar el desarrollo de la resistencia en los nematodos gastrointestinales de rumiantes a los antihelmínticos en las fincas.

La presión de selección puede ser alta o baja; cuando es alta la resistencia se desarrollará rápidamente. Esto ocurre cuando se aplican muchos tratamientos con el mismo antiparasitario o grupo antihelmíntico (figura 22) a la mayor parte o a todos los animales de la finca, es decir, cuando la mayoría o todos los nematodos gastrointestinales son objetos de control. En otras palabras, cuando la presión selectiva es alta, la población de parásitos en refugio será mínima o nula. Esto se explica porque cuando se desparasitan animales con un antihelmíntico de comprobada eficacia, los parásitos resistentes son los

que quedan en el animal, mientras que el refugio es el que constituye la fuente de parásitos susceptibles.

Por el contrario, la presión de selección es baja cuando se logra una buena proporción de parásitos en refugio, para lo cual será necesario reducir el número de tratamientos con los mismos principios activos de los antiparasitarios y de desparasitar, en la misma época, a todos los animales o a la mayoría. Sin embargo, es necesario dejar claro a los productores y asistentes técnicos en fincas que cuando se deja un alto nivel de parásitos en refugio, en virtud de la aplicación de este método de control (tratamientos selectivos) con compuestos químicos, puede presentarse el riesgo que se desarrolle parasitismo clínico en algunos animales, que puede terminar en casos fatales. La clave será entonces definir taxativamente una especie de línea divisoria (umbral) entre lo que es un alto nivel de refugio y uno bajo, lo cual, sin duda, no es nada fácil.



**Figura 22.** Fármacos cuya frecuente aplicación disminuye parásitos en refugio generando resistencia parasitaria

## Control sostenible de los nematodos gastrointestinales en rumiantes

**Tabla 21.** Estrategias basadas en medicamentos, manejo y tecnología para el control de la resistencia antihelmíntica: nombre de técnica, requerimientos y nivel de aceptación

| Técnica                                    | Requerimientos                               | Nivel aceptación |
|--------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------|
| <b>Estrategias basadas en medicamentos</b> |                                              |                  |
| Peso de animales antes de tratamiento      | Requiere laboriosidad                        | Bajo             |
| Correcta administración oral               | Ubicación de jeringa debajo de la lengua     | Alto             |
| Reducir alimentos antes del tratamiento    | Reducir consumo 12 o 24 horas antes          | Bajo             |
| Disminuir número de tratamientos           | Incrementar intervalo entre tratamientos     | Medio            |
| Monitorear eficacia de los medicamentos    | Probar medicamentos antes del tratamiento    | Bajo             |
| Tratamiento de larvas hipobióticas         | Medicamentos específicas en tiempo apropiado | Bajo             |
| Poca rotación de medicamentos              | Alternar medicamentos anualmente             | Medio            |
| Medicamentos de corta actividad            | Determinar especies de parásitos             | Bajo             |
| <b>Estrategias basadas en manejo</b>       |                                              |                  |
| Mezcla de animales de la misma categoría   | Animales adultos y jóvenes                   | Medio            |
| Mezclar animales de diferente especie      | Rumiantes y no rumiantes                     | Bajo             |
| Integración animales, cultivos y forestal  | Alternación de cultivos                      | Medio            |
| Introducción de parásitos susceptibles     | Sólidos conocimientos de genética            | Nulo             |
| Combinación de bases químicas              | Riesgo de alta selección de parásitos        | Alto             |
| Manejo de la carga animal                  | Necesidad de grandes extensiones             | Medio            |
| Tratar por categorías de riesgo: corderos  | Tratamiento preventivo                       | Alto             |
| Cuarentena de animales                     | Manejo preventivo                            | Bajo             |
| Tratar dos veces vs doble dosis            | Entrenamiento farmacológico                  | Bajo             |
| Trasladar y dosificar                      | Trasladar animales sin tratamiento           | Alto             |
| TST: terapéutica y producción              | Evaluación clínica                           | Alto             |
| Método Famacha                             | Entrenamiento específico                     | Alto             |
| <b>Estrategias basadas en tecnología</b>   |                                              |                  |
| Selección de animales resistentes          | Registro de datos por animal                 | Medio            |
| Marcadores genéticos                       | Compañías de reproducción                    | Medio            |
| Vacunas                                    | No disponibles                               | Nulo             |
| Control biológico: hongos                  | Efecto permanente                            | Nulo             |
| Medicina herbaria                          | Estudios farmacológicos                      | Medio            |

Fuente: Molento, 2009.



## 5.2 ORÍGENES DEL REFUGIO

Para el caso de los nematodos gastrointestinales existen tres fuentes principales de parásitos en refugio, en las cuales los parásitos pueden mantener sus genes de susceptibilidad. Éstas son: las pasturas, los animales no desparasitados y larvas histotróficas que son refractarias a determinado antihelmíntico (Van Wyk, 2001; Kenyon *et al.*, 2009).



### 5.2.1 Pasturas

Las poblaciones de parásitos en refugio de medicamentos antihelmínticos en las pasturas provienen de las larvas que existen en las praderas, previo a los tratamientos con antihelmínticos. Se admite que del 100% de los nematodos gastrointestinales de los bovinos de una finca particular, 95% está constituido por los estados no parasitarios, es decir, los que se encuentran en el ambiente, en fase de vida libre (bostas fecales y pasturas, fundamentalmente) y el restante 5% es el que está parasitando a los animales. Ahora bien, es importante tener en cuenta que esta población externa de parásitos es influenciada por varios factores, principalmente la precipitación pluvial y la temperatura), de tal manera que el porcentaje de

parásitos en refugio variará según las condiciones ambientales. Por ejemplo, épocas de extrema sequía (verano en las regiones tropicales) reducen fuertemente la cantidad de parásitos en refugio, mientras que, por el contrario, en épocas de humedad óptima y temperatura favorable el porcentaje de parásitos refugiados es mayor (Besier, 2008) (figura 23).

Al valorar el refugio es importante tener en cuenta las diferencias que pueden existir en las capacidades de reproducción, patogenicidad y supervivencia entre los individuos resistentes y susceptibles de los nematodos gastrointestinales, aspectos que no están del todo dilucidados hasta el momento.



Figura 23. Condiciones climáticas como precipitación pluvial y temperatura afectan la población de parásitos en refugio

### 5.2.2 Animales no desparasitados

Las poblaciones de nematodos gastrointestinales en refugio pueden también obtenerse de los animales no tratados recientemente con antihelmínticos. Resulta evidente que en los animales que no son sometidos a tratamientos antihelmínticos no

existe presión de selección para resistencia, gracias a lo cual los parásitos susceptibles que albergan estos animales conservarán sus genes de susceptibilidad. Esto se logra con la aplicación de tratamientos selectivos.

### 5.2.3 Larvas histotróficas

Algunos estados del ciclo de vida de estos parásitos como las larvas histotróficas que pueden ser refractarias

a algún antihelmíntico en particular constituyen otra fuente para lograr obtener parásitos en refugio.



## 5.3 FACTORES QUE PUEDEN AFECTAR EL REFUGIO

El refugio puede ser afectado por factores relacionados con el parásito, el hospedero, el ambiente y el manejo de los animales (Kenyon *et al.*, 2009).



### 5.3.1 Factores relacionados con el parásito

En cuanto a los factores relacionados con los parásitos, se sabe que la frecuencia de alelos resistentes en la población y el potencial biótico de los parásitos pueden contribuir a la provisión de individuos de una especie determinada que genere el nivel de refugio requerido. La velocidad de desarrollo de la resistencia está dada por la velocidad con que aparezcan individuos homocigotos resistentes en la población de parásitos, así, por ejemplo, la frecuencia de alelos resistentes en una población es determinante en la aparición de individuos resistentes en tanto que si la frecuencia de alelos resistentes es alta se incrementarán las probabilidades para que los parásitos heterocigotos resistentes se crucen y produzcan descendientes homocigotos resistentes. Por el contrario, la velocidad de desarrollo de individuos resistentes será menor cuando es reducida la frecuencia de alelos resistentes en la población.

Desde el punto de vista del potencial biótico, los parásitos que tienen un alto valor de esta característica tendrán más chance de contaminar las praderas, de manera que si pocos animales son tratados, la excreción de huevos de parásitos será de todas maneras alta como para generar un buen nivel de refugio, siempre y cuando las condiciones ambientales sean favorables para la supervivencia de la descendencia; este es el caso de *Haemonchus contortus*, parásito que se caracteriza por tener un alto potencial reproductivo. El caso contrario puede presentarse con el parásito del género *Ostertagia*, el cual es un parásito de bajo potencial biótico, así que para que se produzca un buen nivel de parásitos en refugio, mayor será el número de animales que no debe ser tratado para conseguir el nivel requerido de parásitos en refugio (Kenyon *et al.*, 2009).

### 5.3.2 Factores relacionados con el hospedero

Factores como la resiliencia, la resistencia y la inmunidad de los bovinos pueden afectar el tamaño de la población de parásitos en refugio. Animales con cualquiera de estas tres características contribuyen en proveer una buena proporción de población refugio, en el primer caso y debido a que los bovinos resilientes son capaces de expresar su potencial productivo en presencia de altas cargas

parasitarias, requerirán, por tanto, menos desparasitaciones. Situación similar se presenta con individuos resistentes o con altos niveles de inmunidad, en tanto que estos animales no serán objeto de desparasitaciones y, en consecuencia, las excreciones de huevos de parásitos susceptibles contaminarán las praderas (figuras 24 y 25).



Figura 24. Animales con menos requerimiento de tratamientos por su adecuada condición corporal



Figura 25. Animales con mayor requerimiento de tratamientos por su escaso desarrollo inmunitario



### 5.3.3 Factores relacionados con el ambiente

Está demostrado que épocas de sequía extrema, como ocurre en algunas regiones de Colombia, afectan el mantenimiento de parásitos en refugio en niveles que sería difícil reducir la velocidad de desarrollo de la resistencia, situación que puede empeorar cuando los animales son desparasitados en esta época exponiendo así todos los parásitos a una fuerte presión de selección. Probablemente, estas dos situaciones se presentan en Colombia, cuando los productores creen suplir la escasez de forraje de estas épocas haciendo uso de tratamientos con antihelmínticos. Hay que hacer la salvedad, sin embargo, que en atención a la buena inmunidad que desarrollan los bovinos después de los 12 meses de edad, muchos productores en este país desparasitan ocasionalmente a los animales adultos, práctica mediante la cual se contribuye a la generación y mantenimiento de parásitos en refugio. Es esta justamente una de las razones por las cuales se cree que la resistencia de los nematodos gastrointestinales de bovinos a los antihelmínticos se desarrolla a una velocidad menor que la que ocurre en los ovinos.

Otro factor relacionado con el manejo de los animales es la práctica de desparasitar y trasladar los animales a potreros "limpios" de nematodos gastrointestinales. La razón desde el punto de vista biológico es que

la descendencia de parásitos en la nueva pradera (limpia) provendrá de los parásitos que sobrevivieron al tratamiento, es decir, el nuevo potrero estará constituido por descendientes resistentes y, por lo tanto, nula o escasa población de parásitos en refugio, con lo cual esta práctica contribuirá al surgimiento y desarrollo de la resistencia en fincas (Universidad de Guelph, 2010). Las **figuras 26, 27 y 28** muestran los escenarios probables de la evolución de la resistencia en los nematodos gastrointestinales de rumiantes cuando: se dosifican o no se dosifican los animales y se trasladan a pasturas "seguras", "limpias" y cuando se dosifican y trasladan a pasturas contaminadas.

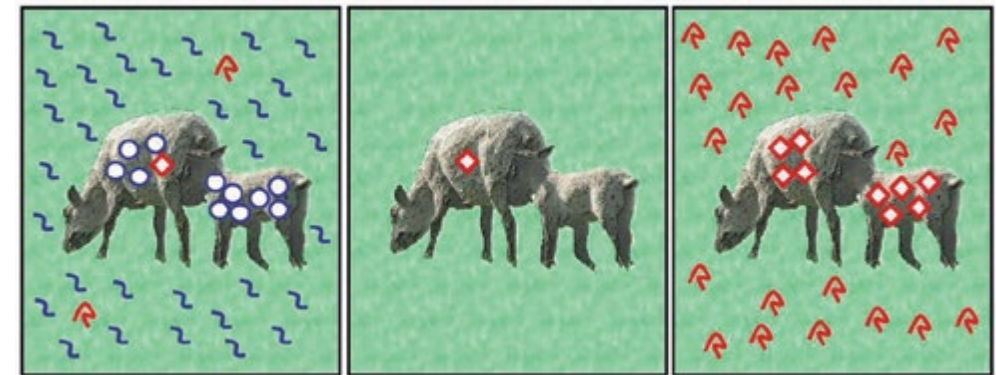


**Figura 26.** Evolución de la resistencia antihelmíntica cuando se dosifican y trasladan los animales a pasturas seguras  
S = refugio susceptible, R = refugio resistente, O = parásitos susceptible, ■ = parásito resistente.  
Fuente: Handbook for the control of internal parasites of sheep. University of Guelph, 2010.



**Figura 27.** Resistencia antihelmíntica y traslado a pastura segura sin tratamiento  
S = refugio susceptible, R = refugio resistente, O = parásitos susceptible, ■ = parásito resistente.  
Fuente: Handbook for the control of internal parasites of sheep. University of Guelph, 2010.

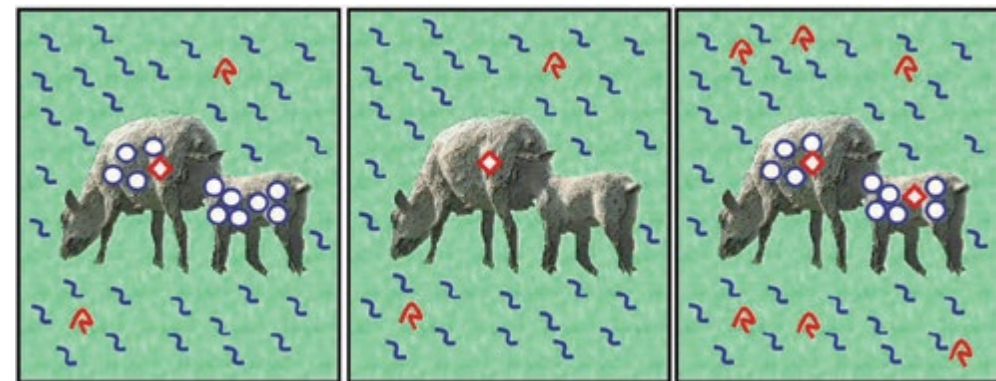


**Figura 28.** Resistencia antihelmíntica, dosificación y traslado a pastura contaminada  
S = refugio susceptible, R = refugio resistente, O = parásitos susceptible, ■ = parásito resistente.  
Fuente: Handbook for the control of internal parasites of sheep. University of Guelph, 2010.



## 5.4 APLICACIÓN DEL CONCEPTO DE REFUGIO PARA EL CONTROL SOSTENIBLE DE LOS NEMATODOS GASTROINTESTINALES

Algunos factores influyen el mantenimiento de la población de parásitos en refugio; actualmente el concepto de refugio se señala como el principal factor que puede influenciar la tasa de desarrollo de la resistencia; así mismo las estrategias que actualmente se están proponiendo para mantener parásitos en refugio y, en consecuencia, retardar la velocidad de desarrollo del problema de la resistencia a los antihelmínticos por parte de los nematodos gastrointestinales del ganado bovino y ovino.

**Es importante dejar claro que cualquier esquema de control de parásitos que deje pocos parásitos en refugio, selecciona fuertemente para resistencia, y que por el contrario mediante estrategias que dejan una alta proporción de parásitos en refugio la resistencia se desarrolla más lentamente.**

En otras palabras, la frecuencia de alelos de resistencia en una población influye el grado de desarrollo de la resistencia. Cuando la proporción de alelos resistentes es baja, hay oportunidad para incrementar la población de parásitos en refugio, mientras que cuando hay una alta proporción de alelos resistentes en la población se reducen las posibilidades de mantener parásitos en refugio.

Si bien el concepto del refugio ha demostrado ser beneficioso experimentalmente, el abandono del control convencional de los parásitos en bovinos constituye un desafío conceptual enorme para los productores y para los médicos veterinarios asistentes técnicos, por lo que no debe perderse de vista que el traslado de este concepto experimental como estrategia apropiada a situaciones particulares de fincas no es fácil, dadas las dudas e inquietudes que este cambio de paradigma le traerá a los ganaderos. Adicionalmente, en atención a que las estrategias basadas en refugio necesitan cambios en el tiempo y en la frecuencia de los tratamientos, será necesario crear un balance entre la eficacia del refugio requerido por los nuevos enfoques y las consecuencias que se derivarán del excesivo parasitismo que eventualmente pudiera presentarse. De otro lado, se debe ser muy consciente de que la aceptación por parte de los productores y aplicabilidad de este concepto en fincas, por las modificaciones o adiciones que hay que hacerles a los métodos tradicionales de control, encontrará fuertes resistencias en los productores, las cuales se convertirán en limitantes importantes para la implementación de los nuevos enfoques (Molento, 2009; Leathwick, 2014).

Algunas preguntas que rondan en el ámbito científico es: ¿qué tanto refugio se necesita para controlar la resistencia antihelmíntica? ¿Qué porcentaje de parásitos en refugio deben asegurar los distintos indicadores propuestos en el marco de la estrategia de los tratamientos selectivos dirigidos? ¿Pueden las estrategias basadas en refugio reducir el desarrollo de la resistencia a un grado tal que lleve a los productores a introducir cambios en su tradicional control de parásitos? Hasta ahora, el aspecto clave en este tema proviene de resultados de modelos de simulación en computador, los cuales destacan quizá el aspecto más importante que ayudaría a despejar las incógnitas planteadas arriba: que si son pocos los parásitos que sobreviven al tratamiento, serán igualmente pocos los genes susceptibles que se necesiten para lograr una dilución efectiva, debido a que es poco el incremento de la frecuencia de genes resistentes (Besier, 2012).

Corroborando la afirmación anterior, otro modelo indicó que con una eficacia de 99,9% de un antihelmíntico se necesitó solamente 1% de animales no tratados para diluir la población resistente, y que cuando la eficacia fue de 95% se necesitó que 34% de la población animal no fuera tratado para alcanzar resultados similares al primer caso, lo cual indica la importancia que tiene el mantenimiento de la eficacia de los medicamentos antihelmínticos en las estrategias de manejo de la resistencia,

especialmente en épocas de escaso desarrollo de nuevas moléculas antihelmínticas (Leathwick, 2014).

Si bien las principales estrategias para un control sostenible de parásitos son las estrategias no químicas de control, se proponen otras basadas en el uso de antiparasitarios de origen químico, que tienen como objetivo reducir el empleo de estos compuestos para mantener parásitos en refugio y, por tanto, retardar el desarrollo de la resistencia. Las principales estrategias basadas en refugio son: diluir las poblaciones resistentes con parásitos susceptibles, realizar tratamientos dirigidos y tratamientos selectivos dirigidos, cuya aplicación requerirá usar indicadores para verificar sus bondades (Van Wyk, 2006; Molento, 2009; Leathwick, 2014).





### 5.4.1 Dilución de la población de parásitos resistentes

Con el propósito de reemplazar cepas de parásitos resistentes en predios en los que la resistencia ha hecho presencia, se han desarrollado estudios dirigidos a ese fin. Los resultados muestran que es posible reintroducir parásitos susceptibles para reducir los resistentes a niveles mínimos en las pasturas. Los parásitos susceptibles introducidos infectarán a los corderos, los cuales serán los encargados de recontaminar las praderas con cepas de parásitos susceptibles.



### 5.4.2 Tratamientos dirigidos

Se define como tratamientos dirigidos (TT: targeted treatments), los tratamientos dados a todo un rebaño en el tiempo más apropiado, teniendo siempre como objetivo mantener poblaciones de parásitos en refugio. Aparentemente, parece que fueran iguales a los tratamientos estratégicos, sin embargo son diferentes en tanto que los tratamientos estratégicos tienen como fundamento el conocimiento histórico de la epidemiología de los nematodos gastrointestinales y se aplican preventivamente para impedir la ocurrencia de enfermedad en un período determinado.

Las siguientes características de los tratamientos dirigidos son propias de esta estrategia:

- Reducen el uso de antihelmínticos y disminuyen la contaminación de las praderas con genotipos resistentes.
- Incrementan el intervalo del uso de antihelmínticos con lo cual se incrementa la oportunidad de que los parásitos susceptibles se establezcan en las praderas y minimicen el riesgo de que los heterocigotos se crucen para producir homocigotos resistentes.

### 5.4.3 Tratamientos selectivos dirigidos

El tratamiento selectivo dirigido (targeted selective treatment –TST) se ha propuesto recientemente para reducir el uso de antihelmínticos y ayudar al mantenimiento de las poblaciones de nematodos gastrointestinales en refugio, lo cual, al mismo tiempo, contribuye a conservar alelos de susceptibilidad en la población de parásitos. Estos tratamientos se han propuesto para mejorar los tratamientos dirigidos y tienen como principio tratar sólo a los animales que tengan necesidad de medicación dejando sin desparasitar al resto de la población animal. El principio se basa en que pocos animales contienen la mayoría de nematodos gastrointestinales; y se considera que 80% de la población total de parásitos en una finca se encuentra en 20% o 30% de los animales, mientras que el resto de animales tienen cargas parasitarias bajas. Con base en lo anterior y en que el comportamiento de los animales está íntimamente ligado al grado de parasitismo, el empleo de este método puede ser un indicador adecuado para proveer una proporción de parásitos en refugio siempre y cuando no se vea comprometido el desempeño de los animales.

De acuerdo con este sistema de tratamiento los animales objeto de control serían los no resistentes, o los tolerantes, o aquellos que contaminan más las praderas. La dificultad de este esquema de tratamientos es la habilidad que se requiere para identificar animales en cualquiera

de las tres categorías mencionadas arriba. Por esta razón, la aplicación de estrategias de control basadas en refugio dependerá de la disponibilidad de métodos que permitan identificar correctamente aquellos animales que más se beneficiarán con los tratamientos, lo cual es un reto para los investigadores de la parasitología veterinaria.

**Los tratamientos selectivos dirigidos descansan sobre dos pilares fundamentales: los tiempos apropiados epidemiológicamente que deben tenerse en cuenta para realizar los tratamientos, y la aplicación de tratamientos sólo a aquellos animales que ameriten ser tratados, es decir, que se beneficien con el antihelmíntico.**

Por la complejidad que implica desarrollar y aplicar estrategias de control sostenible de parásitos en una era de resistencia parasitaria, es necesario recalcar los puntos principales que aún no se han dilucidado por completo en la mira de evitar equívocos:

- Tanto los TT como los TST requieren métodos sensibles y específicos que permitan identificar confiablemente los animales que necesiten de tratamientos.
- Los indicadores deben ser rápidos y simples para usar, costo-efectivos y fáciles de aplicar.



- Que la proporción de animales no tratados sea la apropiada para que la población de parásitos mantenida en refugio sea efectiva para retardar el desarrollo de la resistencia. Se considera que este es el tema de muchos debates en el ámbito científico actualmente. Se acepta, por ejemplo, que esta proporción dependerá de distintos factores como la susceptibilidad del hospedero, potencial biótico de los parásitos, longevidad de la infra y suprapoblación, el nivel de expresión de inmunidad del hospedero y los mecanismos genéticos involucrados en el desarrollo de la resistencia, es decir, si la resistencia es monogénica o poligénica.
- Aunque no existen tratamientos selectivos dirigidos únicos, aplicables a cualquier sistema de producción bovino, éstos deben ser específicos para cada finca en particular, debido a que el parasitismo así como sus estrategias de control están influenciadas por la composición de los parásitos, de la raza de los animales y del manejo particular de las fincas.
- Es necesario desarrollar estudios regionales que determinen la proporción de animales a tratar y no tratar, suficientes para el mantenimiento de la población en refugio.
- Es imperativo que los médicos veterinarios asesores y extensionistas en el sector pecuario sean conscientes de la naturaleza compleja de las interacciones de los factores que influyen el parasitismo en fincas, antes de dar recomendaciones de estrategias basadas en refugio.
- Es indispensable un fuerte componente de transferencia de tecnología para que las estrategias de control de parásitos basadas en refugio sean incorporadas por los productores. Dicha transferencia debe pasar por productores y asistentes técnicos, dada la ausencia en Colombia de asesores técnicos conocedores de los enfoques modernos para el control de los parásitos del ganado bovino.
- La aplicación efectiva de los TST contra los nematodos gastrointestinales requiere de la identificación precisa de los animales que requieran los tratamientos, para ello se han sugerido los siguientes indicadores: patofisiológicos, de comportamiento o productivos y parasitológicos (Kenyon *et al.*, 2009; Ouzir *et al.*, 2011; Bentounsini *et al.*, 2012; Besier, 2012; Kenyon y Jackson, 2012).



## 5.5 INDICADORES QUE PERMITEN EL MANTENIMIENTO DEL REFUGIO

### 5.5.1 Indicadores patofisiológicos o marcadores para el tratamiento selectivo dirigido (TST)

#### 5.5.1.1 Anemia causada por parásitos hematófagos: uso del sistema Famacha

*H. contortus* es un nematodo hematófago de mucha importancia en los ovinos por la patogenicidad que implica para estos rumiantes, situación que obliga a que estos animales tengan que ser frecuentemente desparasitados con el consecuente desarrollo de resistencia antihelmíntica por parte de este parásito. La necesidad de llevar a cabo tratamientos selectivos para no acelerar el desarrollo de la resistencia antihelmíntica, y ante la evidencia de las limitaciones que presentaba el recuento de huevos de este parásito en heces, se desarrolló un método basado en la variación en el color de la membrana de la mucosa ocular de los ovinos para detectar el grado de anemia como indicativo de los efectos de la infección de *H. contortus*, denominado sistema Famacha (Kenyon y Jackson, 2012).

El sistema Famacha (Faffa Malan Chart) es un método diseñado y evaluado inicialmente en Sudáfrica, como metodología que permite identificar a los animales que requieren

de terapia antihelmíntica para contrarrestar los efectos de la hemoncosis en pequeños rumiantes, como los ovinos (Bath y Van Wyk, 2009; Vilela *et al.*, 2012). Por lo tanto, este método es útil en los casos en que el nematodo *H. contortus* sea el predominante en las infecciones con nematodos gastrointestinales de ovinos, como suele ocurrir normalmente en las regiones tropicales. Sin embargo, el uso y la interpretación del sistema Famacha puede complicarse cuando otros patógenos hematófagos hagan parte de la infección.

El principio de este sistema es evaluar el color de la membrana de la mucosa conjuntival, a fin de identificar, en una escala de 1 a 5, el grado de anemia del animal ocasionada por el nematodo gastrointestinal hematófago *H. contortus*, basado en la correlación existente entre el color de la mucosa ocular y el valor del hematocrito (Cuéllar, 2013). Actualmente, el uso exitoso de este método se ha extendido a muchos países del mundo, especialmente en aquellos en que la resistencia antihelmíntica de los nematodos gastrointestinales de los ovinos se ha convertido en un serio problema para la ovinocultura, tal



como lo muestran los resultados de experimentos preliminares en los que se informa que el comportamiento de los animales no se afecta, o ligeramente pudo afectarse, cuando los animales son tratados bajo este método de identificación. Así mismo, se reporta que, aparte de identificar adecuadamente a los animales, su uso ha permitido reducir el número de tratamientos con antihelmínticos.

El método ha sido ideado con la introducción de una tarjeta (**figura 29**) que muestra variaciones en la tonalidad de los colores (de rojo a blanco) que corresponden a las cinco categorías o grados de anemia de los animales y que, por lo tanto, serían incapaces de tolerar la carga parasitaria que contienen.

De acuerdo con este sistema, se presentan cinco opciones que corresponden a cinco decisiones que pueden tomarse en función de la coloración de la mucosa, así: en las opciones uno y dos, por tener un color rojo intenso o rojo, se considera que el estado de los animales no presentan anemia y, por lo tanto, no deben desparasitarse; la opción tres indica que la coloración está en el límite, y que la decisión de tratamiento o no dependerá del uso de criterios profesionales, especialmente si se complementa con otros indicadores patofisiológicos como la condición corporal o la presencia de edema submandibular, por ejemplo. Animales que presenten coloraciones que correspondan a las opciones cuatro y cinco deben ser tratados (**figura 30**).

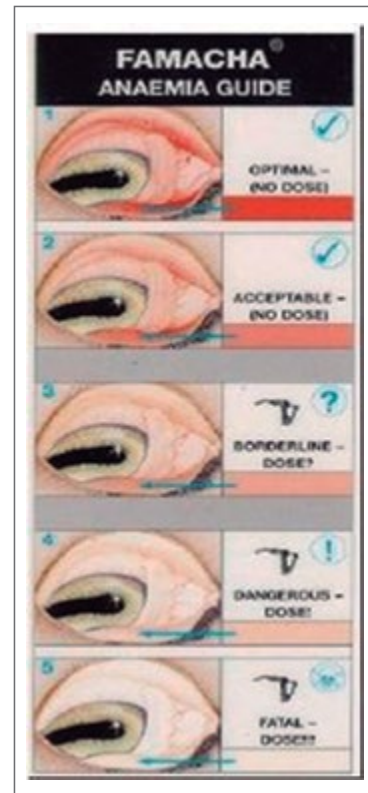


**Figura 29.** Tarjeta empleada en el sistema Famacha para tratamientos selectivos en ovinos

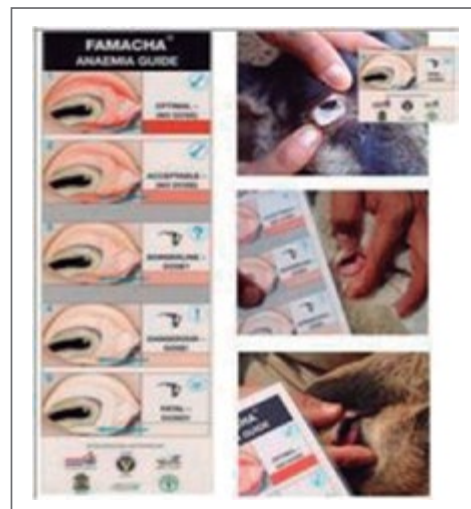


**Figura 30.** Tarjeta del sistema Famacha para medir el grado de anemia en ovinos  
Fuente: Cuéllar, 2013.

Se debe dejar bien claro que el método Famacha se debe emplear sólo en ovinos para detectar animales que padecen infecciones de hemoncosis, y que si bien otros factores pueden ocasionar cambios en el color de la mucosa ocular de los ovinos, *H. contortus* es el parásito de mayor importancia en ocasionar anemia en estos pequeños rumiantes (Kenyon y Jackson, 2012).

De acuerdo con los resultados de la considerable cantidad de estudios llevados a cabo para evaluar el sistema Famacha en la búsqueda de los tratamientos selectivos para retardar el inicio de la resistencia antihelmíntica, se esgrimen las siguientes ventajas y desventajas de este método (Cuéllar, 2013).

#### Ventajas:

- Permite evaluación clínica en las fincas por parte del productor.
- Reduce la frecuencia de tratamientos y en consecuencia incrementa el intervalo entre los tratamientos, lo cual se traduce en oportunidad para el mantenimiento de subpoblaciones de parásitos en refugio.
- La aplicación inicial del sistema implica bajos costos.
- El éxito de la metodología no está relacionada con el nivel de escolaridad del productor.
- Induce a la promoción de exámenes frecuentes de los animales.

- Reduce el número de animales que deben desparasitarse y detecta animales que nunca deben ser desparasitados, en tanto el sistema puede detectar animales resistentes. Por el contrario, la detección de animales susceptibles y la remoción de éstos conduce a que los rebaños estén conformados por animales cada vez más adaptados.
- Por ser una técnica relativamente fácil, no costosa y rápida para la evaluación de los animales, facilita su integración a otras estrategias de control en un programa de control integrado de parásitos.

#### Desventajas:

- Incremento de laboriosidad en las fincas.
- La multicausalidad de la anemia que se detecta.
- El tiempo óptimo de la aplicación en relación con el desafío de los parásitos se hace complejo, especialmente en casos de hemoncosis.
- Requerimiento de prácticas para el entrenamiento en la metodología.





### 5.5.1.2 Indicador de diarrea

Este indicativo se basa en el contenido de materia seca de las heces de los ovinos al momento de la toma de muestra fecal, y en la práctica hace referencia a la consistencia de las heces, la cual es valorada en una escala de 1 a 3. Las heces con valor de 1 se consideran normales si son de consistencia firme, las de valor 2 se clasifican como blandas o suaves y las de valor 3 son las heces diarreicas. Los valores 1, 2 y 3 corresponden a 40%, 26% y 16% de materia seca, respectivamente. Una calificación de 3 correlaciona con diarrea y consecuentemente con alto número de nematodos gastrointestinales. Las mismas investigaciones han demostrado que este indicador correlaciona muy bien con el recuento de hpg (con coeficiente de correlación de 0,42) y que cuando se ha usado se ha reducido hasta un 20% el número de tratamientos con antihelmínticos químicos (Kenyon y Jackson, 2012).

Así mismo, de acuerdo con estos resultados se sugiere que el indicador de diarrea puede ser usado por los productores en sus fincas según sus situaciones particulares pero que, sin embargo, se deben tener precauciones durante su aplicación debido a que puede ser probable que puedan estar ocurriendo pérdidas en el sistema de producción antes de que la diarrea se manifieste. Igualmente, se es claro en señalarse que pueden ocurrir interpretaciones erróneas del indicador, en los casos en que otros patógenos del tracto digestivo como

Coccidia, por ejemplo, pueda ser el agente causal de la diarrea. Por estas razones es necesario puntualizar que la aplicación del indicador de diarrea requiere, en aras de una adecuada interpretación, tener un conocimiento disponible de la situación de los endoparásitos presentes en los predios.

### 5.5.1.3 Condición corporal

Otros esfuerzos dirigidos a la identificación de indicadores para los TST se han focalizado en el uso de la condición corporal de los animales, encontrándose hasta ahora resultados poco concluyentes, pues mientras en algunos países los resultados han sido considerados alentadores en tanto su uso ha permitido reducir el número de tratamientos en los rebaños, en otros los resultados han sido insignificantes, no prometedores (Kenyon y Jackson, 2012).

### 5.5.1.4 Niveles de anticuerpos de *Ostertagia ostertagi* en leche

Ha sido suficientemente demostrado que el nematodo *O. ostertagi* afecta negativamente la producción de leche en vacas adultas productoras de leche, informándose particularmente que vacas infectadas con este parásito pueden perder alrededor de un litro diario de leche y que, por lo tanto, medir los niveles de anticuerpos en leche contra este nematodo, mediante la prueba de elisa, puede ser un potencial indicador en las estrategias de TST en vacas lecheras adultas. Resultados de

estudios llevados a cabo en varios países de Europa permiten la anterior sugerencia (Kenyon y Jackson, 2012).

### 5.5.1.5 Niveles de pepsinógeno en suero

*Ostertagia ostertagi* es un nematodo gastrointestinal que se desarrolla en las glándulas abomasales de los rumiantes, ocasionando signos clínicos debido a las alteraciones bioquímicas y patológicas que se desencadenan durante el desarrollo de las larvas. Estos parásitos reducen la funcionalidad de las células gástricas, responsables de la producción de los jugos gástricos porque destruyen las células parietales encargadas de la producción de HCl, por lo cual se disminuye la secreción de los ácidos. Posteriormente, el pH del abomaso se incrementa y se impide la transformación del pepsinógeno en pepsina con el consecuente incremento de pepsinógeno en la sangre.

Cuando los animales jóvenes son objeto de tratamientos intensivos durante la época del primer pastoreo

pierden la oportunidad de desarrollar inmunidad sólida, lo cual los hace muy susceptibles al desafío de los parásitos en las etapas posteriores de su vida: esto ha sido confirmado por estudios en los cuales se ha demostrado que la concentración relativa de pepsinógeno en los terneros correlaciona bien con la carga parasitaria de *O. ostertagi* presente en los animales, lo cual podría constituir un indicador de daños en el abomaso por causa de este parásito (Kenyon y Jackson, 2012).

Es probable que en Colombia este indicador sea de escasa o nula utilidad, por cuanto sin bien es cierto que *O. ostertagi* es un nematodo presente en los bovinos, especialmente en las ganaderías intensivas lecheras de climas fríos colombianos, no es el parásito que predomina en la ganadería bovina de Colombia, en general. Situación diferente es la que ocurre en los países templados, por lo cual la aplicación de este indicador puede ser de utilidad en las ganaderías bovinas de esos países.



### 5.5.2 Indicadores productivos o de desempeño

#### 5.5.2.1 Ganancia de peso

Basados en el principio de que los rumiantes jóvenes son más susceptibles al parasitismo gastrointestinal que los adultos, se ha propuesto que la ganancia de peso sea un indicador fiable para identificar a los animales que requieran tratamientos. Para ello, varios experimentos se han desarrollado y han demostrado que cuando se dejan de desparasitar los animales de peso mayor al promedio del grupo, el número de tratamientos se ha reducido sin que se haya afectado el desempeño de los animales (Kenyon y Jackson, 2012).

#### 5.5.2.2 Producción de leche

Objetivo similar al indicador de ganancia de peso se ha logrado cuando se usa la producción de leche como indicador de las estrategias TST, especialmente en cabras. El uso de este indicador se basa en que estos animales al inicio de sus lactaciones tienen altos recuentos de hpg; por tal razón, los experimentos se han dirigido a desparasitar aquellos animales de más alta producción de leche, con lo cual se han reducido los tratamientos en los grupos sin que el rendimiento de estos animales se haya afectado negativamente (Kenyon y Jackson, 2012).



### 5.5.3 Indicadores parasitológicos

#### 5.5.3.1 Recuento de hpg

El recuento de hpg es el indicador parasitológico propuesto y evaluado para identificar animales con necesidad de tratamiento. Los estudios llevados a cabo para este fin fijan umbrales parasitológicos cuyo valor depende de las regiones y de las condiciones particulares de las fincas. En algunos países han predeterminando umbrales de 300, mientras que en otros han fijado umbrales de 400 y hasta 500 hpg. En estos experimentados se ha demostrado el potencial que tiene este indicador para identificar animales en las estrategias TST en tanto su uso permite reducir el número de tratamientos

en los rebaños. Sin embargo, es necesario señalar que el índice basado en el recuento de huevos de parásitos no indica necesariamente que los animales seleccionados son los que se beneficiarán con los tratamientos; tal es el caso de los animales resilientes, los cuales pueden contener altas cargas parasitarias sin que su desempeño productivo sea afectado. Sin embargo, el criterio profesional del asistente técnico lo ayudará en la toma adecuada de la decisión de si tratar o no a este tipo de animales, en atención a que este tipo de animales son altos contribuyentes para la contaminación de pasturas (Kenyon *et al.*, 2009; Besier, 2012; Kenyon y Jackson, 2012) (figura 31).

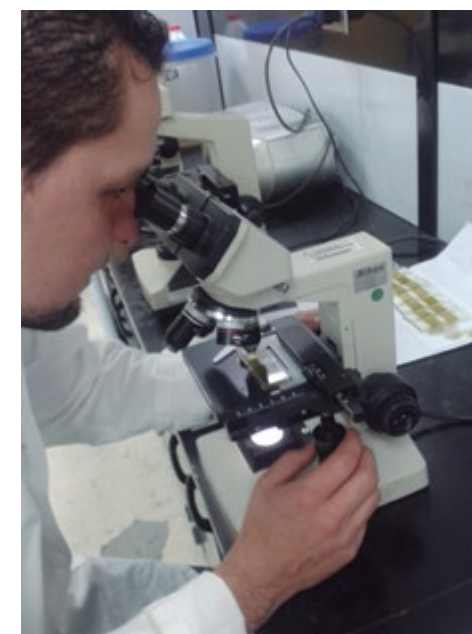


Figura 31. Recuento de hpg como indicador parasitológico de ayuda en los tratamientos selectivos



## 5.6 FACTORES QUE INFLUENCIAN LA ADOPCIÓN DE ESTRATEGIAS BASADAS EN REFUGIO



El desarrollo y la extensión cada vez mayor de la resistencia antihelmíntica en el mundo debido a las prácticas inadecuadas del control de los parásitos especialmente en la ovinocultura ha impulsado la promoción de los tratamientos selectivos dirigidos como método para desarrollar sistemas de producción pecuarios sostenibles. Aunque se conocen los principales factores que favorecen el desarrollo de la resistencia, la aplicación de las estrategias basadas en refugio para el control sostenible de parásitos y, por lo tanto, desacelerar el desarrollo de la resistencia, ha sido difícil incluso en países con mayores niveles de desarrollo que Colombia en el campo de la ovinocultura y la ganadería bovina. Las principales dificultades para que se logre la adopción de las nuevas estrategias pueden agruparse en los siguientes factores (Kenyon *et al.*, 2009; Besier, 2012):

1. El desafío cultural que implica la necesidad de introducir cambios.
2. La ausencia de estrategias suficientemente probadas y, por lo tanto, disponibles.
3. Los temores o incertidumbres que surgen en los productores sobre las nuevas propuestas.
4. La mayor laboriosidad que requerirá la puesta en práctica de algunas de estas estrategias.
5. El riesgo de que se incremente el parasitismo en los rebaños y, por lo tanto, ocurran pérdidas en la producción.
6. Ausencia de estrategias eficaces de transferencia de tecnología, esto último es crítico para el caso colombiano.

## 5.7 EFECTOS ADVERSOS POR NO DESPARASITAR A TODOS ANIMALES

El riesgo de que se incremente el parasitismo y las pérdidas en la producción por la aplicación de los nuevos enfoques no es un temor infundado por parte de los ganaderos, pues de hecho dejarles parásitos adultos a algunos animales no tratados en los rebaños puede conducir, por un lado, a que el parasitismo tenga en esos animales algunos efectos negativos derivados del parasitismo y, de otro lado, que ocurran altas contaminaciones de parásitos en las

praderas provenientes de los animales que no fueron objeto de tratamientos. Estos temores conllevan a la necesidad de balancear apropiadamente las estrategias basadas en refugio para el manejo de la resistencia y la producción en fincas; en otras palabras, dichas estrategias serán exitosas si disminuyen el número de tratamientos antihelmínticos, siempre y cuando conserven los niveles de producción esperados en las fincas (Kenyon y Jackson, 2012).

## 5.8 PRACTICIDAD DE LA IMPLEMENTACIÓN DE LAS NUEVAS ESTRATEGIAS

No obstante la crisis en que se encuentran los métodos tradicionales de control de parásitos de rumiantes en el mundo, particularmente en los sistemas de producción ovino, la adopción y aplicación de las nuevas estrategias por parte de los productores tiene que pasar por la superación de las limitaciones que tiene su aplicación, dada la complejidad de las nuevas estrategias dirigidas al mantenimiento de parásitos en refugio. Por tanto, el primer paso clave consistirá en convencer a los productores de la necesidad de su

adopción, es decir, convencerlos de tal manera que acepten las nuevas estrategias, en vez de controlar los parásitos únicamente con antihelmínticos químicos. La superación del punto clave implica un fuerte componente de apropiada transferencia de tecnología a los productores y una adecuada capacitación de los asistentes técnicos sobre las estrategias sostenibles para el control de los parásitos, tarea nada fácil en países como Colombia, pues no se vislumbran políticas agropecuarias claras y sólidas en esta dirección.



Dos de los aspectos que contribuyen a la complejidad de la adopción de las nuevas estrategias son justamente la complejidad de éstas (mantener parásitos en refugio, tratamientos selectivos, indicadores) comparadas con los tratamientos basados solamente en antihelmínticos y los mayores

costos económicos que implicaría monitorear las poblaciones de parásitos para evitar parasitismo clínico en las épocas de incremento de la contaminación de las pasturas proveniente de los animales no tratados (Cabaret, 2008; Kenyon *et al.*, 2009) (figura 32).

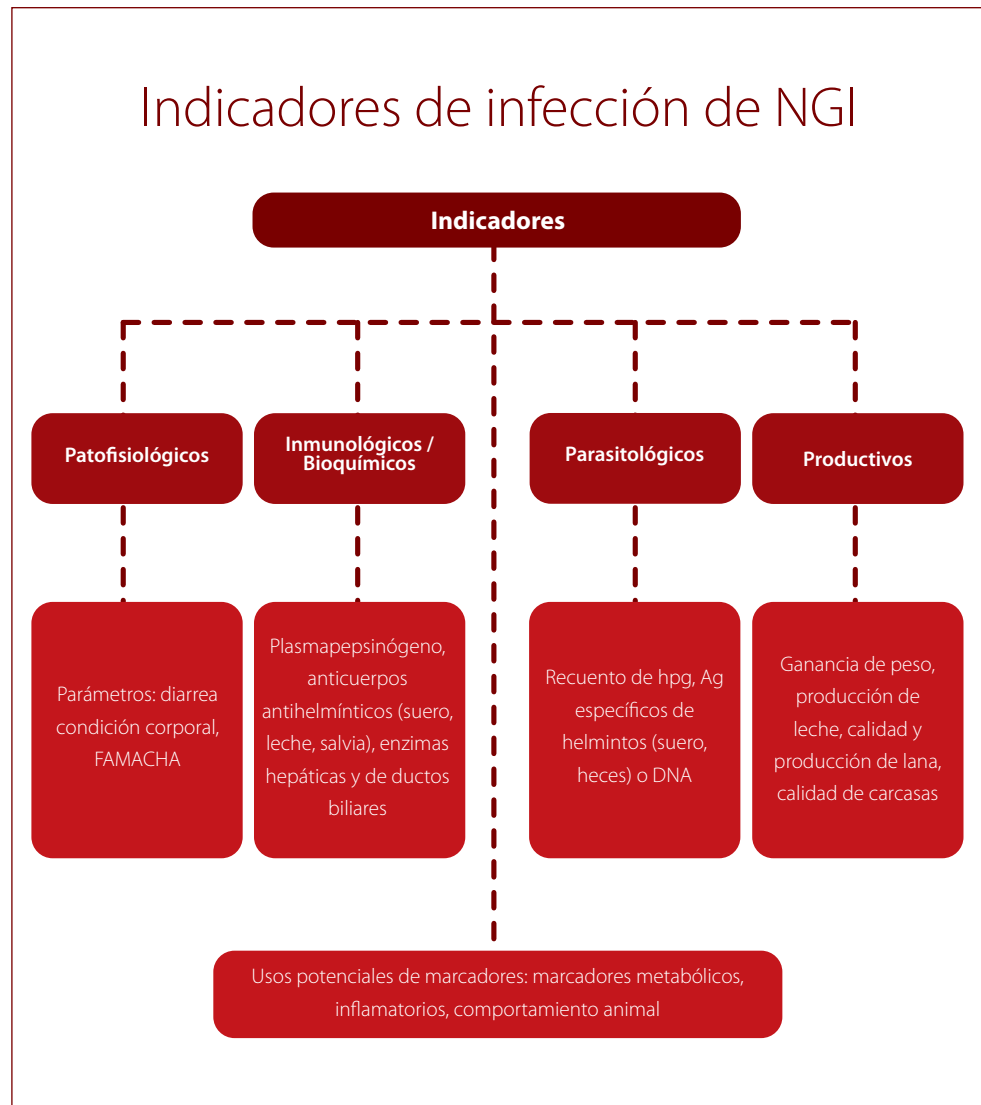


**Figura 32.** Indicadores de infección por nematodos gastrointestinales en ovinos y algunos bovinos  
Fuente: Kenyon *et al.*, 2009.

Esto refuerza entonces la necesidad de desarrollar métodos adecuados de transferencia de tecnología, que superen los errores de pasado y la capacitación adecuada de los médicos veterinarios de campo sobre las nuevas estrategias para el control sostenible de parásitos en rumiantes (figura 33).

La tarea entonces es demostrarles a los productores que las nuevas estrategias son sostenibles, interesarlos en que aprecien la importancia y la utilidad de fomentar y mantener parásitos en refugio para el control de la resistencia antihelmíntica y, por tanto, para controlar apropiadamente los parásitos en esta época de cambios. Para ello se requerirán estrategias de comunicación para

acelerar la masificación de los enfoques sostenibles (figura 34).

Adicionalmente, debido a la disminución de especialistas en extensión y a la necesidad de facilitar el acceso a la información sobre los nuevos enfoques, grupos de parasitólogos de diferentes países del mundo están apostándole al uso de los sistemas electrónicos. Aprovechando las tecnologías de la información y las comunicaciones, así como internet, por parte de los asistentes técnicos, se sugiere el desarrollo de sistemas de soporte de decisiones, los cuales podrían proveer información sobre la biología de los parásitos, su patogenicidad, los antihelmínticos, lo mismo que tecnologías no químicas y recomendaciones sobre el control sostenible de parásitos.



**Figura 33.** Adecuadas estrategias de transferencia como soporte a la masificación de las tecnologías disponibles entre productores para el control sostenible de parásitos



**Figura 34.** Los sistemas de soporte de decisiones para el control sostenible de parásitos como herramienta importante para asistentes técnicos



## 5.9 COMPLEJIDAD DE LAS NUEVAS ESTRATEGIAS

No obstante el desarrollo de eficaces y seguros antiparasitarios, los nematodos gastrointestinales siguen siendo serios obstáculos para el desarrollo de la ganadería en los sistemas de producción bovino y ovino, debido a la alarmante extensión de la resistencia antihelmíntica principalmente en los nematodos gastrointestinales de ovinos. Esta preocupante situación, ligada a la necesidad de desarrollar sistemas de producción pecuarios orgánicos está jalonando la investigación parasitológica focalizada en el desarrollo de diferentes estrategias no químicas para el control sostenible de los parásitos en rumiantes.

Hasta ahora, los productores han estado dependiendo del empleo de antiparasitarios de origen químico para el control de los parásitos. Sin embargo, el mal uso que se ha hecho de estos compuestos ha posibilitado la aparición de resistencia parasitaria a los antihelmínticos disponibles comercialmente, problema que induce a los productores a incrementar la frecuencia de los tratamientos, cuando empiezan a ser evidentes fallas en la eficacia antihelmíntica.

Si bien la resistencia parasitaria tiene un origen multifactorial, existe consenso entre los parasitólogos en considerar que el principal factor que contribuye al desarrollo de la resistencia es el concepto de parásitos en refugio, entendido esto como la subpoblación de parásitos que en un predio no es

sometida a control químico. Consecuentemente, se informa de la necesidad de desarrollar distintas estrategias que estimulen el mantenimiento de parásitos en refugio como método para minimizar el riesgo de la aparición de resistencia en las fincas.

En este contexto, se propone que el mejor método para frenar el desarrollo de la resistencia son los tratamientos selectivos; es decir, tratar solamente a los animales que se pueden beneficiar con dichos tratamientos, o sea, aquellos cuyas altas cargas parasitarias se correlacionan con su desempeño productivo. Los tratamientos dirigidos y los selectivos dirigidos contribuyen, de acuerdo con este enfoque, a la generación y mantenimiento de poblaciones parasitarias en refugio.

La aplicación de estas estrategias sugiere que para su verificación y eficacia se debe tener como soporte el uso de indicadores, los cuales han sido agrupados como indicadores productivos, patofisiológicos y parasitológicos.

Dada la complejidad de las nuevas estrategias, su adopción encontrará dificultades (culturales, económicas) por parte de los productores debido a la incertidumbre de sus bondades. De donde se desprende que se deben desarrollar e implementar adecuadas políticas gubernamentales de transferencia de tecnología y de capacitación sobre los modernos enfoques de control de parásitos.

## 6. TANINOS CONDENSADOS: UNA ALTERNATIVA AL CONTROL CONVENCIONAL DE LOS NEMATODOS GASTROINTESTINALES EN RUMIANTES

El parasitismo gastrointestinal, ocasionado por los nematodos gastrointestinales, afecta la salud de los animales, lo que se traduce en pérdidas económicas para los productores (Min y Hart, 2003). Con el objeto de contrarrestar las consecuencias negativas que ocasiona el parasitismo gastrointestinal, los productores han tenido como práctica principal el uso de la quimioprofilaxis, basada en el uso continuo de medicamentos antihelmínticos, a pesar de la existencia de otras recomendaciones y disponibilidades de otros métodos de control parasitario como el control biológico, la herbolaria, las rotaciones de potreros, el uso de animales genéticamente resistentes a los parásitos, entre otros. Aun así, la práctica habitual es el uso de compuestos químicos, favorecida tal vez por el alto grado de eficacia que exhiben estas sustancias y la facilidad de aplicación de las mismas (Márquez, 2008; Amarante, 2014).

Sin embargo, este método de control es hoy objeto de mucha preocupación en el mundo por parte de los consumidores debido al incremento de residuos químicos antiparasitarios en los alimentos, la resistencia parasitaria y la ecotoxicidad. Por ello, se ha originado una tendencia mundial hacia la producción orgánica y métodos de control sostenibles, es decir, el uso de métodos amigables con el medio ambiente que reduzcan los riesgos del desarrollo de la resistencia y de la presencia de residuos de antiparasitarios en los productos de origen animal.

En consonancia con esta preocupación, un tema que se está promoviendo y está tomando auge en los ámbitos





científico y académico es el concepto de “producción limpia, ecológica y ética” en los sistemas de producción pecuarios, para lo cual es necesario reducir el uso de compuestos químicos (producción limpia), disminuir el impacto negativo en el medio ambiente (producción ecológica) y brindar un mayor cuidado en el manejo de los animales (producción ética). Esta exigencia o presión social constituye, de por sí, un reto grande para los productores, en tanto optar por la producción limpia implica limitar el uso de medicamentos sintéticos, hormonas y antibióticos, al tiempo que debe mitigarse el impacto ambiental y hacer uso de consideraciones de bienestar animal (Jackson *et al.*, 2009; Molento, 2009; Nari, 2011; Durmic y Blache, 2012; Hoste y Torres-Acosta, 2012).

**Una de las alternativas que hoy llama la atención para el control de los parásitos internos en rumiantes es el uso de plantas bioactivas, cuyos metabolitos secundarios han demostrado tener propiedades antiparasitarias, como es el caso de los taninos condensados, especialmente en ovinos que es, hasta ahora, la especie más estudiada al respecto.**

Esta es la razón por la cual se están evaluando las potencialidades de algunas sustancias presentes (metabolitos secundarios) en los forrajes, las cuales, según los investigadores pueden constituir una excelente alternativa para disminuir los niveles de enfermedades parasitarias en los animales.

Si bien es obvio el papel que desempeñan las plantas en los rumiantes como fuente nutricional, éstas pueden ser adicionalmente fuentes de algunos metabolitos que contribuyen en los animales a responder mejor frente al desafío de los parásitos en las praderas, sean con efectos directos, es decir, que desplieguen propiedades antiparasitarias directa sobre los parásitos, o indirectamente incrementando la resistencia de estos hospederos. Esta es la razón por la cual productores y curanderos han empleado desde tiempos remotos la herbolaria o fitomedicina. Las plantas ricas en taninos condensados son objeto de atención en el ámbito científico por sus propiedades antiparasitarias, y se ha demostrado también el efecto positivo que tienen sobre aspectos reproductivos, de producción de lana en ovinos y de la salud, en general, de estos rumiantes. Sin embargo, es amplia la documentación que informa sobre los efectos negativos que los taninos condensados tienen también sobre los animales que los consumen (Hess *et al.*, 2006; Waghorn, 2007; Tiemann *et al.*, 2008).

Los taninos condensados constituyen funciones de defensa de las plantas contra bacterias, hongos y animales herbívoros, así como funciones de modulación de mecanismos de tolerancia cuando ellas se encuentran en situaciones de estrés por factores abióticos, especialmente. Efectos benéficos de estos compuestos secundarios se han observado también en los animales que los consumen en las

forrajeras leguminosas siempre y cuando la concentración de taninos no supere 4% de materia seca o cuando se les suministra en la dieta. Estas bondades de los taninos condensados en rumiantes como los ovinos tienen que ver con incrementos en la capacidad productiva de estos animales, la eficiencia de la utilización de los forrajes, la tasa de ovulación, la calidad de la leche y la lana y en actividades antiparasitarias, en particular contra los nematodos gastrointestinales (Durmich y Blache, 2012). Adicionalmente, existen evidencias de un mayor aprovechamiento de las proteínas de la ingesta debido a que, por una parte, disminuyen la actividad proteolítica de las bacterias ruminales y, por otra, se unen a las proteínas gracias a la

alta capacidad que tienen de unirse a las proteínas (Min *et al.*, 2005; Iqbal *et al.*, 2007; Kariuki y Norton, 2008).

Sin embargo, cuando las plantas tienen contenidos de taninos condensados superiores a 4% de materia seca, los efectos son negativos expresados en la reducción de la palatabilidad y digestibilidad de los forrajes y la producción de carne. El propósito de este capítulo es presentar y discutir el desarrollo que ha tenido hasta el momento el uso de taninos condensados, como estrategia promisoría para el control de los parásitos en rumiantes, resaltando las evidencias que los estudios *in vitro* e *in vivo* arrojan sobre los beneficios del uso de los taninos condensados en los rumiantes (Min *et al.*, 2003).





## 6.1 COMPUESTOS ANTIHELMÍNTICOS EN LAS PLANTAS



Desde hace siglos, y aún en los países en desarrollo en el mundo, los productores (pastores y ocasionalmente algunos veterinarios) emplean plantas o productos de éstas para el tratamiento de las diferentes enfermedades que afectan a los animales, entre ellas las parasitarias. Existen evidencias de plantas que tienen compuestos en las semillas, en el follaje o en la corteza con propiedades antihelmínticas, contra hemoparásitos y ectoparásitos; algunos ejemplos son la acacia y artemisa que se han empleado para el tratamiento de animales infectados con *Trypanosoma* spp. y *Plasmodium* spp.; las hojas de tabaco que han sido usadas para el control de parásitos externos; el aceite de quenopodio, derivado de *Chenopodium abrosioides*, usado para el tratamiento de humanos y animales monogástricos infectados con nematodos parásitos como *Parascaris* spp.

y *Ascaris* spp. La fuente principal del conocimiento de plantas con propiedades antihelmínticas ha sido la etnoveterinaria, y hoy existe en diferentes países del mundo documentación sobre los extractos y preparaciones de plantas que han sido empleados para el control de los parásitos no sólo en los animales sino también en los humanos. Sin embargo, la mayoría de los reportes de las fuentes de la etnoveterinaria provienen de observaciones y no de estudios controlados, aunque es cada vez mayor el número de estudios controlados que se están llevando a cabo (Durmic y Lache, 2012).

**Entonces, la validación científica de los efectos de los taninos como antiparasitarios, al igual que sus efectos colaterales, debe ser realizada previamente, antes de ser adoptada como un método de control parasitario. De acuerdo con esta premisa, es amplia la investigación que se ha llevado a cabo en fincas para demostrar las bondades de las plantas ricas en taninos, y cuyo interés actual está focalizado en profundizar más sobre los mecanismos de acción de estas sustancias en los rumiantes.**

Para una mayor comprensión del tema es pertinente definir algunos términos que se emplean en este capítulo.

### 6.1.1 Metabolitos secundarios

Son compuestos químicos que los sintetizan las plantas para cumplir algunas funciones que no son esenciales para éstas, de forma que su ausencia no es fatal para la planta, ya que no intervienen en el metabolismo primario de las plantas. Los metabolitos secundarios de las plantas intervienen en las interacciones ecológicas entre la planta y su ambiente.

**La producción de metabolitos secundarios es una característica importante de las plantas, que las diferencian del reino animal, en tanto en este último, a excepción de encontrarse ocasionalmente en algunos insectos e invertebrados, no producen estas sustancias no esenciales para la supervivencia.**

Estos compuestos secundarios o bioactivos son empleados por las plantas como respuesta al estrés ambiental o a presiones de selección de depredadores o competidores como los animales u otros organismos vivientes. La diferencia de un metabolito secundario de un metabolito primario (carbohidratos, clorofila, aminoácidos, etc.) es que parece que los primeros no son esenciales para el crecimiento y desarrollo de las plantas, sino que más bien actúan en éstas como mecanismo de defensa ante situaciones de estrés o estímulos externos. Los principales metabolitos secundarios de las plantas que han demostrado actividad antihelmíntica son los terpenoides, fenilpropanoides, alcaloides, aromáticos, saponinas, enzimas, ácidos grasos, antraquinonas y taninos.

### 6.1.2 Etnoveterinaria

Es el estudio interdisciplinario y holístico de los sistemas de conocimientos locales asociados a prácticas, aptitudes, creencias y estructuras sociales pertenecientes a la producción animal, con el fin de aplicarlos a proyectos de desarrollo agropecuario que tengan como objetivo mejorar el nivel de vida de la población e incrementar sus producciones. El propósito de la etnoveterinaria es la comprensión integral de la salud

y el manejo de los animales en un contexto ecológico, socioeconómico, cultural, político y técnico-científico, que contribuya a la obtención de una mayor eficacia de la tecnología o los recursos empleados en la producción animal. La aplicación de la etnoveterinaria implica hacer uso de las diferentes disciplinas científicas propias de un determinado sistema de producción.



### 6.1.3 Etnobotánica

Es el estudio de los materiales de origen botánico y el uso humano, es decir, es la relación que existe entre las

plantas y los seres humanos. Puede decirse que la etnobotánica hace parte de la etnoveterinaria.

### 6.1.4 Herbolaria

La herbolaria es el conjunto de conocimientos relativos a las propiedades curativas de las plantas, o conjunto de conocimientos basados en el uso de extractos de plantas medicinales. Es una práctica mile-

naria del ser humanos que aún se emplea hoy. Existe en la actualidad abundante información científica sobre la herbolaria. Comúnmente se emplea el término fitoterapia para referirse a la herbolaria.

### 6.1.5 Nutracéutico

Nutracéutico es el alimento o parte de un alimento que provee un beneficio para la salud, incluyendo la prevención y el tratamiento de la enfermedad. No se conoce bien el mecanismo a través del cual el consumo de extractos de ciertas plantas puede afectar la motilidad, reproducción y viabilidad de los parásitos en pruebas tanto *in vivo* como *in vitro*. Se sugiere que el efecto antiparasitario de esos extractos puede obedecer a una mayor respuesta inmune de los animales contra los parásitos, derivada de la mejoría en la nutrición de los animales al consumir este tipo de plantas y, por tanto, en virtud del mayor consumo de proteínas, pues se sabe que el incremento en el consumo de proteínas

mejora el sistema inmune de los animales hacia los parásitos. Aceptada esta hipótesis, los efectos de estas sustancias contra los parásitos serían entonces de tipo indirecto; sin embargo algunos compuestos de las plantas pueden tener efectos antihelmínticos de manera directa.

Algunos metabolitos secundarios de plantas han sido identificados, mientras que otros son aún desconocidos. A algunos se les ha asociado a mecanismos de defensa de las plantas contra los herbívoros en pastoreo, y otros -saponinas, alcaloides, aminoácidos no proteínicos, taninos y otros polifenoles, ligninas y glicósidos- han sido considerados responsables de actividades antiparasitarias.

A los metabolitos secundarios de las plantas forrajeras que más se les presta atención actualmente son los taninos condensados, y de éstos el énfasis de la investigación se dirige a sus potenciales propiedades antihelmínticas. En esta dirección, algunos forrajes como *Lotus* spp., *Hedysarum* spp., *Onobrichis* spp. y *Cichorium intybus* podrían ser considerados como alternativa al control de parásitos en sistemas de producción de rumiantes. Esto gracias a experimentos llevados a cabo con ovejas parasitadas, que mantuvieron altos niveles de producción cuando pastorearon en dichos forrajes, los cuales tienen alto valor nutritivo y altos contenidos de taninos condensados u otros metabolitos secundarios. Se ha demostrado, por ejemplo, que ovejas infectadas con *Teladorsagia circumcincta* y *Trichostrongylus colubriformis* han

expresado mayores niveles de productividad cuando han pastoreado en el forraje *Hedysarum coronarium* (sulla) que ovejas, con la misma carga parasitaria, que pastorearon en el forraje *Medicago sativa*, que tiene un bajo contenido de taninos condensados.

**Esto puede sugerir que los candidatos ideales para ser empleados como estrategias de control de parásitos internos de rumiantes serían aquellos cuyo consumo por parte de los animales reflejen en éstos un buen desempeño productivo y un efecto antihelmíntico.**

La **tabla 22** presenta los efectos que algunas plantas bioactivas tienen sobre ciertos sistemas de órganos en los rumiantes.





**Tabla 22.** Efectos de plantas bioactivas sobre los sistemas o funciones biológicas que tienen consecuencias sobre la salud y el bienestar de los animales

| Órganos o funciones              | Efectos positivos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Efectos negativos                                                                                                                                                             |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Órganos digestivos               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                               |
|                                  | Palatabilidad                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Aversión                                                                                                                                                                      |
| Consumo de alimentos             | Incremento de la ingesta                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Reducción de la ingesta                                                                                                                                                       |
|                                  | Automedicación                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                               |
| Estómago                         | Impide daños gástricos<br>Mejoran la actividad microbial<br>Reducen el metano<br>Mejora la digestión de la fibra<br>Incrementan los AGV                                                                                                                                                                                                                       | Gastroenteritis<br>Reducen la actividad microbial<br>Reducen la utilización de fibra<br>Reducen los AGV<br>Atonía ruminal                                                     |
| Rumen                            | Incrementan el propionato<br>Unión a las proteínas<br>Reducen la proteólisis, aminólisis<br>Incrementan síntesis de proteína microbial<br>Controlan desórdenes del rumen<br>Reducen la biohidrogenación<br>Mejoran la digestión<br>Mejora la eficiencia de los alimentos<br>Mantienen el balance de la microflora<br>Inhiben/destruyen patógenos intestinales | Reducen la actividad enzimática<br>Reducen la eficiencia alimentaria<br>Disminuyen la utilización de nutrientes<br>Alteran la fisiología y la anatomía de la pared intestinal |
| Intestino                        | Reducen la excreción de bacterias alimentarias<br>Reducen el espasmo gastrointestinal, o motilidad<br>Impiden/curan la diarrea y la constipación                                                                                                                                                                                                              | Reducen la viscosidad del contenido intestinal                                                                                                                                |
| Hígado                           | Impiden daño hepático                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Daño hepático                                                                                                                                                                 |
| Sistema cardiovascular (Corazón) | Cardioprotector                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Arritmia<br>Síndrome hemorrágico<br>Necrosis cardiaca                                                                                                                         |
| Pulmones                         | Antitusígeno<br>Emoliente<br>Expectorante                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Enfisema alveolar<br>Necrosis pulmonar<br>Edema pulmonar                                                                                                                      |
| Vascular                         | Hipotensor                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                               |
|                                  | Estabilizante vascular                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                               |

| Órganos o funciones   | Efectos positivos                                                                                                                                                                      | Efectos negativos                                                                                                                             |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tracto urinario       |                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                               |
| Vejiga                | Diuréticos<br>Tratamiento de cistitis                                                                                                                                                  | Lesiones en vejiga urinaria<br>Hematuria<br>Cáncer<br>Necrosis                                                                                |
| Riñones               | Reducen/disuelven la formación de cálculos urinarios                                                                                                                                   | Glomerulonefritis<br>Degeneración tubular renal<br>Daño renal<br>Calcificación<br>Incrementan leucocitos y la gravedad específica de la orina |
| Piel, lana            |                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                               |
| Piel                  | Sanan heridas de la piel<br>Cicatrizantes<br>Alivian la irritación de la piel, inflamación<br>Sanan los eczemas, dermatitis<br>Sanan los abscesos y verrugas<br>Eliminan ectoparásitos | Fotosensibilización                                                                                                                           |
| Lana                  | Promueven la producción de los precursores de la lana                                                                                                                                  | Caída de la lana, alopecia                                                                                                                    |
|                       | Incrementan el crecimiento de la lana en ovinos                                                                                                                                        |                                                                                                                                               |
| Sangre                | Mantienen los parámetros sanguíneos                                                                                                                                                    | Alteran los parámetros sanguíneos                                                                                                             |
|                       | Disminuyen la glucosa sanguínea                                                                                                                                                        | Incrementan la glucosa sanguínea                                                                                                              |
| Parámetros sanguíneos | Incrementan la insulina sanguínea a corto plazo<br>Antihiperlipidémicos<br>Hipocolesterolémicos<br>Anticoagulantes                                                                     | Reducen la insulina sanguínea<br>Reducen/incrementan el hematocrito<br>Hemólisis<br>Anemia                                                    |

Fuente: Durmic y Blache, 2012.



6.2 ¿QUÉ SON LOS TANINOS?

Los taninos son un grupo complejo de compuestos secundarios de plantas, comúnmente consumidas por los rumiantes y que, dependiendo de su peso molecular, concentración y estructura química, tienen alta capacidad para reaccionar con macromoléculas y proteínas de los forrajes (figura 35). Estos compuestos están ampliamente distribuidos en el reino vegetal, como en los árboles, arbustos y plantas leguminosas herbáceas.

Los taninos se concentran más en las partes de las plantas que pueden ser más fácilmente consumidas por los herbívoros, como las hojas nuevas y las flores.

La presencia de taninos en las plantas varía según las condiciones ambientales en las que éstas crezcan; a pesar de la creencia de que se presentan solamente en regiones tropicales y áreas áridas o semiáridas (tabla 23).

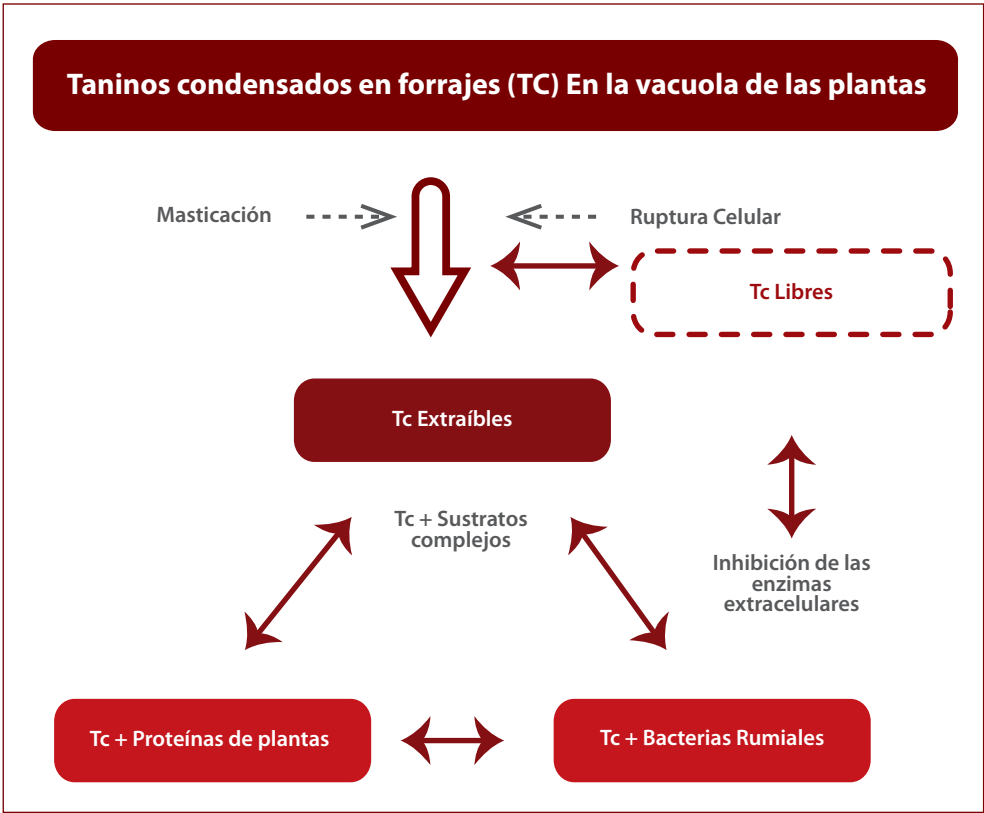


Figura 35. Efectos propuestos de los taninos condensados sobre bacterias ruminales y proteínas de plantas y sus interacciones. Fuente: modificada de Min et al., 2003.

Control sostenible de los nematodos gastrointestinales en rumiantes

Tabla 23. Clasificación de las especies forrajeras de clima templado según la concentración de taninos en su composición

| Especies                                            | Concentración de taninos totales en la planta, % MS |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Lotus grande ( <i>Lotus pedunculatus</i> )          | 5-7,7                                               |
| Sulla ( <i>Hedysarium coronarium</i> )              | 4,5                                                 |
| Trébol pata de pájaro ( <i>Lotus corniculatus</i> ) | 2-4,7                                               |
| Raigrás perenne ( <i>Lolium perenne</i> )           | 0,8-1                                               |
| Llantén ( <i>Plantagola anceolata</i> )             | 0,8-1                                               |
| Achicoria ( <i>Cichoriumintybus</i> )               | < 0,2                                               |
| Holcus lanatus                                      | < 0,2                                               |
| Trébol blanco ( <i>Trifoliumrepens</i> )            | < 0,2                                               |
| Trébol rojo ( <i>Trifolium pratense</i> )           | 0,17                                                |
| Alfalfa ( <i>Medicago sativa</i> )                  | 0,05                                                |

Fuente: Norton, 1999.

Los taninos varían en sus propiedades físicas, químicas, biológicas y su concentración en los vegetales dependiendo de la especie de planta (Kariuki y Norton, 2008; Bueno et al., 2008; Animut et al., 2008). En

la tabla 24 se muestra esto en leguminosas forrajeras.

En la tabla 25 se muestran los fenoles totales y el contenido de taninos en tréboles tropicales.

Tabla 24. Fenoles totales y cantidad de taninos en leguminosas forrajeras tropicales (g/kg MS)

|             | Especie                          | Fenoles totales | Taninos condensados |
|-------------|----------------------------------|-----------------|---------------------|
| Con taninos | <i>Aeschynomene americana</i>    | 16              | 8                   |
|             | <i>Clitoria laurifolia</i>       | 84              | 20-60               |
|             | <i>Desmodium heterophyllum</i>   | 34-39           | 17-26               |
|             | <i>Desmodium intortum</i>        | nm              | 32-34               |
|             | <i>Desmodium ovalifolium</i>     | nm              | 83-194              |
|             | <i>Indigo feraspicata</i>        | 12-26           | 6-10                |
|             | <i>Mimosa pigra</i>              | 90              | 80                  |
|             | <i>Peuraria phaseoloides</i>     | 9               | 3                   |
|             | <i>Vigna hosei</i>               | 7               | 4                   |
| Sin taninos | <i>Colapogonium mucinoides</i>   | 5               | nd                  |
|             | <i>Centrocema pubensces</i>      | nm              | nd                  |
|             | <i>Chamaecrista roduntifolia</i> | nm              | nd                  |
|             | <i>Desmodium triuflorus</i>      | nd              | nd                  |

Fuente: Norton, 1999.

**Tabla 25.** Fenoles totales y contenido de taninos en tréboles tropicales (g/kg MS)

| Especie                         | Fenoles totales | Taninos condensados   |              |             |
|---------------------------------|-----------------|-----------------------|--------------|-------------|
|                                 |                 | Precipitación pepsina | Vanilina-HCl | Butanol-HCl |
| <b>Con taninos</b>              |                 |                       |              |             |
| <i>Acacia neura</i>             | 86              | -                     | 31-44        | 11-14       |
| <i>Acacia angustissima</i>      | 161             | -                     | 59-66        | nd          |
| <i>Acacia auriculiformis</i>    | 80-130          | 11-83                 | -            | -           |
| <i>Acacia cianophylla</i>       | nm              | -40-70                | -            | -           |
| <i>Acacia nilotica</i>          | nm              | 79-90                 | -            | -           |
| <i>Acacia senegal</i>           | nm              | 4                     | -            | -           |
| <i>Acacia seyal</i>             | nm              | 2-4                   | -            | -           |
| <i>Acacia sieberiana</i>        | Nm              | 37                    | -            | -           |
| <i>Acaciatorilis</i>            | nm              | 40-61                 | -            | -           |
| <i>Acacia villosa</i>           | 120-130         | 6                     | -            | -           |
| <i>Albizia chinensis</i>        | 7-68            | 10-22                 | 24-33        | 12-15       |
| <i>Albizia falcata</i>          | 50-60           | 22                    | -            | -           |
| <i>Caliandra calothyrsus</i>    | 30-90           | 40-90                 | 79-111       | 15-21       |
| <i>Cadariocalyxgyroides</i>     | 82-120          | -                     | 42-71        | 26-28       |
| <i>Flemingia macropilla</i>     | 34-118          | 130-190               | 155          | -           |
| <i>Gliricidia sepium</i>        | 24-46           | 0                     | 0-303        | 0-171       |
| <i>Leucaena spp.</i>            | 9-92            | 7-40                  | 37-43        | 1-262       |
| <i>Prosopis sineraria</i>       | Nm              | -                     | -            | 105         |
| <i>Prosopis tamarugo</i>        | Nm              | 105                   | -            | -           |
| <i>Zizipsum mularia</i>         | nm              | -                     | -            | 130         |
| <b>Sin taninos</b>              |                 |                       |              |             |
| <i>Albizia lebbekj</i>          | 22-24           | 0                     | nd           | nd          |
| <i>Enterolobium cycloparpum</i> | 0-10            | 0                     | nd           | nd          |
| <i>Samanea saman</i>            | 16              | 0                     | nd           | nd          |
| <i>Sesbania grandiflora</i>     | 9               | 0                     | -            | nd          |
| <i>Sesbania sesban</i>          | 25-30           | -                     | nd           | -           |
| <i>Tipuanatipum</i>             | 22-198          | -                     | 0-42         | nd          |

Fuente: Norton, 1999.

Se ha observado que situaciones adversas a las plantas derivadas de estrés por sequías, la intensidad lumínica extrema y suelos cualitativamente pobres incrementan el contenido de taninos en las plantas, al igual que las variaciones estacionales, de las cuales se dice que correlacionan muy bien con el desarrollo fenológico y que esto es debido a la demanda de nutrientes. Existe documentación en la que se informa que durante el período de crecimiento de las plantas, cuando éstas se encuentran en máxima producción de forraje, los recursos disponibles para la síntesis de compuestos fenólicos son pocos. Por el contrario, cuando las plantas se encuentran en períodos de florecimiento, es decir, cuando el crecimiento se reduce, grandes cantidades de carbón están disponibles para la síntesis de taninos. Se observa, por ejemplo, una mayor concentración de taninos en las partes de las plantas que son atacadas por nematodos, hongos o bacterias, mediante lo cual inhiben el crecimiento de estos microorganismos.

El término tanino hace referencia al uso que desde hace muchos años el ser humano le ha dado para la preservación de la piel de los animales para transformarlas en cuero (curtiembre), aunque también contribuyen a la astringencia que dan a algunas bebidas como el té y el vino.

Algunas plantas sintetizan y movilizan taninos, pues los necesitan para la

conservación de su energía, y para la conservación del nitrógeno en suelos de baja fertilidad. También los emplean como mecanismo de defensa para defenderse de patógenos como bacterias, virus, hongos, insectos, y para repeler a los herbívoros manteniendo así sus posibilidades de sobrevivencia, al reducir la frecuencia de ataque de los rumiantes. Según algunos reportes, cuando una planta es atacada por herbívoros, aumenta su concentración de taninos, como ocurrió en el caso de una especie africana de *Acacia* que incrementó su cantidad de taninos 15 minutos después de iniciada la ingestión por parte del rumiante (Torres-Acosta y Oste, 2008).

Comúnmente se conoce como plantas bioactivas aquellas que tienen metabolitos secundarios como los taninos condensados; se les considera así más por sus efectos benéficos sobre la salud de los animales que por el valor nutricional directo que tienen, en este caso, para los rumiantes. Otras plantas tienen otros metabolitos secundarios que pueden tener mayor impacto que los taninos condensados sobre el desempeño de los animales, como es el caso de los taninos hidrolizables que, si bien son potencialmente tóxicos para los animales, son también degradables en el rumen, lo cual determina la importancia de determinar la presencia de otros metabolitos secundarios al momento de evaluar taninos condensados contenidos en las plantas (Otero e Hidalgo, 2004).



Inicialmente se creyó que los taninos eran dañinos para los rumiantes, pero posteriormente los estudios llevados a cabo *in vivo* han demostrado que estas sustancias tienen efectos benéficos en los animales, lo cual ha acrecentado en la actualidad el interés por estos compuestos como integrantes de la dieta de los rumiantes dados sus beneficios desde el punto de vista nutricional y de la salud de los animales, en general. Los beneficios o efectos deletéreos de los taninos están en función de la cantidad de tanino consumida, de su estructura química, su peso molecular y de la especie animal que lo consuma. La mejora en el estado de la salud de los rumiantes, particularmente sus efectos antiparasitarios y en el desempeño productivo de los animales, ha motivado un sinnúmero de investigaciones que han esclarecido aún más aspectos relacionados con sus efectos en los animales (McSweeney *et al.*, 2001; Otero e Hidalgo, 2004).

Resultados de diferentes estudios han demostrado que el consumo de altas cantidades de taninos reducen la ingestión voluntaria y la digestibilidad de los nutrientes, lo que se conoce como factor antinutricional, mientras que el consumo de pequeñas cantidades puede mejorar el rendimiento productivo de los animales, debido a la menor degradación ruminal de la proteína y, en consecuencia, a una mayor disponibilidad de aminoácidos que pueden ser absorbidos en el intestino delgado. Particularmente, los efectos anti-

nutricionales de los taninos están asociados a la habilidad que tienen para unirse a las proteínas de la dieta, a polímeros como la celulosa, hemicelulosa y pectina, al igual que a minerales, con lo cual retardan la digestión (McSweeney *et al.*, 2001; Otero e Hidalgo, 2004).

Los efectos negativos de los taninos condensados (TC) se relacionan con la disminución del consumo de alimentos, debido probablemente a la reducción de la palatabilidad ocasionada por los efectos astringentes de estos compuestos en la saliva, lo cual afecta la digestión de los rumiantes generando consecuencias negativas sobre el crecimiento de los animales. Así mismo, los TC producen sensación de llenado del rumen debido a la disminución de la fermentación, y reducen la digestibilidad de las células cuando se unen a carbohidratos estructurales o a las enzimas de las bacterias (McSweeney *et al.*, 2001; Otero e Hidalgo, 2004).



## 6.3 ESTRUCTURA QUÍMICA DE LOS TANINOS

Los taninos son compuestos fenólicos de elevado peso molecular que se encuentran en la naturaleza, especialmente en árboles, forrajeras leguminosas y otras especies de plantas. Estos compuestos polifenólicos se originan en las plantas y pueden ser de tres clases: taninos hidrolizables, taninos condensados o proantocianidinas, y florotaninos. Los taninos hidrolizables están compuestos de un carbohidrato central cuyos grupos hidroxilo son esterificados con ácidos gálico y hexahidroxidifénico; los condensados son polímeros de unidades flavonoides; los florotaninos se encuentran principalmente en las algas pardas. En esencia, las diferencias entre taninos hidrolizables y condensados estaría dada por sus diferencias estructurales, lo cual influye en las distintas actividades de estos dos grupos, pues los efectos de los condensados están determinados por sus interacciones con las proteínas, y esto no ocurre con los hidrolizables, que son fácilmente degradados y no pueden interactuar con las proteínas.

Los taninos hidrolizables son moléculas que tienen un carbohidrato en posición central, generalmente D-glucosa, cuyos grupos hidroxilos son esterificados con grupos fenólicos como los ácidos gálico o elágico, tienen menor peso molecular (500-3000 Da) que los condensados, son más solubles en agua y se concentran

más en las vainas de las frutas y en las hojas de los árboles. Es importante tener en cuenta que los productos de degradación de los taninos hidrolizables, a diferencia de los condensados, pueden absorberse en el intestino delgado y ser potencialmente tóxicos para estos rumiantes, especialmente cuando se suministran en grandes cantidades sin el suficiente tiempo de adaptación de la flora microbial.

Los taninos condensados son polímeros de unidades de flavonol (flavan-3-ol) unidos mediante enlace carbón-carbón que no son susceptibles a degradación enzimática anaeróbica. Pueden ser oxidativamente degradados en ácido a antocianidina, por ello se les conoce también como proantocianidinas. Se encuentran ampliamente en las plantas dicotiledóneas mientras que en las gramíneas su presencia no es frecuente, y son de mayor peso molecular (1000-20000 Da) que los hidrolizables. Los taninos condensados son más comunes que los hidrolizables y se encuentran en diversos tipos de plantas como leguminosas, árboles y arbustos. Son estructuralmente complejos de oligómeros y polímeros de unidades flavonoides (flavan-3-ol, flavan-3,4-diol y biflavanes) unidos mediante enlace carbono-carbono, y no son susceptibles de degradación enzimática anaeróbica. Normalmente se encuentran en las vacuolas de las



células y en las paredes celulares de las plantas. Estos taninos interactúan bastante en la nutrición de los rumiantes debido a su alta capacidad para ligarse a las proteínas de los forrajes en el rumen luego de la masticación y a su capacidad para reducir la degradación de proteínas y mejorar su comportamiento cuando las concentraciones de proteína cruda de la dieta exceden los requerimientos (McSweeney *et al.*, 2001; Störn *et al.*, 2007; Waghorn, 2007).

Se considera que la característica más importante de los taninos con-

densados es su facilidad para ligarse a las proteínas y formar complejos, lo cual define sus efectos positivos y negativos en los rumiantes. Este grupo de taninos se unen a proteínas a un pH cercano al neutro y tienen mayor afinidad por las de cadena larga, ricas en el aminoácido prolina. La formación del complejo TC-proteína impide que las proteínas sean degradadas en el rumen; ya en el abomaso y en el intestino se degradan en un pH menor a 3,5 y las proteínas se liberan para ser aprovechadas por el rumiante (Waghorn, 2007; McSweeney *et al.*, 2001).

## 6.4 PROPIEDADES BIOLÓGICAS DE LOS TANINOS CONDENSADOS

### 6.4.1 Efectos negativos

Debido a su estructura química, los taninos condensados tienen la capacidad de unirse a distintos compuestos como proteínas, carbohidratos, celulosa, polisacáridos, membranas de células bacterianas y enzimas en la digestión de estos compuestos. En esos procesos, y dependiendo de su concentración fundamentalmente, es que los efectos de los taninos condensados pueden ser positivos o negativos.

Sobre los efectos negativos de los taninos condensados se mencionan que afectan el consumo de los alimentos, el crecimiento de los rumiantes y el valor nutritivo de los forrajes. Lo primero porque la unión de los

taninos con las proteínas de la saliva hace que se genere una sensación de astringencia, con la cual se disminuye la palatabilidad de los forrajes afectando, por tanto, la digestión. Este fenómeno es potenciado también debido a que reducen la fermentación, provocando un efecto de llenado del rumen (Otero e Hidalgo, 2004; Nguyen *et al.*, 2005). En relación con el crecimiento de los rumiantes existen reportes que señalan que altas concentraciones de taninos condensados en la dieta afectan negativamente el crecimiento de los animales en tanto se disminuyen la palatabilidad y el consumo de alimentos (**tabla 26**).

**Tabla 26.** Factores antinutricionales en forrajes y leguminosas en la alimentación del ganado

| Factores antinutricionales  | Especies                            |
|-----------------------------|-------------------------------------|
| Mimosina                    | <i>Leucaena leucocephala</i>        |
| Indospicina                 | <i>Indigo feraspicta</i>            |
| <b>Glicósidos</b>           |                                     |
| Cianógenos                  | <i>Acacia giraffae</i>              |
|                             | <i>Acacia cunninghamii</i>          |
|                             | <i>Acacia sieberiana</i>            |
|                             | <i>Bambu sabambos</i>               |
|                             | <i>Manihotesculenta</i>             |
| Saponinas                   | <i>Albizia stipulata</i>            |
|                             | <i>Bassia latifolia</i>             |
|                             | <i>Sesbania sesban</i>              |
| <b>Fitoheماغلutininas</b>   |                                     |
| Ricina                      | <i>Bauhinia purpurea</i>            |
| Robina                      | <i>Robinia pseudoacacia</i>         |
| <b>Compuestos fenólicos</b> |                                     |
| Taninos                     | <i>Todas las plantas vasculares</i> |
| Ligninas                    | <i>Todas las plantas vasculares</i> |
| <b>Alcaloides</b>           |                                     |
| N-metil B-fenetilamina      | <i>Acacia berlandieri</i>           |
| Sesbanina                   | <i>Sesbania vesicaria</i>           |
|                             | <i>Sesbania drummodii</i>           |
|                             | <i>Sesbania puricea</i>             |
| <b>Triterpenos</b>          |                                     |
| Azadiractina                | <i>Azadirachta indica</i>           |
| Limonina                    | <i>Azadirachta indica</i>           |
| Oxalato                     | <i>Acacia aneura</i>                |

Fuente: Nguyen *et al.*, 2005.



### 6.4.2 Efectos positivos

Por ser compuestos polifenólicos, los taninos han sido extensamente estudiados, lo que ha permitido el descubrimiento de varias propiedades benéficas para la salud (nutracéuticos, antivirales, bacteriostáticos) de los humanos, entre las que se destaca la propiedad antioxidante que exhiben tanto los taninos hidrolizables como los condensados. De estos dos tipos de taninos se sabe que los hidrolizables se encuentran ampliamente

distribuidos en plantas, pero probablemente por dificultades relacionadas con la identificación, purificación y cuantificación se sabe menos sobre su impacto en la salud humana, mientras que la mayor atención se ha centrado en los taninos condensados. Aparte de la actividad antioxidante, a los taninos hidrolizables se le reconocen propiedades antidiabéticas y anticancerígenas (Martínez-Ortiz, 2010).

### 6.4.3 Nutracéuticos

La consideración de los taninos como nutracéuticos, particularmente los condensados, radica en las propiedades antihelmínticas de los flavonoides.



### 6.4.4 Antioxidantes

A los taninos se le atribuyen propiedades anticancerígenas debido a la alta capacidad que tienen para secuestrar radicales libres, que son los responsables de alterar el proceso de replicación del ADN y ocasionar mutaciones cancerígenas. Esta acción se fundamenta en que son capaces de neutralizar el oxígeno  $^1O_2$  (átomo de oxígeno en estado excitado, en

su forma más reactiva y activa del oxígeno, este estado del oxígeno se denomina oxigenosinglete). Son igualmente inhibidores no competitivos de la xantina oxidasa, que es una de las mayores generadoras de radicales libres en el metabolismo de las células (Martínez-Ortiz, 2010) (figura 36).

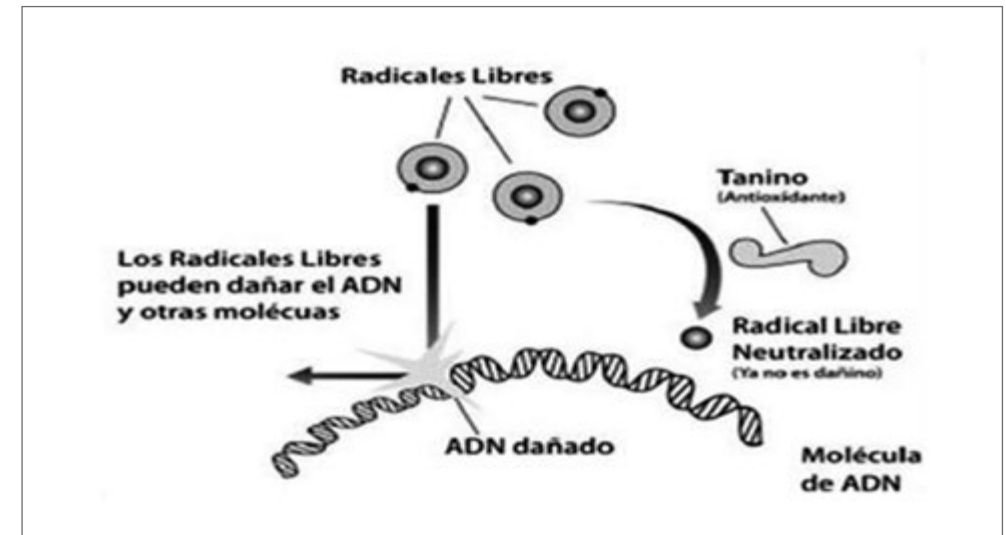


Figura 36. Esquema de la función antioxidante de un tanino  
Fuente: Martínez-Ortiz, 2010.

### 6.4.5 Antisépticos

Aunque se han demostrado efectos antivirales y antifúngicos de los taninos, desde el punto de vista de la actividad antiparasitaria de estos metabolitos son importantes en los rumiantes por su actividad antibacteriana contra bacterias ruminales,

pues en diversos estudios se ha observado que inhiben la síntesis de la pared celular de estas bacterias cuando penetran las células mediante la formación de complejos entre taninos y la capa de polímeros de las células (Martínez-Ortiz, 2010).

### 6.4.6 Preventivos de enfermedades cardiovasculares

Uno de los factores que predisponen a enfermedad cardiovascular son los incrementos de lipoproteínas (LDL). Gracias a la alta capacidad que tienen los flavonoides para captar radicales peroxil, los taninos condensados inhiben la peroxidación lipídica y oxidación de las lipoproteínas de baja densidad y, por tanto,

reducen la formación de trombos en las personas, previniendo enfermedades como la arteriosclerosis. Esta situación es la que explica las bondades que tienen el vino y el jugo de uvas (ricos en taninos) en personas con enfermedad coronaria (Martínez-Ortiz, 2010).



## 6.5 EFECTOS DE LOS TANINOS CONDENSADOS SOBRE LA SALUD ANIMAL

Es común que algunas enfermedades, como las parasitarias y otras relacionadas con desórdenes metabólicos y nutricionales, se presenten cuando los rumiantes consumen forrajes durante el pastoreo; por ejemplo, el timpanismo se debe a la formación de gas en el rumen por la alta solubilidad de las proteínas, situación que conduce a la formación de espuma en este órgano digestivo.

**En la actualidad, una de las principales razones por las cuales se ha centrado la atención en la posibilidad de hacer uso de metabolitos secundarios de plantas forrajeras para el control de los nematodos gastrointestinales de los rumiantes, es la alarmante extensión de la resistencia de estos parásitos a los antihelmínticos disponibles comercialmente.**

Esta situación ha estimulado investigaciones dirigidas a aportar información relacionada con los efectos funcionales de los taninos condensados sobre la fisiología, el desempeño productivo de los animales y los nematodos gastrointestinales de bovinos y ovinos (Nguyen *et al.*, 2005; Alonso *et al.*, 2008; Torres-Acosta y Hoste, 2008).

Sin embargo, la información reportada por la literatura mundial en relación con el efecto de los taninos

condensados sobre los nematodos gastrointestinales de los bovinos es escasa, y se cree que las siguientes dos razones pueden explicar estos estados diferentes de desarrollo de esta temática entre las especies ovina y bovina: a) la menor magnitud que tiene la resistencia antihelmíntica de los nematodos gastrointestinales de bovinos comparada con la de los ovinos y b) lo costoso que resulta realizar este tipo de investigaciones cuando se emplean bovinos. Esto quiere decir que no obstante compartir estas dos especies animales características similares en la fisiología digestiva, es necesario llevar a cabo estudios que permitan determinar la influencia que pueden ejercer las diferencias específicas de bovinos y ovinos en relación con el tamaño del rumen, ingestión de alimentos y la capacidad de digestión, sobre el efecto de los taninos condensados sobre los nematodos gastrointestinales de bovinos y ovinos, aunque algunos investigadores consideran que resultados similares se obtendrían cuando se emplean nematodos gastrointestinales de cada una de estas dos especies de rumiantes.

Ahora bien, algunos reportes (Otero e Hidalgo, 2004) dan cuenta de que las diferencias encontradas entre los bovinos y ovinos van más allá de sus diferencias específicas, que la

variabilidad de los resultados está asociada a factores relacionados con las plantas, los parásitos y la especie animal, y que los factores determinantes de esta variabilidad son la concentración y la estructura de los taninos condensados presentes en las diferentes especies de plantas. Al respecto, ensayos *in vivo* en ovejas sugieren que con umbrales alrededor de 3%-4% de taninos condensados en materia seca de forrajes se pueden lograr efectos antiparasitarios (30-40 g en materia seca). Valores superiores a estos han demostrado efectos perjudiciales en la salud de los animales, lo cual indica que estos compuestos secundarios de las plantas pueden tener efectos negativos en los animales cuando su consumo no es controlado. Así mismo, la naturaleza química de los taninos condensados puede influenciar su actividad antiparasitaria.



De otro lado, así como las actividades antiparasitarias de los taninos condensados está en función de su estructura química y de su concentración, resultados de estudios sugieren que la actividad antiparasitaria está en función también de la especie de parásito y de los estados de desarrollo de éste en su fase parasitaria. Por ejemplo, en estudios que han empleado el quebracho como fuente de nutrientes en ovejas y cabras con nematodos adultos establecidos, se han observado diferencias que tienen que ver con la especie de parásitos y sus localizaciones en el tracto digestivo. Por ejemplo, en las ovejas se observaron reducciones en la fecundidad de los parásitos y en el número de los mismos en las especies intestinales *Nematodirus battus* y *T. colubriformis*, mientras que en los parásitos del abomaso *T. circumcincta* y *H. contortus* no ocurrieron cambios. Por el contrario, en las cabras la reducción de la fecundidad de los parásitos se observó en *H. contortus* y *T. colubriformis*, pero no en *T. circumcincta* (Novobilsky *et al.*, 2011).

Así mismo, cuando se han empleado cabras se ha notado también que al suministrárseles taninos condensados y luego se les infecta artificialmente con los nematodos *H. contortus*, *T. circumcincta* y *T. colubriformis*, las reducciones en el número de parásitos han sido de 33%, 70% y 66%, respectivamente, cuando se les comparó con un grupo control. Estos resultados estarían indicando que el efecto de los taninos condensados sobre los nematodos gastrointestinales dependería también del estado de



desarrollo de esos parásitos que se expongan a los taninos, razón por la cual se cree que cuando larvas L3 de los nematodos gastrointestinales ingresan a un ambiente digestivo rico en taninos, el efecto antiparasitario radicaría en limitar el establecimiento de las larvas infectivas, y que cuando el suministro de taninos condensados se hace luego del establecimiento de las larvas, el efecto consistiría en reducir la fecundidad de los parásitos.

¿Cómo se explicarían esas diferencias encontradas entre el estado de desarrollo de las larvas de los nematodos gastrointestinales y entre las especies de estos parásitos? Se cree que el fenómeno podría estar relacionado con la susceptibilidad de los parásitos al enfrentarse a taninos condensados libres. Como es sabido, la unión del complejo proteína-tanino condensado está determinado por sus pesos moleculares, de sus composiciones, en este caso, la presencia del aminoácido prolina en las proteínas, y de las condiciones ambientales. Se sabe también que este complejo es estable en las situaciones normales del rumen a un pH neutro, y que se disocia en pH menores a 3,5 y mayores a 7,5. Entonces, las diferencias de ambiente existentes entre el rumen, el abomaso y el intestino delgado estarían relacionadas con las diferencias de taninos libres disponibles en esos órganos.

Finalmente, el efecto parasítico de los taninos condensados depende también de las especificidades de los rumiantes hospederos, en este caso de las condiciones particulares en

el lumen intestinal de estas especies de rumiantes.

Hasta el momento, se han desarrollado dos hipótesis del efecto antihelmíntico de los taninos condensados sobre los parásitos. Una sugiere un efecto indirecto de los TC sobre las larvas parasitarias, parásitos adultos y/o la fecundidad de los mismos. Esta hipótesis se soporta en la afinidad de los taninos para unirse con las proteínas; los taninos protegen las proteínas de la degradación ruminal, con lo cual un mayor flujo de éstas pasa al intestino delgado, donde se degradan dejando disponibles sus aminoácidos que son absorbidos en esta porción del tracto digestivo.

**Mayor utilización de las proteínas conduciría a una mejora en la parte nutricional de estos animales, lo cual se refleja en un incremento de la respuesta inmune de los animales hacia los parásitos. El efecto indirecto es una modificación de la respuesta inmune en la mucosa gastrointestinal del hospedero que afecta la biología de los nematodos gastrointestinales.**

La otra hipótesis sugiere un efecto directo de los taninos condensados sobre los parásitos cuando actúan sobre la biología, estructura y/o ultraestructura del parásito, tal como lo hace un antihelmíntico de origen químico. De acuerdo con esta hipótesis los taninos condensados tienen alta afinidad para unirse a las proteínas y cambiar sus propiedades físicas y químicas. Debido a que la cutícula de los nematodos es rica en prolina

e hidroxiprolina, los taninos condensados se unen a estas moléculas originando cambios cuticulares. Estos mismos aminoácidos se han encontrado recubriendo también la cavidad bucal, el esófago, la cloaca y la vulva de los nematodos gastrointestinales. Adicionalmente, se ha observado que estos taninos cuando entran en contacto con las larvas ingeridas por los rumiantes inhiben el desenvaine de las larvas L3, con lo cual evita que puedan establecerse en su sitio de acción y puedan continuar con su ciclo evolutivo.

**Cada vez es mayor el interés en explorar la forma en que los taninos afectan la biología de los nematodos gastrointestinales. Existen fuertes indicios de que el mecanismo de acción de los taninos sobre las larvas infectantes (L3) de *H. contortus* y *T. colubriformis* consiste en evitar que los parásitos desenvainen (Torres-Acosta y Hoste, 2008; Novobilsky et al., 2011).**

Motivados por este interés se han desarrollado estudios tanto en condiciones *in vivo* como *in vitro* para comprender los efectos directos e indirectos de los taninos condensados sobre los nematodos gastrointestinales (Novobilsky et al., 2011). Por ejemplo, se ha demostrado, mediante pruebas *in vivo* la capacidad que tienen los taninos condensados para inhibir la eclosión de huevos de *Haemonchus contortus* de corderos cuando se alimentaron con dietas que tenían concentraciones de estos compuestos de 2% y 3%, situación

que no se observó en un grupo control sin tratamiento (Bahuaud et al., 2006; Brunet et al., 2007; citados por Novobilsky et al., 2011; Alonso-Díaz et al., 2008). De la misma manera, en una prueba *in vivo*, se notó una menor reducción de los recuentos de huevos por gramo de materia fecal en los animales tratados comparados con los del grupo no tratado.

En resultados de algunos estudios se encuentra que extractos de taninos condensados extraídos de *Cichorium intybus* reducen la motilidad de las larvas de *D. viviparus* y nematodos gastrointestinales, siendo mayor la inhibición de la motilidad en las larvas de *D. viviparus* que en los nematodos gastrointestinales, lo cual podría deberse a la mayor sensibilidad de este parásito pulmonar a los taninos condensados, debido a que éstos carecen de una cutícula protectora como la de los nematodos gastrointestinales (Molan et al., 2003). La superficie de proteína de la vaina puede interactuar con los taninos condensados y protege las larvas, mientras que la ausencia de una vaina pone las larvas en contacto directo con los taninos condensados lo que las expone a un mayor efecto paralizante.

Otros estudios han demostrado la capacidad de los taninos condensados para actuar no sólo indirectamente sino directamente sobre los parásitos intestinales y pulmonares de ovinos y venados, como *Trichostrongylus colubriformis*, *T. axei*, *Dictyocaulus* spp., y *Ostertagia circumcincta* (Molan



*et al.*, 2003). En este mismo contexto de investigación, algunos reportes demuestran la acción directa de los taninos sobre los parásitos al interferir la producción de huevos de parásitos y en el desarrollo del estadio larvario infectivo (tabla 27) (Otero, 2004). En particular, se ha demostrado que extractos de plantas como *L. pedunculatus*, *L. corniculatus*, *H. coronarium* y *O. viciifolia* reducen el tiempo de desarrollo de huevo a larvas y la movilidad de larvas de nematodos gastrointestinales (Novobilsky *et al.*, 2011). Un resumen de los efectos de los taninos condensados sobre la salud, la producción, los parásitos y el bienestar animal se presenta a continuación.

Según Waghorn (2007) los efectos de los taninos condensados en la dieta sobre la digestión de los rumiantes son:

- Reducen la digestión ruminal de las proteínas de las plantas.
- Reducen la concentración de amonio en el rumen.
- Reducen la solubilidad de las proteínas.
- Incrementan la proporción de las proteínas que llegan al intestino.
- Inhiben algunas bacterias del rumen.
- Reducen la digestibilidad del nitrógeno; incrementan la concentración de nitrógeno fecal.
- Reducen la excreción del nitrógeno urinario.
- Reducen la tasa de absorción de amino desde el intestino.
- Reducen la DM de la dieta capaz de ser digerida.
- Menor proporción de energía de la dieta que se pierde en metano.

- Alteran la selección de la dieta.
- Reducen el consumo voluntario de la dieta. Reducen la tasa de la digestión.
- Incrementan el volumen del rumen.
- Reducen la producción en rumen de ácidos grasos volátiles.
- Ocasionalmente incrementan pero reducen usualmente la absorción de aminoácidos.
- Mejora la tolerancia al parasitismo gastrointestinal.
- Reducen la adhesión de las heces a la lana.
- Dañan el abomaso o el intestino.

Según Warghon, 2007 los potenciales beneficios de dietas que contienen taninos condensados para el bienestar animal y la sostenibilidad ambiental son:

- Reducen la necesidad de desparasitaciones con antihelmínticos.
- Baja incidencia de heces adheridas en la lana.
- Baja producción de nitrógeno urinario y menos costos energéticos para síntesis de urea.
- Previene el timpanismo.
- Potencial para balancear necesidades de nutrientes con mezcla de dietas que incluyan leguminosas y taninos condensados.
- Posibles beneficios para la integridad intestinal (efecto antibiótico).
- Reduce riesgos de laminitis y enfisema pulmonar.
- Reducción en pérdidas de energía a metano.
- Reduce pérdidas de nitrógeno a  $N_2O$  y lixiviación.
- Reduce requerimientos para fertilización con nitrógeno.

## Control sostenible de los nematodos gastrointestinales en rumiantes

**Tabla 27.** Efecto del pastoreo en forrajes que contienen taninos condensados sobre el crecimiento y estado parasitario de cordeles desparasitados y no desparasitados

| Experimento 1<br>(28 días)          | Lucerna | Sulla | <i>Lotus pedunculatus</i> |
|-------------------------------------|---------|-------|---------------------------|
| Total TC (g/kg MS)                  | 1       | 120   | -                         |
| Ganancia de peso (g/día)            |         |       |                           |
| Con tratamiento antihelmíntico      | 263     | 316   | -                         |
| No tratado                          | 28      | 231   | -                         |
| Recuento hpg, no tratado            | 2220    | 1320  | -                         |
| Experimento 2 (42 días)             |         |       |                           |
| Total TC (g/kg MS)                  | 2       | 99    | -                         |
| Ganancia de peso (g/día)            |         |       |                           |
| Con tratamiento antihelmíntico      | 184     | 200   | -                         |
| No tratado                          | -39     | 129   |                           |
| Total carga parasitaria, no tratado | 19268   | 8016  |                           |
| Experimento 3 (42 días)             |         |       |                           |
| Ganancia de peso (g/día)            | 243     | 226   | 232                       |
| Con tratamiento antihelmíntico      | 242     | 226   | 232                       |
| No tratado                          | 121     | 175   | 160                       |
| Total carga parasitaria, no tratado | 18084   | 13090 | 23665                     |

Fuente: Min *et al.*, 2003.



## 6.6 CONCLUSIONES

Las consecuencias indeseables derivadas de la dependencia y mal uso de los antihelmínticos comercialmente disponibles para el control de los nematodos gastrointestinales del ganado -como la resistencia parasitaria, la presencia de residuos químicos en alimentos como la carne y la leche, y el daño al medio ambiente- están estimulando el desarrollo de nuevas estrategias para el control de los parásitos, que tengan como base estructurar una producción limpia, ecológica y ética. Este nuevo enfoque de producción constituye de por sí un reto grande para los productores de alimentos en el sector primario.

Entre las distintas estrategias no químicas de control propuestas para controlar de manera sostenible a los

nematodos gastrointestinales de los rumiantes, se destaca el uso de extracto de plantas bioactivas, dentro de los cuales los taninos condensados son considerados actualmente una alternativa al control químico.

Aunque los taninos condensados son responsables de efectos perjudiciales en los rumiantes, éstos pueden también beneficiarse de ellos si se usan de manera controlada en sus dietas, lo cual se refleja en el incremento en la ganancia de peso vivo, en mayores producciones de leche y lana y en efectos antiparasitarios. El uso de estos compuestos bioactivos, presentes en muchas plantas forrajeras, ha demostrado ser eficaz para el control de los parásitos del abomaso y del intestino delgado en rumiantes.



## 7. EL USO DE HONGOS NEMATÓFAGOS COMO ALTERNATIVA NO QUÍMICA DE CONTROL DE NEMATODOS GASTROINTESTINALES DE RUMIANTES

Los parásitos internos del ganado ocasionan enfermedades parasitarias, que se reflejan en pérdidas en la industria ganadera por los efectos adversos que producen en los bovinos, no obstante el formidable logro obtenido gracias al descubrimiento y desarrollo de medicamentos antihelmínticos. Los nematodos gastrointestinales reducen la ganancia de peso y la producción de leche, en particular en regiones tropicales como Colombia, donde las condiciones ambientales, como humedad y temperatura, son óptimas para su desarrollo y supervivencia (Márquez, 2008b).

Para contrarrestar los perjuicios ocasionados por los parásitos gastrointestinales, la mayor parte de los ganaderos ha empleado de manera indiscriminada e inadecuada medicamentos antihelmínticos; esta práctica se ha facilitado por la existencia de una gama variada de compuestos antihelmínticos de amplio espectro y alta eficacia. Infortunadamente, el uso irracional de estas eficientes sustancias químicas ha llevado a inconvenientes como:

- Aparición de resistencia a los antihelmínticos en las poblaciones de nematodos.
- Efectos ecotóxicos, en particular, en los organismos no blanco en el ambiente, como la microfauna benéfica del estiércol.

- Presencia de residuos de estas sustancias químicas en productos de origen animal, principalmente en la leche.

Estos inconvenientes unidos a las cada vez mayores exigencias de los consumidores para que se produzcan alimentos con mínimos niveles de residuos químicos y mínimo impacto ambiental negativo en los procesos de producción de alimentos, ha estimulado la búsqueda y el desarrollo de métodos alternativos no químicos de control, con el objeto de minimizar el uso de antihelmínticos e implementar esquemas de control de endoparásitos del ganado tendientes a producir alimentos inocuos y de mayor calidad (Márquez, 2008b).



Entre las alternativas no químicas de control en investigación se destacan actualmente: el desarrollo de vacunas, la selección de animales resistentes mediante la identificación de marcadores moleculares asociados a la resistencia genética de los hospederos a los endoparásitos, la herbolaria o fitoterapia y el control biológico, entendido éste como la identificación y el uso de enemigos naturales para el control de las formas de vida libre de los nematodos gastrointestinales en las pasturas, entre los que se encuentran los hongos nematófagos (Saumell, 2006).

**Si bien estas herramientas tienen estados de desarrollo diferentes, el control biológico ha tenido un incremento notable en las dos últimas décadas y constituye hoy la posibilidad más segura y eficiente para el control de los nematodos gastrointestinales de rumiantes en las praderas, toda vez que se ha pasado de las observaciones y las experimentaciones en los laboratorios a los experimentos en campo.**

El interés y el progreso en el desarrollo de estas estrategias han aproximado mucho la posibilidad de introducir el control biológico en el marco de un esquema integrado para reducir el uso de los antihelmínticos (Saumell, 2000). Sin embargo, el gran potencial de esta alternativa de control parasitario dependerá, en un futuro, del interés comercial que manifieste la industria farmacéutica y de los precios, los cuales deben ser competitivos con los medicamentos antihelmínticos disponibles en la actualidad.

Los hongos nematófagos, u hongos antagonistas de nematodos, son una variedad de organismos que tienen como característica importante pasar de estado de saprobios a estado de parásitos en presencia de nematodos, a los cuales atrapan mediante el desarrollo de distintas estrategias de captura o de infección como: anillos simples o anillos constrictores, redes tridimensionales, dedos y ramas adhesivas. Hoy se sabe que existen más de 200 hongos nematófagos, de los cuales al género *Arthrobotrys* se le conocen más de 27 especies. De éstas, *Arthrobotrys oligospora* es el más estudiado actualmente (Saumell, 2006).

Tradicionalmente, los hongos nematófagos son clasificados en cuatro grupos: hongos atrapadores de nematodos, endoparásitos, parásitos de huevos y productores de toxinas. El tropismo, al igual que las estructuras de infección y las características ecológicas de estos organismos debe ser suficientemente conocido, con el objetivo de seleccionar adecuadamente los potenciales candidatos que puedan ser empleados como agentes de biocontrol de los nematodos gastrointestinales de los bovinos. El propósito de este capítulo es presentar el estado actual del conocimiento sobre los hongos nematófagos, basado especialmente en los datos extraídos de la literatura internacional y de la experiencia adquirida por este autor en el trajinar en este fascinante tema.

## 7.1 CONTROL BIOLÓGICO



El control biológico se define como el uso de microorganismos vivos introducidos en un medio ambiente para el control de los parásitos gastrointestinales del ganado, reduciendo las poblaciones parasitarias a niveles que no produzcan problemas clínicos en los animales ni ocasionen pérdidas económicas en los sistemas de producción ganaderos. El control biológico se diferencia de los antihelmínticos en tanto éstos se emplean para eliminar la totalidad de los parásitos en los animales, mientras que el primero es una estrategia que regula las poblaciones parasitarias. Una gama amplia de microorganismos se ha estudiado como potenciales agentes de control biológico de parásitos, entre

los cuales se encuentran bacterias, hongos, protozoos, nematodos, artrópodos, escarabajos de heces de animales y lombrices de tierra, los cuales deben caracterizarse por especificidad de acción, alta capacidad reproductiva y por resistir las condiciones medioambientales de la zona. Sin embargo, los que han mostrado tener un mayor efecto de reducción en las poblaciones larvales de parásitos de rumiantes son los escarabajos de heces animales, lombrices de tierra y hongos (Saumell, 2000).

El control biológico debe basarse en la utilización de agentes bióticos naturales de los agroecosistemas de Colombia, a partir de los cuales se



puedan elaborar preparados comerciales, para evitar la introducción de microorganismos de otras latitudes que puedan competir con los autóctonos y producir desequilibrios ambientales y reducción de la eficacia para el control de endoparásitos (Márquez, 2008b). La selección de estos microorganismos para que puedan ser empleados comercialmente debe basarse en las siguientes características:

- Que su ciclo de vida sea más corto que el de los nematodos gastrointestinales en su fase de vida libre, de tal manera que puedan capturar larvas infectivas L3 antes de que éstas se desplacen a las pasturas.
- Buena capacidad de producción industrial del hongo, es decir, que tenga alta capacidad reproductiva.
- Que sea competitivo comercialmente con los medicamentos disponibles en el mercado, con relación a costos de producción y tiempos de sobrevivencia del organismo en las formulaciones comerciales.
- Que sea estable y de larga vida en las formas de administración.
- Que ofrezca seguridad para productores, consumidores, animales tratados y el ambiente.
- Que sea económico y las formas de administración sean fáciles.
- Que tenga un grado de eficacia capaz de reducir las poblaciones parasitarias a niveles esperados.

El concepto del control biológico es profiláctico o preventivo, constituyéndose en la herramienta más

promisoria en el futuro cercano para controlar, de manera sostenible, el parasitismo gastrointestinal de los bovinos, especialmente si se tienen en cuenta, por un lado, los desarrollos logrados en la última década y, por otro, la desventaja que tiene el uso de productos químicos por la acumulación de residuos tóxicos en los productos de origen animal. Como herramienta no química de control, su empleo permitirá evitar o retardar la aparición de resistencia en las poblaciones parasitarias, siendo los hongos los organismos con los que se ha continuado la exploración de esta herramienta de control. En términos prácticos este método de control centra sus acciones en la fase larvaria de vida libre de los nematodos, sin que se ocasionen efectos tóxicos en el microambiente de los parásitos.

Una ventaja del control biológico frente al control químico es que los agentes biocontroladores no eliminan totalmente las poblaciones parasitarias, haciendo que la población parasitaria remanente actúe como estímulo permanente de la respuesta inmunitaria contra los parásitos. Los hongos nematódifagos son, además, habitantes naturales del suelo, que tienen la propiedad de controlar los nematodos gastrointestinales capturando y predando las larvas en las heces antes de la migración a las pasturas, evitando así su ingestión por los animales en pastoreo. Esta acción ha sido demostrada en bovinos, ovinos, cabras, equinos y cerdos.

## 7.2 HONGOS NEMATÓFAGOS

Los hongos nematódifagos son organismos vivientes del suelo cuyo interés en ser estudiados se deriva de su potencial uso como agentes de control biológico de nematodos de plantas y animales (Saumell, 2008). Comprenden más de 200 especies que pueden encontrarse en todas las regiones del mundo desde el trópico hasta la Antártida, y se les encuentra comúnmente a 20 cm de profundidad del suelo, mientras que a 40 cm de profundidad su densidad es ya bastante menor. La mayoría de estos hongos pueden vivir como saprofitos teniendo como sustrato materia orgánica en descomposición y también como parásitos, usando a los nematodos como nutrientes. Se cree que estos organismos al encontrarse en hábitats con limitantes de nitrógeno, emplean a los nematodos como fuente de este recurso, lo cual le confiere una ventaja frente al resto de hongos.

Debido a que los hongos nematódifagos desarrollan su actividad nematicida en las larvas de las heces depositadas en las praderas, se les suministran a los animales para que luego de pasar a través del tracto digestivo, invadan dichas heces en las praderas y capturen y maten a las larvas tan pronto éstas se desarrollen. Estos hongos desarrollan micelio y conidios, lo mismo que clamidosporas, que son un tipo de esporas de paredes gruesas y fuertes que garantizan su

supervivencia durante el tránsito a través del tracto digestivo de los rumiantes.

La mayor parte de los hongos se agrupan tanto en los hongos anamórficos como en los imperfectos o deuteromicetes; son habitantes naturales del suelo y pueden aislarse de heces de animales, suelo y material vegetal en descomposición.

**El descubrimiento de los hongos con habilidades para atrapar nematodos se inició en 1888, cuando se observó por primera vez que el hongo *Arthrobotrys oligospora* infectaba parásitos de plantas y animales.**

Existen más de 200 especies de hongos atrapadores de nematodos, que pertenecen a distintos géneros como: *Arthrobotrys*, *Dactylaria*, *Dactyella*, *Duddingtonia*, *Monacrosporium*, *Genicularia*, *Dactylariopsis* y *Harposporium*. Entre éstos se destaca *Duddingtonia flagrans* por ser el hongo que ha demostrado tener mayor habilidad para atrapar nematodos, ya que destruye larvas de parásitos tricostrongídeos en heces de animales y no sufre alteraciones luego de pasar a través del tracto gastrointestinal de los rumiantes. Esta característica se debe a que producen esporas resistentes, que posteriormente germinan



y se extienden por toda la materia fecal fresca para atrapar larvas en movimiento antes de que éstas migren a las pasturas (Nordbring-Hertz *et al.*, 2002; Skipp *et al.*, 2002). Este comportamiento pone de manifiesto el gran potencial de estos hongos para ser utilizados en formulaciones biológicas tendientes al control de endoparásitos del ganado.

Basados en los descubrimientos de las potencialidades de estos microorganismos, la actividad científica en los últimos 20 años ha sido intensa en Dinamarca, Australia, México, así como en Brasil y Argentina en Suramérica, y ha estado dirigida a explorar el potencial atrapador de nematodos que tienen algunos microhongos, como *D. flagrans*. Se han reportado aislamientos de *D. flagrans* en Australia, Canadá, Dinamarca, Estados Unidos, Francia, India, Inglaterra, Malasia, México y Rusia.



Los primeros estudios en que se utilizaron hongos como control biológico de parásitos gastrointestinales de animales se realizaron en Francia a finales del siglo XIX; en ellos se demostró la capacidad predadora de estos microorganismos sobre larvas infectantes de *Strongyloides papillosus* y *Bunostomum phlebotomum* en pruebas *in vitro* e *in vivo*. Sin embargo, el desarrollo farmacológico de los antihelmínticos de amplio espectro y de altos niveles de eficacia produjeron un estancamiento en esta línea de investigación; de no ser así, los desarrollos en este campo serían probablemente superiores en la actualidad.

En la actualidad, se están haciendo esfuerzos para continuar la investigación en esta temática en diversas partes del mundo, como en México, país en el que se evaluaron dos cepas de *D. flagrans*, una mexicana y otra francesa, en un cultivo en harina de maíz agar con larvas *Panagrellus redivivus*; se observaron reducciones de larvas de 98,9% con la cepa mexicana y de 97,7% con la cepa francesa. También se evaluó el porcentaje de reducción de larvas de *Haemonchus contortus* en pastos, mediante la administración oral de conidias de *Dactylaria* spp., *Arthrotrix oligospora* y conidias de *D. flagrans* a ovejas, observándose que *D. flagrans* era el microorganismo con mayor habilidad para reducir larvas de nematodos de *H. contortus*.

Así mismo, en Francia se conocieron también reducciones de larvas de nematodos en praderas superiores

a 90%, al evaluar *D. flagrans* en ovejas experimentalmente infectadas con *Trichostrongylus colubriformis* y *Teladorsagia circumcincta*. Resultados similares relacionados con esta habilidad del mismo hongo se han obtenido y reportado por parte de muchos investigadores en otros países.

En relación con el potencial reproductivo de *D. flagrans*, se ha reportado que la tasa de producción de esporas de este hongo, en temperaturas óptimas de 30 °C, es 700-800 trampas/cm<sup>2</sup> en dos días, cuando se les induce con 20 larvas L3 de nematodos por centímetro cuadrado en agar, informándose también que el número de esporas requeridas para el control adecuado depende de la especie animal. Así, por ejemplo, se menciona que dosis diarias de 1x10<sup>6</sup> clamidosporas de *D. flagrans* por kilogramo de peso en terneros redujeron significativamente las infestaciones en las praderas y, por lo tanto, los niveles de infección, mientras que otros informes señalan un control efectivo de larvas de *H. contortus* en heces de ovejas dosificadas diariamente con 2,5 x 10<sup>4</sup> - 5,0 x 10<sup>5</sup> esporas/kg de peso. En este mismo sentido, se han observado reducciones por encima de 90% de larvas L3 de *H. contortus*, al emplear dosis de 1x10<sup>6</sup> clamidosporas de *D. flagrans* en ovejas, sugiriéndose el uso de este hongo como una alternativa promisorio de control biológico.

Dosis de 2x10<sup>6</sup> esporas/kg de peso han reducido eficientemente la transmisión de larvas L3 de ciatostoma

equina en pastos cercanos a las porciones fecales durante un año. Otras especies de hongos han mostrado buenas habilidades para el control de larvas de nematodos de parásitos gastrointestinales de rumiantes, pero con la desventaja, hasta ahora, de alterarse durante su paso por el tracto gastrointestinal de estos animales.

Hay que destacar que tanto en las especies bovinas como en las ovinas se han producido resultados interesantes al utilizar *D. flagrans*, a pesar de que en algunos trabajos con ovinos los resultados hayan sido bastante variables, sin que se den razones que expliquen esta situación; no obstante, se menciona que estas diferencias pueden estar relacionadas con la estructura material de los bolos fecales de estos rumiantes, que pueden secarse antes de que los hongos atrapen las larvas de los parásitos. A pesar de esto, algunos investigadores informan sobre los grandes beneficios obtenidos en ovinos cuando han empleado *D. flagrans* para el control de parásitos gastrointestinales.

Sin embargo, a pesar de las bondades que muestra *D. flagrans* para el control de endoparásitos, se plantean algunos retos que es necesario superar para que este hongo pueda ser utilizado ampliamente en el futuro: la comercialización, la producción de grandes cantidades de esporas a muy bajo costo, y la estabilidad para el mantenimiento de la viabilidad de las esporas durante su almacenamiento.



No obstante estos retos importantes y debido al uso indiscriminado de compuestos químicos como única herramienta de control de los parásitos gastrointestinales, la contaminación ambiental, la resistencia a los antiparasitarios y la presencia de residuos químicos en los productos de origen animal ponen al orden del día el desarrollo de alternativas no químicas de control de endoparásitos mediante el uso de hongos. Por lo tanto, se requiere el aislamiento de cepas nativas y la evaluación posterior de su capacidad para reducir la contaminación de larvas infectivas de nematodos gastrointestinales en las pasturas.

**Imperativos ambientales, sociales y de calidad e inocuidad alimenticia exigen una respuesta a estos problemas, haciendo, en definitiva, urgentes el desarrollo y la incorporación de alternativas al control convencional de parásitos, con énfasis en el control biológico.**

Una de las características de los hongos nematófagos usados como antagonistas naturales es que no actúan sobre los estados parasíticos de los nematodos sino contra las formas libres (larvas L3) en el estiércol que se encuentra en las praderas, disminuyendo así la fuente de infección de los hospederos sin ocasionar efectos negativos en el ambiente, situación que no ocurre con el uso de compuestos químicos (Su *et al.*,

2007). Aparte de estas habilidades nematófagas, los microorganismos que se utilicen como agentes de control biológico deben tener especificidad de acción, alta capacidad reproductiva y soportar las condiciones ambientales locales en las que se lleva a cabo el control.

En un futuro cercano, el control biológico, si se integra a otras estrategias, constituirá una importante herramienta por tener las ventajas siguientes: disminución del desarrollo de la resistencia a los antihelmínticos, que es hoy uno de los principales agravantes del problema de los parásitos gastrointestinales en rumiantes; reducción de problemas sanitarios en la salud pública derivados de la ingestión de residuos medicamentosos a través de los productos de origen animal, en particular, de leche y/o carne; minimización de la ecotoxicidad, es decir, de la acción tóxica que muchos residuos antiparasitarios, como las avermectinas, tienen sobre una variedad de agentes vivos que actúan en el ambiente como controladores biológicos, y contribución a la prolongación de la vida útil de los compuestos químicos, que constituyen una herramienta para combinar en la estrategia del control integrado de parásitos (Waller, 2002).

Desde la perspectiva de los agentes de control biológico los hongos nematófagos pueden ser clasificados en facultativos y formas parasitarias. Si bien se ha considerado que los hongos facultativos utilizan a los

nematodos como una fuente suplementaria de nutrientes en vez de un recurso primario alimenticio, la prevalencia de hongos predadores formadores de trampas para capturar nematodos, sugiere que la nematofagia es un estado trófico importante de los hongos nematófagos y que, por tanto, los nematodos pueden ser más importantes para los hongos en vez de constituir un simple recurso de nutrientes de manera oportunista.

Los hongos nematófagos son taxonómicamente diferentes y tienen habilidades para atrapar nematodos y usarlos como nutrientes, lo que los ha hecho interesantes en el campo de la investigación de las herramientas de control alternativo de endoparásitos de rumiantes y otras especies.

Dependiendo de su modo de infectar nematodos (Saumell, 2008), se han agrupado en:

- Hongos predadores o atrapadores de nematodos
- Endoparásitos
- Hongos productores de toxinas.
- Hongos parásitos de huevos y hembras

El hongo *Stropharia rugosonulata* mata a los nematodos mecánicamente, mediante una estructura esférica y espinosa que daña la cutícula de estos vermes, sugiriéndose que este tipo de hongos podría constituir un quinto grupo de hongos nematófagos.





## 7.3 HONGOS PREDADORES

Estos hongos son parásitos facultativos que tienen la capacidad de atrapar nematodos porque desarrollan distintas estructuras de infección en las hifas; y ocasionalmente en algunas especies, estos mecanismos de captura se desarrollan en los conidios. Estos hongos son los más estudiados por su facilidad de reproducirlos en el laboratorio y porque son capaces de reducir las poblaciones parasitarias tanto en laboratorio como en campo. Algunas especies desarrollan estas estructuras de captura como resultado de medios pobres en nutrientes, por estímulos externos, como la presencia de nematodos, mientras que otras las desarrollan espontáneamente, siendo estos últimos más dependientes de los nematodos como fuente de nutrientes (Liu *et al.*, 2009).

A los hongos predadores se les ha clasificado como insensitivos o sensitivos, perteneciendo a los primeros los que forman trampas espontáneamente y los segundos aquellos que no forman trampas espontáneamente (Saumell, 2008). La **tabla 28** muestra la clasificación de los hongos predadores, así como características de crecimiento y dominancia en el suelo. La restricción

de nutrientes puede inducir el paso de estado saprofítico a parasítico en ambos tipos de hongos.

**Las especies que forman trampas espontáneamente abundan mucho en suelos ricos en materia orgánica, en comparación con los no formadores de trampas de manera espontánea, situación que los ubica en posición de ventaja frente a los segundos, y por esa razón los hongos no formadores de trampas espontáneamente son menos exitosos para predaar nematodos.**

Los hongos nematófagos predadores desarrollan diferentes estructuras de infección que consisten en: redes adhesivas, anillos no constrictores, anillos constrictores, ramificaciones adhesivas, botones adhesivos y ramas adhesivas. Cuando estos hongos son estimulados por la presencia de nematodos en el medio, luego del contacto con éstos, el micelio de los hongos desencadena la formación de trampas lo que le permite capturar, penetrar, matar y digerir el contenido de nematodos (Yang *et al.*, 2007; Liu *et al.*, 2009).

### Control sostenible de los nematodos gastrointestinales en rumiantes

**Tabla 28.** Clasificación de los hongos según su capacidad de formar trampas espontáneamente o no espontáneamente y otras características asociadas a estos hongos

| Característica                             | Hongos insensitivos o NSTF | Hongos sensitivos o STF                                                |
|--------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Tipo de trampa                             | Redes                      | Anillos constrictores<br>Ramificaciones adhesivas<br>Botones adhesivos |
| Producción inicial de trampa               | Lenta                      | Rápida                                                                 |
| Forma trampa en cultivo puro               | No                         | Sí                                                                     |
| Crecimiento en cultivo puro                | Rápido                     | Lento                                                                  |
| Capacidad para usar nutrientes disponibles | Buena                      | Pobre                                                                  |
| Capacidad saprofítica                      | Buena                      | Pobre                                                                  |
| Competitivo con otros saprofíticos         | Si                         | No                                                                     |
| Capacidad predadora                        | Pobre                      | Buena                                                                  |
| Asociación con densidad de nematodos       | Baja                       | Alta                                                                   |
| Atracción de nematodos                     | Pobre                      | Buena                                                                  |
| Fungistasis                                | Son afectados              | No son afectados                                                       |
| Dominancia en el suelo                     |                            |                                                                        |
| Tipo de suelo                              | Pobre                      | Rico                                                                   |
| Zona (profundidad del suelo)               | Eudáfica*                  | Hemiedáfica*                                                           |
| Materia orgánica                           | Pobre                      | Rico                                                                   |
| Humedad                                    | Baja                       | Alta                                                                   |
| Concentración de nutrientes                | Baja                       | Alta                                                                   |

\*La zona hemiedáfica es la capa superior del suelo, hasta 10 cm de profundidad, y la zona eudáfica es la capa profunda del suelo, 10-35 cm de profundidad.

Fuente: Saumell, 2008.



### 7.3.1 Estructuras de infección o de captura de los hongos nematófagos predadores

En el suelo, los hongos nematófagos, inducidos por necesidades de alimentación, tienen la habilidad de capturar nematodos que son empleados como fuente de alimentos, capacidad que les confiere ventajas de supervivencia. Esta dependencia varía según la especie de hongo, siendo mayor en los hongos que son parásitos obligados. Sin embargo, los hongos predadores o atrapadores de nematodos tienen la facultad de vivir en condiciones saprofíticas. En este tipo de hongos el movimiento de los nematodos es muy importante, pues es en virtud de este movimiento que el parásito entra en contacto con las esporas de los hongos endoparásitos o con las trampas de los hongos predadores, para posteriormente ser atrapado e invadido. Adicionalmente, los nematodos pueden inducir la

formación de trampas en los hongos predadores (Liu *et al.*, 2009).

Tanto los hongos endoparásitos como los predadores comparten la capacidad de desarrollar sofisticadas estructuras morfológicas para atrapar nematodos vivos; dentro del grupo de los predadores, algunos desarrollan trampas espontáneamente, mientras que otros las desarrollan sólo después de estímulos externos, y se considera que los primeros son más dependientes de los nematodos como fuente de nutrientes (**tabla 29**). Estas observaciones han permitido sugerir que los hongos formadores de trampas espontáneamente tienen ventajas competitivas sobre los formadores de trampas no espontáneamente en el suelo (Saumell, 2008).



**Tabla 29.** Estructuras de infección típicas de algunos hongos nematófagos

| Estructuras de infección              | Especies                           | Clasificación taxonómica |
|---------------------------------------|------------------------------------|--------------------------|
|                                       | <i>A. oligospora</i>               | Deuteromycetes           |
|                                       | <i>A. conoides</i>                 | Deuteromycetes           |
| Redes adhesivas                       | <i>A. musiformis</i>               | Deuteromycetes           |
|                                       | <i>A. superba</i>                  | Deuteromycetes           |
|                                       | <i>Duddingtonia flagrans</i>       | Deuteromycetes           |
| Ramas adhesivas                       | <i>Monacrosporium gephyropagum</i> | Deuteromycetes           |
| Botones adhesivos                     | <i>M. ellipsosporum</i>            | Deuteromycetes           |
|                                       | <i>M. haptotylum</i>               | Deuteromycetes           |
| Anillos constrictores                 | <i>A. dactyloides</i>              | Deuteromycetes           |
|                                       | <i>A. brochopaga</i>               | Deuteromycetes           |
| Botones adhesivos y esporas adhesivas | <i>Nematoctonus concurrens</i>     | Basidiomycetes           |
|                                       | <i>N. leiosporus</i>               | Basidiomycetes           |
| Esporas adhesivas                     | <i>Drechmeria coniospora</i>       | Deuteromycetes           |
|                                       | <i>Hirsutella rhossoliensis</i>    | Deuteromycetes           |
| Esporas ingeribles                    | <i>Harposporium anguillulae</i>    | Deuteromycetes           |
| Zoosporas                             | <i>Catenaria anguillulae</i>       | Chytridiomycetes         |
|                                       | <i>Haptoglossa dickii</i>          | Oomycetes                |
| Hifas adhesivas                       | <i>Stylopaga hadra</i>             | Zygomycetes              |
|                                       | <i>Cystopaga cladospora</i>        | Zygomycetes              |
| Gotas tóxicas                         | <i>Pleurotus ostreatus</i>         | Basidiomycetes           |
| Apresorio                             | <i>Pochonia chlamidospora</i>      | Deuteromycetes           |

Fuente: Nordbring-Hertz *et al.*, 2006.



### 7.3.1.1 Redes adhesivas tridimensionales

La formación de las redes tridimensionales consiste en el crecimiento y posterior anastomosis de varias ramas adhesivas, que surgen desde la hifa principal. El primer "anillo" de la red surge de la hifa matriz y es fácilmente detectable en microscopio de luz. Este surge de una rama de tres estructuras celulares de aproximadamente 20-25  $\mu\text{m}$ , que se curva hasta volver a encontrar su lugar de origen en la hifa matriz (Barron, 1977). De esta manera se van formando más estructuras similares que dan la forma de la red tridimensional.

El desarrollo de trampas tridimensionales es entonces resultado de muchas anastomosis de hifas, en el cual emerge inicialmente una hifa perpendicularmente a la hifa vegetativa matriz que luego se curva hasta unirse en otra región de la hifa madre. El proceso es repetido varias veces hasta que se forme una red tridimensional (Yang *et al.*, 2007).



**Figura 37.** Larvas L3 de nematodos gastrointestinales de bovinos atrapadas por redes adhesivas tridimensionales de *A. musiformis*

Las células de estas redes secretan una sustancia mucilaginoso de tal manera que al deslizarse el nematodo sobre la red, queda atrapado. Este mecanismo de captura es el más comúnmente desarrollado por los hongos predadores. Los hongos que forman redes adhesivas parecen no ser dependientes de la densidad de nematodos, sino que responden más bien a situaciones de mayores disponibilidades de nutrientes y de fuentes de energía (figura 37).

### 7.3.1.2 Anillos no constrictores

Los anillos no constrictores son estructuras compuestas por tres células globulosas. La formación de éstos se inicia cuando una rama erecta de una hifa crece y se curva lo suficiente hasta llegar a su punto de inicio para formar el anillo y entra en contacto con el tallo fusionando así las tres células, quedando soportado en un tallo delgado. El nematodo es capturado cuando se desliza por el interior del anillo y ejerce presión quedando atrapado (Liu *et al.*, 2009) (figura 38).



**Figura 38.** Larvas L3 de nematodos gastrointestinales de bovinos atrapadas mediante anillos simples o no constrictores

### 7.3.1.3 Anillos constrictores

Los anillos constrictores, estructuras bastante sofisticadas, son los mecanismos de infección más eficaces que emplean los hongos predadores para capturar a su presa. Se forman de manera similar a los anillos no constrictores, pero se diferencian en que tienen los tallos más cortos y más gruesos. Cuando un nematodo

entra en contacto con los anillos, sus tres células se activan y se ensanchan en su interior, y mediante fuerza y presión mecánicas estrangulan rápidamente al nematodo, en cuestión de 1-2 segundos (Yang *et al.*, 2007). Los estudios de los hongos nematófagos informan que el diámetro de los anillos es de 30  $\mu\text{m}$ , con diámetro de apertura de 20  $\mu\text{m}$  (Barron, 1977) (figura 39).

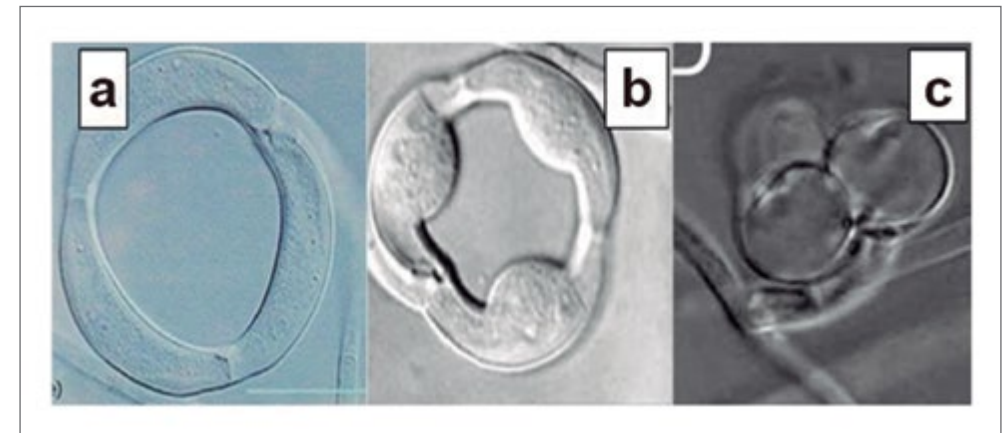


**Figura 39.** Anillo constrictor. a) conformado por tres células; b) las tres células ensanchadas; c) células con su máximo tamaño y reducción de la luz del anillo  
Fuente: Nordbring-Hertz *et al.*, 2006

### 7.3.1.4 Botones adhesivos

El botón adhesivo es formado por células adhesivas en forma de globo que se encuentran al final de una hifa o en el apéndice de un tallo erecto y delgado. El nematodo es capturado al deslizarse por la formación globosa. Se cree que los botones adhesivos junto con los anillos, debido a que pueden desplazarse con los nematodos, confieren una ventaja mayor

a los hongos que forman este tipo de estructuras (Barron, 1977; Yang *et al.*, 2007).

En general, las estructuras de captura de los hongos nematófagos se desarrollan desde una hifa, es decir, su origen tiene una fase hifal. Sin embargo, algunos hongos desarrollan estas trampas no desde una hifa matriz sino directamente sobre el sitio de la germinación del conidio, sin que se



lleve a cabo ninguna fase hifal intermedia, como ocurre con *A. dactyloides* y *Monacrosporium geophiropagum*, y con *A. oligospora* y *A. superba* en menor grado. Estas estructuras, conocidas como trampas conidiales, son totalmente funcionales para atrapar nematodos y constituyen una eficiente estrategia de supervivencia de estos hongos.

Generalmente, los hongos predadores desarrollan un solo tipo de estructura de infección, aunque algunos pueden desarrollar más de una, como en el caso de *A. oligospora*.

Si bien existen diferencias en la morfología de las estructuras de infección de los hongos atrapadores de nematodos, estos hongos comparten algunas características en las células de las hifas adhesivas: en primer lugar, las células hifales presentan organelos citosólicos, denominados cuerpos densos, lo que las diferencia de las células de las hifas vegetativas y, en segundo lugar, la presencia de una capa extensa de polímeros extracelulares, que desempeñan un papel importante en la unión de las trampas a la superficie del nematodo.

## 7.4 HONGOS ENDOPARÁSITOS

Estos hongos nematófagos se caracterizan por atacar nematodos mediante esporas que pueden adherirse a la superficie de las larvas o ser ingeridas por éstas, como los hongos *Catenaria auxiliaris* y *Lagenidium* spp. Una característica evidente en este tipo de hongos es la formación de numerosos conidios y pocas hifas. La forma de infectar a los nematodos es mediante la adhesión de sus esporas a la cutícula de estos parásitos o por la ingestión de las mismas por el nematodo. Luego de la penetración de la espora, ésta germina dentro del parásito para iniciar el proceso de absorción de nutrientes.

Por el tipo de estructuras que estos hongos producen se les clasifica

como zoosporas móviles, conidios adhesivos y conidios ingeribles. Ejemplos de los primeros y segundos son los hongos *Drechmeria coniospora* o de *Hirsutella rhossiliensis* (Saumell, 2008).

Algunas características propias de los hongos endoparásitos son:

- La mayoría son parásitos obligados de nematodos, pues solo forman esporóforos y esporas fuera del hospedero infectado.
- El rango de hospederos es menor que el de los predadores.
- El mecanismo de infección es: contacto con la cutícula del nematodo, ingestión de la misma, germinación en el esófago, desarrollo del micelio dentro de la larva y esporulación para su reproducción.

## 7.5 HONGOS PRODUCTORES DE TOXINAS

Estos hongos producen toxinas en sus hifas mediante las cuales inmovilizan a los nematodos, como es el caso de *Pleurotus ostreatus*, el hongo más estudiado de este grupo. Debido a que atacan más a nematodos

sedentarios y migratorios de plantas tienen entonces mayor importancia en estos vegetales, considerándose que las toxinas causan daño directo en la cutícula de las larvas (Yang et al., 2007).

## 7.6 HONGOS PARÁSITOS DE HUEVOS

Estos hongos emplean dos mecanismos para expresar su nematofagia: afectando indirectamente a las larvas o embriones contenidos en los huevos o dañando directamente los huevos mediante procesos de penetración e infección. Se cree que estos procesos ocurren de la siguiente manera:

- Contacto inicial entre la hifa y la superficie del huevo.
- Formación de un bulbo en el sitio de contacto.
- Cambios en la permeabilidad de la cáscara para facilitar la penetración en virtud de acciones enzimáticas que deterioran el complejo proteína-quitina de la cubierta del huevo.
- Ramificación del micelio del hongo para consumir el embrión. Se destaca el hongo *Paecilomyces lilacinus* como el principal representante de este grupo.

Un ejemplo del uso de hongos parásitos de huevos es el empleo que se hace en los sistemas agrícolas, en los cuales son aplicados en grandes

cantidades en el suelo en forma de esporas; posteriormente el hongo coloniza la rizosfera encontrando en este sitio nematodos sedentarios parásitos de plantas, infecta a las hembras y reduce de esta manera su fecundidad. La infección de huevos de nematodos ocurre por el encuentro de la hifa con los huevos, la cual forma un órgano apresorio a partir del cual se secretan las enzimas extracelulares y mediante éstas se facilita la penetración al huevo (Nordbring-Herts et al., 2006).





## 7.7 INTERACCIÓN HONGO-NEMATODO

Los nematodos tienen dos barreras principales de protección: la cáscara de los huevos y la cutícula. Para una mejor comprensión de la interacción entre los hongos nematófagos y los nematodos es importante dar a conocer las características de estas dos barreras de los nematodos.

La cáscara de huevos de los nematodos está compuesta por tres capas: una externa, vitelina, una media, quitina, y una interna de lipoproteínas; el grosor de estas capas depende del género de los nematodos. La capa externa está compuesta predominantemente por proteínas, que constituyen 50% del total de sus componentes; y debido a los aminoácidos que componen la cáscara, se cree que tiene proteínas tipo lectina, las cuales son importantes en la permeabilidad de la cáscara de los huevos (Morton *et al.*, 2004).

La cutícula juega un papel importante en la motilidad del nematodo, en el mantenimiento de su integridad morfológica y en la protección contra sus enemigos naturales y factores ambientales adversos. Es secretada por la epidermis y el revestimiento de la superficie está constituido por carbohidratos y proteínas, importantes en los eventos de reconocimiento en tanto influencia la especificidad de las interacciones con los hongos antagonistas. La cutícula tiene tres capas bien definidas: cortical, medial y basal, y su estructura y propiedades

físicas cambian dependiendo del estado del ciclo de vida del nematodo. En el estado parasítico, la cutícula se desprende de los nematodos y las proteínas -como la lectina- enmascaran los nematodos de los hospederos (Morton *et al.*, 2004).

**Se ha postulado que diferentes factores están involucrados en la formación de las trampas de los hongos predadores, mencionándose entre ellos los movimientos de los nematodos y/o sustancias excretadas por estos parásitos, la escasez de agua o nutrientes o de manera espontánea.**

Se han observado diferencias en la susceptibilidad de diferentes especies de nematodos a diferentes especies de hongos. Así, por ejemplo, se informa que hongos predadores del género *Monacrosporium* tienen prelación por nematodos de vida libre frente a nematodos de plantas y de bovinos; caso similar se reporta con especies del género *Arthrobotrys*, en el cual diferentes aislamientos de la misma especie de este hongo nematófago muestran grados de eficacia de predación diferentes frente a las mismas especies de nematodos. Estas observaciones sugieren que las diferencias antigénicas en la cutícula de los nematodos o en diferentes aislamientos de la misma especie pueden resultar en diferencias en la

eficacia de la predación, al igual que las observadas por Mendoza de Gíves *et al.* (1999a, 1999b), en relación con el hongo *Pasteuria penetrans* frente a la cepa mutante *srf* del nematodo de vida libre *Caenorhabditis elegans* y otros nematodos parásitos de plantas.

Los mecanismos involucrados en el proceso de la interacción hongo y nematodos parásitos no está del todo dilucidado hasta el momento, revistiendo este tema mucha importancia toda vez que su comprensión contribuirá a la selección apropiada del hongo nematófago a emplearse en un programa de control integrado de parásitos.

Los hongos nematófagos se han clasificado morfológicamente en tres géneros: *Arthrobotrys* Corda, *Dactyllella* Grove y *Monacrosporium* Oudem. Sin embargo, estudios recientes indican que el ITS (Internal Transcribed Spacer) y las secuencias de 18S ribosomal DNA (rDNA) brindan más información que las estructuras morfológicas para la delimitación de los géneros (Yang *et al.*, 2007; Swe *et al.*, 2011).

Los hongos nematófagos tienen la propiedad de vivir de manera saprofítica en el suelo, propiedad que cambia para pasar a forma infectiva en presencia de nematodos, produciéndose un cambio en su morfología y la formación de estructuras de atrapamiento como mecanismo de infección, siendo éste un proceso dependiente de características ambientales y de la presencia de nematodos. El



paso de estado saprofítico a estado parasítico para desarrollar el estado infeccioso implica la ocurrencia de dos grandes transformaciones en los hongos: el desarrollo de mecanismos parasíticos, particularmente formación de dispositivos de captura especializados y/o la producción de toxinas.

Se han llevado a cabo estudios que han empleado principalmente *A. oligospora* como especie modelo, dirigidos a descifrar los mecanismos moleculares involucrados en la interacción de los hongos con sus nematodos hospederos, reportándose que en este proceso los hongos nematófagos actúan e infectan a los nematodos gracias a una serie de eventos sucesivos (Yang *et al.*, 2007; Lian *et al.*, 2010) denominados como:

- Atracción o reconocimiento y adhesión del hongo a la cutícula del nematodo.
- Degradación y penetración de la cutícula del nematodo/cáscara del huevo por enzimas hidrolíticas secretadas por el hongo.
- Inmovilización y digestión del nematodo por parte del hongo.



Según lo anterior, los mecanismos patogénicos desplegados por los hongos nematófagos durante la infección de los nematodos son diversos. Estos mecanismos pueden ser mecánicos mediante la formación de estructuras especializadas de captura, o mediante la producción de toxinas para matar a los nematodos, implicando esto entonces que varios factores de virulencia pueden estar involucrados en este proceso de infección.

**En relación con la atracción entre los hongos nematófagos y los nematodos, la mayor parte de los estudios ha estado focalizada a descifrar cómo es el funcionamiento subyacente en este encuentro, considerándose que algunas sustancias exudadas por los nematodos o productos volátiles de estos organismos constituirían la base quimioecológica entre los nematodos y los hongos. Estas sustancias serían las que estimularían inicialmente la formación de las trampas en los hongos nematófagos, pues se ha observado que cambios en el ambiente iónico del hongo influyen la morfogénesis.**

Igualmente, otros estudios informan que compuestos como el CO<sub>2</sub> y el ácido siálico son también sustancias que inducen a la formación de las estructuras de atrapamiento (Yang *et al.*, 2007).

Luego de la atracción o reconocimiento, la adhesión es un requerimiento esencial de los hongos para

infectar a su presa. Este proceso es mediado por una matriz extracelular que es formada en la superficie mucilaginosa de la superficie del hongo y las esporas, la cual es esencialmente una estructura fibrilar con residuos de azúcares neutrales, ácido urónico y proteínas. Se considera que éste es un proceso bastante complejo que va más allá de una simple unión receptor-ligando, en el que pueden estar involucradas las estructuras de infección y las enzimas secretadas por los hongos nematófagos. Luego del contacto inicial del hongo con la cutícula del nematodo se inicia una interacción con los receptores específicos, reorganización de los polímeros de la superficie para fortalecer la adhesión, cambios en la morfología y la secreción de enzimas (Mendoza de Givers *et al.*, 2003).

Se cree que la penetración de la cutícula de los nematodos es consecuencia de fuerzas mecánicas ejercidas por el hongo en combinación con enzimas hidrolíticas que degradan la cutícula.

Hasta la fecha, se ha descrito una proteína encargada del proceso de reconocimiento y adhesión al hospedero, presente en las hifas fúngicas llamada lectina, que se une a los azúcares (carbohidratos) de la superficie de la cutícula del parásito, para romper esta barrera física y dura de los nematodos. Esto implica una interacción entre el enlace carbohidrato proteína (lectina) y el carbohidrato receptor presente en el nematodo.

La selección de los nematodos por parte del hongo está relacionada con unas sustancias enzimáticas hidrolíticas, de las cuales las reportadas en la actualidad son:

proteasas tipo serina, quitinasas, collagenasa, fosfatasa ácida (Mendoza de Gives *et al.*, 2003; Morton *et al.*, 2004; Liang *et al.*, 2010; Yang *et al.*, 2007). Las proteasas tipo serina son una familia de enzimas extracelulares que se encargan de hidrolizar catalíticamente enlaces peptídicos, con preferencia por determinados substratos que, en el caso del hongo más estudiado *A. oligospora*, se denominan PII y Aoz1, que actúan sobre la caseína, gelatina, cutículas de nematodos, entre otras. Estos últimos substratos son los encargados de estimular la producción de las proteasas tipo serina por parte del hongo, para que se produzca un reconocimiento y posterior infección del parásito por parte de la hifa fúngica.

En algunos estudios se ha descrito que la proteasa serina PII también tiene una acción nematotóxica, que interfiere en los movimientos del parásito, lo cual facilita la captura de éste por parte del hongo y limita su escape (Liang *et al.*, 2010). Para el caso de *D. flagrans*, se ha demostrado que la enzima fosfatasa ácida se incrementa durante la interacción de este hongo con nematodos, con una máxima actividad a los 70 minutos.

Durante la adhesión, el hongo nematófago utiliza unas sustancias mucilagosas y una capa de fibrillas extra-

celulares compuestas por proteínas y carbohidratos, las cuales están puestas directamente perpendiculares a la superficie de la pared del nematodo, tal vez para facilitar el rápido anclaje de la hifa y posterior invasión.

Otro tipo de enzimas secretadas por algunos tipos de hongos para el proceso de infección son las quitinasas. La quitina es un importante polímero estructural de las paredes celulares de hongos y exoesqueletos de invertebrados, y en este caso de la capa media de las cáscaras de los huevos de nematodos. Los hongos que parasitan huevos, en presencia de estos últimos, secretan estas enzimas para facilitar el proceso de infección y control de nematodos.

Por ser el colágeno uno de los componentes más importantes de la estructura de la cutícula de los nematodos, se considera que la collagenasa es la enzima secretada por los hongos nematófagos de





mayor relevancia en el proceso de infección. La acción de esta enzima consiste en catalizar la hidrólisis de colágeno y gelatina, mediante lo cual se debilita la cutícula del nematodo facilitándose así la entrada del hongo y finalizar el proceso de infección. La **tabla 30** muestra las enzimas identificadas y caracterizadas bioquímicamente de diferentes hongos nematófagos.

La penetración del hongo se produce luego de todo este proceso de solubilización de las macromoléculas de la pared del nematodo, por medio de las enzimas ya descritas, ayudándose con una fuerza mecánica, la cual termina de destruir la cutícula ya degradada, para empezar el proceso de digestión.

**Una vez el hongo esté dentro del nematodo, se forma una especie de bulbo en una hifa trófica que es la que va a digerir el parásito, la cual tiene unos cuerpos densos y organelos celulares muy bien desarrollados, particularmente el retículo endoplasmático, y a medida que va avanzando la digestión, se van acumulando gotas de lípidos en la hifa trófica.**

Durante este proceso, se producen altas cantidades de lectina, las cuales se distribuyen a lo largo de la hifa trófica para ir facilitando la destrucción del nematodo, a medida que se va produciendo la digestión del mismo

y para acelerar el crecimiento de la hifa. Aunque la acción de las lectinas no es muy clara todavía, sí se sabe que éstas están directamente relacionadas con la penetración del nematodo y la posterior digestión de sus tejidos internos. Sin embargo, en los reportes de un estudio se informa que a un aislado de *A. oligospora* se le suprimió el gen de la lectina y se observó que la supresión de ese gen no afectó la patogenicidad de dicho hongo nematófago, lo cual puede sugerir que este hongo compensa la ausencia de lectina mediante la expresión de otra proteína.

Se sabe que el interés por los hongos nematófagos proviene de su uso potencial como agentes de control biológico y que recientemente el interés está centrado en dilucidar mejor los aspectos moleculares involucrados en el proceso de infección e identificar los potenciales factores de virulencia, entre los cuales algunas enzimas extracelulares como las proteasas serina, colagenasa y quitinasa se ha descubierto que tienen un papel importante en la patogénesis de los hongos nematófagos. La comprensión de estos aspectos permitiría seleccionar los sustratos, la preferencia de huéspedes y a escala molecular las enzimas blanco en el terreno de la ingeniería genética. Descubrimientos en esta dirección ampliarían la comprensión de la interacción de las proteasas y los componentes proteínicos de la cutícula de los nematodos, lo cual, a su vez, explicaría la preferencia de los hongos nematófagos hacia los nematodos.

Existe, por ejemplo, la esperanza de que novedosas herramientas como la genómica, la cristalografía y técnicas biológicas moleculares brinden información acerca de los genes que codifican las trampas, las señales que disparan la transformación del estado saprofítico al parasitario de los hongos nematófagos y los mecanismos moleculares involucrados en el proceso de infección.

En términos prácticos, el uso de hongos nematófagos como agentes de control biológico tiene, hasta ahora, algunas limitantes; por ejemplo, se sabe que un agente de control biológico debe crecer bien en el campo y es posible que el crecimiento de estos agentes pueda ser influenciado por

factores químicos, físicos y biológicos en el suelo, lo mismo que factores fungistáticos en el suelo pueden inhibir su crecimiento, lo cual pone de presente que los resultados de la aplicación de esta estrategia puede ser impredecible.

Se cree que estas limitantes pueden superarse mejorando la expresión de los factores de virulencia mediante ingeniería genética, el crecimiento y la adaptabilidad de los hongos; esto permite seleccionar los agentes apropiados, como las clamidosporas. Sin embargo, proponer la liberación de organismos modificados puede ser un asunto polémico y candente en algunas partes del mundo (Liang *et al.*, 2010).





Tabla 30. Caracterización bioquímica de proteasas tipo serina, aisladas de hongos nematofagos

| Hongo nematofago         | Grupo            | Proteasa | Peso molecular (kDa) | Inhibidores           | pI   | pH óptimo | Sustrato                                                                  | Referencia                  |
|--------------------------|------------------|----------|----------------------|-----------------------|------|-----------|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| <i>A. oligospora</i>     | Hongo predador   | PII      | 35                   | PMSF, analgésico pCMB | 4,6  | 7-9       | Caseína, BSA, gelatina, colágeno desnaturalizado y cutícula de nematodos  | Tunlid <i>et al.</i> , 1994 |
| <i>A. oligospora</i>     | Hongo predador   | AozI     | 38                   | PMSF, SSI             | 4,9  | 6-8       | Caseína, gelatina, azocoll, cutícula de nematodos                         | Zhao <i>et al.</i> , 2004   |
| <i>A. microscopoides</i> | Hongo predador   | Mlx      | 39                   | PMSF                  | 6,8  | 9         | Caseína, BSA, gelatina, leche descremada, colágeno, cutícula de nematodos | Wang <i>et al.</i> , 2006   |
| <i>D. shizishanna</i>    | Hongo predador   | Dsl      | 32                   | PMSF                  | -    | 10        | Caseína, BSA, gelatina, leche descremada, colágeno, cutícula de nematodos | Wang <i>et al.</i> , 2006   |
| <i>P. suchisporia</i>    | Hongo parasítico | P32      | 32                   | PSMF, pCMB,           | -    | 8,5       | Proteínas de huevos nematodos maduros                                     | López-Llorca, 1990          |
| <i>P. chlamydosporia</i> | Hongo parasítico | VCPI     | 33                   | PMSF                  | 10,2 | -         | Caseína, BSA, Azocoll, cáscara de huevo de Meloidogyninecognita           | Segers <i>et al.</i> , 2004 |
| <i>P. lilacinus</i>      | Hongo parasítico | pSP-3    | 33,5                 | PMSF                  | 10,2 | 10,3      | Quitina coloidal, vitelina y huevo intacto de Meloidogynehapla            | Bonats <i>et al.</i> , 1995 |
| <i>L. psalliotae</i>     | Hongo parasítico | Ver 112  | 32                   | PMSF                  | -    | 10        | Caseína, leche descremada, BSA, gelatina, colágeno, cutícula de nematodos | Yang <i>et al.</i> , 2005   |
| <i>C. rosea</i>          | Hongo parasítico | PrC      | 33                   | PMSF                  | 10   | 9-10      | Caseína, leche descremada, BSA, gelatina, colágeno, cutícula de nematodos | Li <i>et al.</i> , 2006     |

- Sin datos en las referencias.

Fuente: Yang *et al.*, 2007.

## 7.8 FACTORES AMBIENTALES QUE AFECTAN EL CRECIMIENTO DE LOS HONGOS Y SU MORFOGÉNESIS

La distribución, ocurrencia, crecimiento y formación de los mecanismos de infección de los hongos nematofagos están asociados a factores bióticos y abióticos propios del suelo como la humedad, el pH, los nutrientes, los metales pesados, la densidad de los nematodos y la cantidad de agua sumergida en el suelo, asociaciones avaladas por resultados de estudios llevados a cabo para ese fin. Por ejemplo, se reporta que, en general, la mayor diversidad de hongos nematofagos se encuentra a 20 cm de profundidad del suelo, y que a profundidades de 4 m no se han detectado. Así mismo, se ha

observado asociación positiva entre nutrientes del suelo (N, P, K) y densidad de nematodos por un lado y, por otro, se ha encontrado que los hongos predadores formadores de anillos constrictores son muy abundantes en suelos ricos en nutrientes y materia orgánica.

Las variables abióticas y bióticas cambian dependiendo de la profundidad de los suelos, y está suficientemente demostrado que la actividad de los hongos nematofagos se presenta en la rizosfera, aunque ésta puede variar según el tipo de suelos y plantas.





## 7.9 IMPACTO AMBIENTAL DEL USO DE HONGOS NEMATÓFAGOS

Si bien las intervenciones de los seres humanos en la naturaleza, a través de procesos, ocasionan impactos positivos o negativos en ella, la incursión que se ha hecho hasta el momento para desarrollar herramientas de control biológico de los nematodos gastrointestinales de rumiantes mediante el uso de hongos nematófagos ha demostrado que estos microorganismos son inocuos para los animales, las plantas y el hombre, teniendo únicamente actividad contra estos nematodos. Así lo han reportado durante más de 15 años las investigaciones del Instituto Nacional de Investigaciones Forestales, Agrícolas y Pecuarias (INIFAP) de México, en las que el uso de estos hongos ha resultado seguro.

**De otro lado, en relación con el ecosistema, si bien los hongos nematófagos actúan también contra los nematodos de vida libre, en el suelo existe una fungistasis que pone límites considerables a las poblaciones de hongos en este hábitat.**

Así mismo, se ha reportado que los hongos tienen muchos enemigos naturales que luchan contra ellos, lo que conlleva una estabilización de las poblaciones de hongos. Es necesario resaltar que los hongos



consumidos oralmente por los animales y eliminados directamente en las heces sin sufrir alteraciones actúan contra las formas larvarias de los nematodos gastrointestinales en el estiércol, lo que hace de esta alternativa una herramienta de control de endoparásitos amigable con el medio ambiente.

Finalmente, si se tienen en cuenta las demandas de los consumidores por alimentos con menos residuos químicos, particularmente carne y leche, y producidos a través de procesos que ocasionen menos daño ambiental, uno de los impactos benéficos del desarrollo de estrategias de control biológico será en la salud pública. En otras palabras, con el control biológico, se minimizará el uso de antihelmínticos en los esquemas de control de los parásitos internos de los rumiantes, se obtendrán productos inocuos y de mayor calidad y se responderá a las exigencias actuales de los consumidores.

## 7.10 FORMAS DE ADMINISTRACIÓN DE LOS HONGOS NEMATÓFAGOS

Se han realizado estudios tendientes a encontrar vehículos o medios apropiados que garanticen la viabilidad de los hongos para su administración a los animales; es decir, que luego de consumidos por los bovinos, mantengan su capacidad de reproducirse y atrapar larvas de nematodos gastrointestinales en el estiércol de dichos bovinos. Entre las principales formas de administración se mencionan granos de cereales, bloques minerales, bloques energéticos, capsulas de alginato y

los bolos de liberación controlada (Sagüés *et al.*, 2011).

Todas estas formas de administración han dado resultados bastante promisorios como para ser tenidos en cuenta para la conservación de estos hongos; el hongo probado mayoritariamente es *D. flagrans* por ser el candidato número uno para ser empleado como agente de control biológico de los nematodos gastrointestinales de rumiantes.





## 7.11 PROTOCOLO PARA EL CULTIVO Y PRODUCCIÓN DE HONGOS NEMATÓFAGOS EN LABORATORIO

Con base en información fundamental de Mendoza de Gives (comunicación personal, 2005), el proceso de cultivo, producción y mantenimiento de cepas de hongos nematófagos implica la realización de un proceso metodológico que abarca las siguientes etapas, las cuales deben ser tenidas en cuenta rigurosamente debido a la facilidad de contaminación de los cultivos de estos microorganismos en condiciones de laboratorio.

### 7.11.1 Toma de muestras de suelo

**Materiales y equipos:** cucharas de plástico, bolsas de plástico o polietileno, marcador de vidrio, libreta de registro.

- Tomar muestras de suelo con cuchara, preferencialmente cercanas a porciones de estiércol de rumiantes y que contengan, en lo posible, porciones de raíces de plantas, pues se sabe que las raíces poseen altos contenidos de estos hongos. Debe procurarse que la muestra provenga de áreas ricas en materia orgánica y alto contenido de humedad, las cuales son condiciones óptimas para la supervivencia de estos organismos en estado saprofito. Estos hongos tienen la característica de pasar de la condición saprofítica a la de saprobios.
- Empacar las muestras en bolsas de polietileno rotuladas, en las cuales se identifique potrero, finca, número -si se toman varias muestras- y otra información pertinente en caso de nuevas tomas de muestras en los mismos lugares.
- Transportar las muestras en condiciones normales, es decir, no requieren condiciones especiales de manejo.
- Sembrar, mediante la técnica del espolvoreo, la muestra en caja de petri con agar-agua, haciendo de 3 a 5 repeticiones por muestra. Tapar las cajas y agrupar envolviendo estos grupos con papel parafilm. La capa de agar-agua debe ser delgada -porque ésta es pobre nutritivamente- con lo cual se logra inhibir el crecimiento de otros microorganismos como bacterias y ácaros.
- Mantener el cultivo en condiciones ambientales normales teniendo la precaución de transferir los hongos de interés antes de que el agar se seque, especialmente en los climas cálidos.
- A los tres días de sembrada la muestra, agregar larvas limpias de nematodos gastrointestinales con el fin de estimular el crecimiento de los hongos. Las larvas deben lavarse con sacarosa al 40%.

- Observar en el estereoscopio sin destapar las cajas de petri el posible desarrollo de los hongos, al tercer día de la siembra de las larvas. Si en esta primera observación no se ven hongos, debe continuarse la inspección hasta el día 30. Deseche las cajas contaminadas con ácaros. En ocasiones hay que desechar todas las cajas de una misma bandeja por la alta contaminación.
- Marcar la tapa de la caja con un marcador el sitio donde se encuentre el crecimiento de los conidios y amplificar esta región mediante un círculo en la base de la caja. Observar posteriormente en un microscopio (10X) el área demarcada para corroborar la presencia de conidios.
- Cuando haya crecimiento de hongos transferir con un asa micológica esterilizada en un mechero los conidios a otra u otras cajas de petri con capa delgada de agar-agua. Para ello, el asa debe enfriarse poniendo en contacto ésta con el agar de las cajas en las cuales se vaya a realizar la segunda siembra o primera transferencia de conidios. La transferencia de conidios se puede realizar de dos maneras: a) Con el uso del microscopio de luz invertida ubicar el asa en el campo de visión, tomando los conidios aéreos y enterrándolos en agar-agua de la segunda transferencia; b) Con el uso del asa micológica cortar el agar donde se encuentran los conidios, tomar el trozo de agar con la misma asa y colocarlo sobre el agar de la segunda transferencia de manera perpendicular a la superficie del agar. El número de cajas con conidios transferidos dependerá de la cantidad de conidios desarrollados en la primera muestra.
- Realizar más transferencias de conidios a otras cajas hasta tres o más transferencias con el objeto de obtener conidios cada vez más limpios (sin contaminación). A partir de la tercera transferencia, en caso de ser necesarias más de tres, deben hacerse usando mechero y cabinas de flujo laminar, buscando la obtención de conidios limpios. Esta recomendación debe tenerse en cuenta también cuando se transfieran conidios a tubos con agua destilada para la conservación de éstos en refrigeración.





### 7.11.2 Identificación de los hongos nematófagos

La identificación de hongos nematófagos es bastante difícil, requiriendo tener en cuenta sus estructuras para una adecuada identificación morfológica (**figuras 40 y 41**):

- Hifas: si son septadas o no.
- Conidios: número de éstos, tamaño y formas.
- Longitud y anchura de los conidios. Esta medida es bastante importante.
- Número de septas de los conidios.
- Presencia o ausencia de candelabros en los conidios.
- Si producen o no clamidosporas.
- Tipo de estructuras de captura (anillos simples, anillos constrictores, redes tridimensionales, etc.).
- Tipo de candelabro.



**Figura 40.** Hifas, conidióforos y conidios de *A. oligospora*

Es importante tener en cuenta que casi siempre se requieren métodos moleculares para confirmar las identificaciones morfológicas de los hongos nematófagos, dada la complejidad de sus estructuras, la existencia de especies y subespecies y la variación morfológica que se puede presentar en distintos aislamientos de una misma especie dependiente del medio de cultivo.

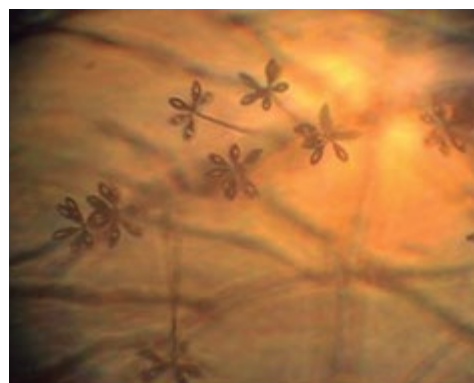


**Figura 41.** Hifas, conidióforos y conidios de *A. musiformis*

### 7.11.3 Producción de hongos nematófagos

- La producción o cosecha de hongos requiere el medio PDA (papa, dextrosa, agar), el cual debe ser de capa gruesa.
- La siembra en PDA debe realizarse haciendo cortes cuadrados o rectangulares con el asa en el agar-agua que contiene los conidios originales. En este proceso lo que se busca es la producción de clamidosporas, lo cual puede tardar de cuatro a seis semanas posteriores a la siembra. Es imprescindible en este proceso el uso de la cabina de flujo laminar.
- Coloque las cuadrículas perpendicularmente a la superficie de la capa de PDA.
- Observe la producción de clamidosporas a partir de la cuarta semana de la siembra, pues la formación de éstas tarda de 4 a 6 semanas. Si hay formación de clamidosporas, las cajas en las cuales emergieron éstas constituyen la fuente primaria para la producción de más hongos, es decir, son una especie de "hongos madre". Luego de producidos los hongos (clamidosporas) o fuente primaria, puede dárseles tres usos o vías de mantenimiento:

intentarse tomar sólo las clamidosporas mediante raspados con una espátula, lo cual liberaría sólo a las clamidosporas.

**2. Mantenimiento en refrigeración en matraz o tubos:** este procedimiento implica hacer raspados como el descrito en el punto anterior y echarlos en un matraz o tubo de 50 ml que contenga agua destilada estéril y antibiótico (cloranfenicol: 50 mg/L. Es posible que en el transcurso de seis meses el contenido de las clamidosporas en los tubos o matraces lleguen a contaminarse. Si esto ocurriera debe extraerse el sobrenadante del matraz (las clamidosporas se sedimentan fácilmente y ésta es muy visible) y adicionar más agua destilada esterilizada. Eventualmente, luego de la adición del agua destilada, los tubos pueden centrifugarse, y a lo decantado adicionarle más agua y guardar en refrigeración.

**3. Resiembra:** este procedimiento puede hacerse cortando cuadrículas y sembrándolas de forma perpendicular a la superficie de la capa de PDA, pues si se hiciera horizontalmente esto puede tardar el crecimiento del hongo.

**1. Criopreservarse:** para ello es necesario hacer cuadrículas y colocarlas en viales que contengan glicerol al 50%. Podría



### 7.11.4 Preparación de agar-agua



- Disolver 10 g de agar en un litro de agua destilada a punto de ebullición.
- Dejar enfriar la solución ( $\pm 60^\circ\text{C}$ ), y en una cabina de flujo laminar adicionar 500 mg de cloranfenicol a la preparación.
- Para una dilución adecuada del agar se deben echar inicialmente 400 ml de agua destilada, agregar paulatinamente el agar y adicionar finalmente los 600 ml restantes.
- Vaciar el agar-agua en cajas de petri hasta formar una capa delgada, manteniendo un mechero encendido en el interior de la cabina. Se debe evitar que la solución se enfríe para que no se formen grumos en la capa de agar.
- Esterilizar la solución en autoclave a 15 libras de presión durante 20 minutos.

### 7.11.5 Lavado de larvas de nematodos gastrointestinales en solución de sacarosa

Para una producción abundante de larvas de nematodos se debe utilizar la técnica de Baerman, llevando a cabo el siguiente procedimiento:

- Mezclar las heces de rumiantes con pedazos pequeños de hule espuma en un platón de plástico. Tener en cuenta que tanto la temperatura como la humedad son factores críticos en la producción de este tipo de larvas. Por lo tanto, luego de realizada la mezcla tomar una porción de ésta y comprimir con la mano hasta observar que salgan gotas del puño de la mano. Evitar la formación de charcos de agua en el platón.
- Tapar el platón con papel de aluminio haciendo un orificio central en éste, colocar gasa en el orificio con el fin de permitir aireación del coprocultivo.
- Incubar la mezcla a temperatura ambiente o a  $20^\circ\text{C}$  durante seis o siete días.
- Observar el coprocultivo diariamente y evaluar el estado de humedad de éste. Agregar agua si la mezcla llegare a secarse.
- Al día 6 o 7 retirar la tapa del platón, tomar porciones del coprocultivo, envolverlas con gasa y anudar evitando que salga contenido del coprocultivo.
- Sumergir las bolsas del coprocultivo en cada uno de los tubos del aparato de Baerman y dejarlos durante 24 horas, tiempo suficiente para la migración de las larvas al fondo de los tubos.
- Retirar los tubos de los embudos y extraer con pipeta Pasteur el agua hasta dejar el sedimento que queda en el fondo de los tubos.
- Recoger el material decantado en cada uno de los tubos y transferirlos a otros tubos hasta llenarlos.
- Centrifugar a 3.500 rpm durante tres minutos y retirar el sobrenadante de los tubos. Si luego de esta centrifugación se observa que el material está sucio, se procede a otra centrifugación llenando los tubos con agua. Obtenido este material limpio, se procederá al lavado de las larvas con solución de sacarosa al 40% (40 g de sacarosa en 100 ml de agua destilada).
- Extraer de los tubos el líquido limpio o transparente hasta dejar solamente la porción sedimentada que contiene las larvas y traspasarla a otro tubo. Con el fin de traspasar todas las larvas lavar los tubos con un poco de agua.



- Lavar las larvas con sacarosa de la siguiente manera:

- Traspasar primero con una pipeta Pasteur de 2,5 ml a un tubo cónico de vidrio 7,5 ml de sacarosa, posteriormente agregar 2,5 ml del material que contiene las larvas a través de las paredes del tubo cónico para evitar que las larvas se vayan al fondo del tubo.
- Centrifugar a 3.500 rpm durante tres minutos. Luego de la centrifugación se observará en el tubo la formación de tres capas bien delimitadas: la primera, constituida por agua, la segunda por larvas y la tercera por sacarosa.
- Extraer el agua y, posteriormente, las larvas que quedan en la capa media con pipeta Pasteur haciendo movimientos circulares y evitando extraer sacarosa. Verter las larvas en otro tubo y completar con agua de llave.

- Centrifugar en centrífuga refrigerada a 4 °C y 3.500 rpm durante tres minutos. Se deben realizar cuatro lavados en la centrífuga refrigerada para garantizar que las larvas queden sin sacarosa. Recordar que luego de cada centrifugación se debe eliminar el sobrenadante, completar con agua y agitar antes de la centrifugación. Luego del cuarto lavado eliminar el sobrenadante, completar con agua de llave, transferir a un tubo con tapa rosca, tapar y mantener en refrigeración.

De esta manera se mantienen larvas limpias, las cuales pueden ser usadas en cajas de petri donde se estén cultivando hongos a partir de muestras de suelo para estimular el crecimiento de los hongos; también pueden utilizarse en cajas en las que se haya realizado la primera transferencia de conidios. Igualmente estas larvas servirán para infectar experimentalmente animales.



### 7.11.6 Recuento de larvas L3 de nematodos gastrointestinales

- Agitar el tubo que contiene las larvas, sacar 50 microlitros y distribuirlos en gotas sobre una lámina portaobjetos. Repetir este proceso 10 veces.
- Observar en un microscopio y contar el número de larvas en cada gota.
- Promediar el número larvas por lámina.
- Determinar el número de larvas contenidas en el tubo de volumen conocido.



### 7.11.7 Evaluación de la capacidad nematófaga *in vitro*

- Es muy importante identificar el hongo que se requiere para la investigación. Los hongos a seleccionar deben reproducirse rápidamente, no contaminar mucho, producir rápidamente estructuras de atrapamiento y clamidosporas. Es importante seleccionar medios que induzcan la formación de clamidosporas; estas se cuentan en una cámara de Neubauer. Un aspecto clave en la selección de hongos para el control biológico de nematodos es descartar los hongos cuyo desarrollo de estructuras sea lento pues tienen poca eficacia para el control de nematodos, ya que las larvas se desarrollan primero y por consiguiente migran a las hojas de los pastos.
- Usar la misma cantidad de clamidosporas en cada una de las cajas en las cuales se enfrentan a las larvas. Para esto se requiere estandarizar el número de clamidosporas de la siguiente manera:
  - Preparando una suspensión de clamidosporas.
  - Homogeneizando la suspensión.
  - Calculando mediante regla de tres el número de clamidosporas que hay en recipiente de volumen conocido.
- Incubar durante siete días o más si fuere necesario, dependiendo del hongo, esperando siempre que el crecimiento de éste supere la mitad de la caja de petri. El rango de temperatura es de 20 a 30 °C, humedad de 60%-80% y pH neutro. En general, los suelos ácidos disminuyen la microbiología de las muestras.



- Agregar un número conocido de larvas (de 200 a 500) en las cajas control y en los tratamientos. Se debe agregar el mayor número de larvas con el fin de estimular el desarrollo de las estructuras de los hongos.
- Una vez se agreguen las larvas se debe decidir el tiempo de interacción hongos-larvas en un estereoscopio o un microscopio. Es conveniente hacer lecturas seriadas dada la importante información que se obtiene acerca de la rapidez de acción de los hongos. La observación puede ser diaria o día por medio. En este punto es importante constatar si las larvas están vivas, quietas o muertas, para ello deben estimularse con una gota de agua o una cerda en un asa.
- Para hacer una lectura adecuada deben usarse cajas de petri cuadrículadas. Para ello se cuentan

las larvas atrapadas en cada cuadrante y calcular el porcentaje de captura y la desviación estándar. Algunas veces podría leerse 20% de las cuadrículas, las cuales deben elegirse aleatoriamente. Otra forma de hacer las lecturas es utilizando embudos de Baerman, en particular cuando el número de larvas atrapadas sea tan alto que dificulte su lectura. Para esto es necesario desprender toda la capa de agar de las cajas de ambos grupos y colocarlas en los embudos, esperando que las larvas que no fueron capturadas bajen al fondo de los tubos. Se cuentan las larvas recogidas en los tubos de los grupos y se saca el promedio de las larvas recuperadas para determinar finalmente el porcentaje de atrapamiento. Cuando la evaluación es de dos grupos, es decir, un hongo y el grupo control, se usa la prueba *t* de student; si son más de dos grupos, entonces aplicar un Anova.



### 7.11.8 Evaluación de la capacidad nematófaga *in vivo*

Para llevar a cabo esta prueba deben tenerse en cuenta los siguientes aspectos:

- Que el hongo a evaluar conserve su capacidad nematófaga una vez pasa por el tracto gastrointestinal de los animales, es decir, que no sufra alteración, siendo aconsejable realizar primero una prueba de digestión artificial usando jugo gástrico. Esto permite seleccionar mejor los hongos que posean mayor capacidad de resistencia a la acidez gástrica.
- Usar los hongos de mayor agresividad en cuanto a capacidad nematófaga. En la prueba de digestión artificial hay que hacer una prueba de digestión abomasal y una de digestión ruminal, las cuales se llevan a cabo generalmente en un matraz. Luego del proceso de la digestión, a este recipiente se le extrae el agua que queda como sobrenadante, y se puede centrifugar varias veces.
- Realizada la prueba de digestión artificial, se procede a sembrar las clamidosporas que se encuentran en el matraz de la digestión. La siembra debe hacerse en agar-agua y se le agregan las larvas de nematodos. Si el hongo desarrolla trampas en un corto tiempo, pueden utilizarse entonces en el experimento *in vivo*.
- El número de animales a evaluar dependerá del número de hongos (tratamientos) a evaluar, aunque es válido usar 10-15 animales por grupo.
- Calcular y definir el número de clamidosporas a usar en las dosis de los animales. Pueden usarse las siguientes dosis, siempre y cuando se justifique la elección de una u otra:
  - Dosis bajas: 250.000 clamidosporas por kg de peso animal.
  - Dosis medias: 500.000 clamidosporas por kg de peso animal.
  - Dosis alta: 1.000.000 clamidosporas por kg de peso animal.
- **Seleccionar los animales:** deben, en lo posible, homogenizarse por edad, peso, etc. Casi siempre se prefieren machos debido a la menor contaminación con orina de las heces que provienen de este tipo de animales al momento de la defecación. Es importante agrupar los animales por recuento de huevos antes de los tratamientos.
- **Monitorear la carga parasitaria postratamiento:** aquí es importante tener en cuenta el día -1. Y el monitoreo debe iniciarse a partir del segundo día de iniciado los tratamientos, aunque esto queda a discreción del investigador. No olvidar la conformación del grupo control.



- **Redosificar:** debe hacerse cada dos o tres días; por cuestiones prácticas, preferiblemente cada tres. Debe tenerse en cuenta que los recuentos de los huevos de los grupos control y tratado no varían los primeros días del experimento, puesto que los hongos no son ovicidas. Por lo tanto, las mediciones de esta capacidad deben hacerse midiendo qué tanto depredan los hongos a las larvas durante los días de la prueba *in vivo*. Estos coprocultivos deben realizarse tan pronto se inicie el experimento.
- **Duración del experimento *in vivo*:** debe ser mínimo de un año con el objeto de cubrir varias estaciones climáticas.
- Sobre el seguimiento parasitológico es necesario hacer revisiones de trabajos y diseñar el más apropiado. No olvidar que muchas veces los diseños riñen con los recursos económicos disponibles para el experimento, por lo que muchas veces es necesario ajustar el diseño a los recursos.

## 7.12 CONCLUSIONES

Los requerimientos de los mercados en cuanto a la calidad de los alimentos, especialmente los de origen animal, representan una presión fuerte para que se reduzca el uso de compuestos químicos para el incremento de la producción y para el control de los agentes patógenos y de las enfermedades ocasionadas por éstos, como es el caso de los nematodos gastrointestinales de los rumiantes.

El uso de compuestos químicos como única herramienta para el control de los parásitos, si bien revolucionó el control de estos agentes infecciosos, se tornó insostenible ambiental, económica y técnica-

mente, en particular por la presencia de residuos en los alimentos de origen animal y por la aparición de la resistencia a los antiparasitarios actualmente en uso.

Los resultados promisorios de investigaciones realizadas en diferentes países del mundo consideran el control biológico, basado en el uso de hongos nematófagos, como la alternativa más promisorio en el futuro para el control de los nematodos de rumiantes, desde una perspectiva ambiental y sostenible con ventajas en cuanto a salud pública y de reducción de la ecotoxicidad.

## 8. ESTRATEGIAS PARA EL CONTROL SOSTENIBLE DE LOS NEMATODOS GASTROINTESTINALES EN RUMIANTES

La importancia del sector pecuario para el desarrollo de los países es manifiesta dada la creciente demanda de proteínas de origen animal como la leche, la carne y los huevos, entre otros, para satisfacer las demandas de la población humana.

Los requerimientos de los mercados en cuanto a la calidad de los alimentos, especialmente los de origen animal, presionan cada vez más para que se disminuya el uso de compuestos químicos para el tratamiento de agentes patógenos, como los parásitos, y se mejore el bienestar de las poblaciones animales utilizadas para estos fines. En este escenario, el incremento de alimentos alcanzado en la producción pecuaria, en virtud de los desarrollos tecnológicos, se ha asociado con el uso de numerosas herramientas productivas, entre las cuales el uso de fármacos veterinarios ha permitido el desarrollo de una producción intensiva que genera alimentos en cantidades muy superiores a las obtenidas en otras épocas, cuando no se usaban estos importantes recursos químicos.

Si bien la utilización de estos insumos productivos es necesaria para una alta producción de alimentos de origen agropecuario, es importante tener siempre presente que el uso

permanente de estos fármacos ha conducido, como contrapartida, a la generación de efectos indeseables, tanto en los ecosistemas como en la salud humana. Se impone, entonces, la necesidad de procurar un manejo responsable de estos recursos tecnológicos con que cuentan los productores en la actualidad y, al mismo tiempo, desarrollar y aplicar alternativas al control convencional de los parásitos de bovinos, con el objeto de lograr sistemas de producción ganaderos sostenibles económica, social y ambientalmente.

Este capítulo presenta la importancia que tiene el conocimiento de la epidemiología de los parásitos en fincas, los factores que influyen la dinámica de las poblaciones parasitarias en las mismas y las estrategias no químicas de control disponibles o en desarrollo, las cuales deben constituir la base del control sostenible de parásitos para la producción de alimentos inocuos en los sistemas de producción bovina en el trópico.



## 8.1 LA INSOSTENIBILIDAD DE LA DEPENDENCIA DEL USO DE ANTIPARASITARIOS QUÍMICOS EN LOS SISTEMAS DE PRODUCCIÓN BOVINA

El incremento de la demanda de proteínas de origen animal, como leche y carne bovinas, para satisfacer las necesidades alimentarias de la creciente población humana ha repercutido ostensiblemente en la producción pecuaria, en particular la bovina, convirtiéndose en presión para que se intensificaran los sistemas de producción de esta especie (Steinfeld, 2004; Márquez, 2008).

**Pero la intensificación de estos sistemas ha hecho que las enfermedades parasitarias en los bovinos se incrementen, aumentándose, como consecuencia, el uso de antiparasitarios químicos para el control de los parásitos y de las enfermedades asociadas a éstos. Esta situación afecta negativamente la producción y comercialización de alimentos como la carne y la leche, ya que favorece la presencia de residuos químicos en este tipo de alimentos, poniendo en peligro la salud de los consumidores humanos (Márquez, 2008a).**

El problema de los residuos químicos en leche y/o carne bovinas, se ha incrementado porque los ganaderos emplean casi siempre compuestos de este tipo para el control de los

parásitos del ganado, situación que ha sido favorecida por el acceso fácil que han tenido los ganaderos a los medicamentos antihelmínticos, por la escasa orientación profesional adecuada a los ganaderos sobre el control de los parásitos del ganado y por los bajos costos de estos productos farmacéuticos veterinarios (Márquez, 2003; Jackson y Miller, 2006). La masiva difusión de estas moléculas químicas ha incrementado el riesgo de la presencia de residuos químicos en la carne y la leche, especialmente porque no se respetan los tiempos de retiro recomendados por las casas farmacéuticas. Este panorama, así, constituye una amenaza potencial para la salud de los consumidores (Márquez, 2008a).

Adicionalmente, el uso indiscriminado de moléculas químicas para el control de los parásitos en bovinos no es sólo debido a la presencia de residuos químicos en carne y leche, lo cual es en sí mismo un problema de capital importancia, sino también por los efectos negativos que tales compuestos ocasionan en el medio ambiente y en los seres humanos. Primero, porque algunos, como las avermectinas, modifican el equilibrio en algunas poblaciones de insectos benéficos asociados al estiércol, tanto

en sus formas larvares como adultas. Segundo, por los problemas de salud pública que se generan por el consumo innecesario de este tipo de sustancias potencialmente tóxicas para la salud de las personas. Esto demuestra la insostenibilidad de este tipo de prácticas de control de parásitos (Márquez, 2007).

La presencia de residuos en leche o carne de bovino proviene no sólo de los antiparasitarios químicos, sino también de antibióticos para el control de las enfermedades bovinas de etiologías diferentes a las parasitarias, de insecticidas y fungicidas agroindustriales que contaminan granos y forrajes, y de toxinas de hongos que pueden aparecer en los cereales y forrajes deficientemente almacenados (Márquez, 2008a).

Otra problemática es la resistencia de los nematodos gastrointestinales derivada del empleo indiscriminado de los antiparasitarios químicos y de la alta presión de selección sobre

las poblaciones parasitarias a esos compuestos químicos. Fenómeno que, si bien aparentemente no es un problema en los sistemas de producción bovina, sí constituye un tema de preocupación dado el incremento de los reportes de resistencia en los nematodos gastrointestinales de bovinos.

Este contexto, aunado a la creciente tendencia a valorar los productos orgánicos provenientes de sistemas de producción que hagan uso mínimo de compuestos químicos, indica lo importante que es desarrollar y aplicar alternativas al control convencional de los parásitos del ganado bovino, mediante la introducción de prácticas de control sostenibles, mismas que integradas a la estrategia química de control parasitario, en situaciones estrictamente necesarias, pueden generar sostenibilidad en el control de parásitos (Skrebsky *et al.*, 2008). Esto es enfocar el parasitismo en fincas desde una perspectiva ambiental.





## 8.2 LA EPIDEMIOLOGÍA COMO BASE PARA EL CONTROL ADECUADO DE LOS NEMATODOS GASTROINTESTINALES DE RUMIANTES BOVINA

Los parásitos internos del ganado ocasionan enfermedades parasitarias, originando pérdidas en la industria ganadera por los efectos adversos que producen en los bovinos, pues reducen la ganancia de peso y la producción de leche y carne, en particular en las regiones tropicales donde las condiciones ambientales, como humedad y temperatura, se consideran óptimas para el desarrollo y supervivencia de los parásitos. Los parásitos están distribuidos en diversas regiones del mundo, y abarcan diversos climas y latitudes, lo cual conlleva a que todos los bovinos en pastoreo se hallen expuestos a las infecciones e infestaciones parasitarias.

En condiciones normales todo bovino en pastoreo está infectado con una o más especies de parásitos, no significando esto que el parasitismo sea siempre sinónimo de enfermedad, pues, generalmente, los animales parasitados pueden presentar buenas condiciones de salud, en virtud del progresivo desarrollo inmunológico de los hospederos, que los capacita para mantener controlado a bajos niveles estas poblaciones parasitarias, presentándose, como resultado de una relación parásito-hospedero en equilibrio. El problema del para-

sitismo en bovinos aparece cuando el ser humano, en su afán por intensificar los sistemas de producción ganaderos, altera este equilibrio natural, ocasionando modificaciones negativas en los ecosistemas. Estas alteraciones ocasionan trastornos en los bovinos, reduciendo la capacidad productiva y su desempeño para enfrentar exitosamente el desafío parasitario en las pasturas.

**En su afán por evitar las pérdidas ocasionadas por los parásitos, lo común es que el productor acuda al uso de compuestos químicos, los cuales son usados sin criterios técnicos, muchas veces innecesariamente, agravando el problema debido al surgimiento de poblaciones de parásitos resistentes a los antiparasitarios empleados, al incremento de los costos para ese fin y, peligrosamente, a la restricción del comercio internacional entre los países por motivos de barreras sanitarias, no arancelarias.**

Lo anterior significa que han sido las prácticas que el ser humano ha empleado para el manejo de los bovinos en los sistemas de producción intensivos lo que ha provocado el desbalance en la relación ecológica parásito-bovino, desencadenando enfermedad clínica o subclínica.

Adicionalmente, el uso de tecnologías dirigidas a modificar la genética, la salud y la alimentación de los bovinos, han alterado también el comportamiento de las poblaciones parasitarias en los ecosistemas ganaderos y, por tanto, la ocurrencia de enfermedades en las poblaciones animales. Por ejemplo, las modificaciones en las densidades poblacionales de los bovinos, los agentes y los vectores influyen en la velocidad de circulación, la rapidez de adquisición de inmunidad, las tasas de contacto efectivas y la intensidad del desafío parasitario, entre otros, como factores preponderantes en la epidemiología de las enfermedades.

Sin embargo, otras prácticas de manejo pueden ayudar a la restauración y mantenimiento del equilibrio natural parásito-bovino, las cuales son conocidas como estrategias no químicas de control de parásitos. Para lo cual el hábito de los productores de emplear exclusivamente antiparasitarios químicos para controlar los parásitos de los bovinos debe ser superado, optando por la combinación de estrategias no químicas de manejo con tratamientos antihelmínticos, cuando las circunstancias lo requieran, con el objeto de racionalizar el uso de tales sustancias. Si bien los compuestos químicos son necesarios para la prevención y tratamiento de las enfermedades parasitarias, es necesario reorientar estas prácticas hacia alternativas de control más efectivas y menos costosas, que no favorezcan el desarrollo de quimiorresistencia,

que conlleven a toxicidad, a contaminación ambiental ni a la generación de residuos en productos de origen animal (Márquez, 2003; Skrebsky *et al.*, 2008).

Lo anterior indica que el control de los parásitos del ganado debe ser abordado de manera diferente, en un contexto que involucre los diversos aspectos de la producción animal, enmarcados en lineamientos de política de inocuidad y seguridad alimentarias, preservación del medio ambiente y equidad. Estos nuevos lineamientos indican también las necesidades que hay de llevar a cabo investigaciones que arrojen resultados sobre los distintos factores que regulan el comportamiento y la dinámica de las poblaciones de los parásitos del ganado bovino en el trópico, con el objeto de profundizar en el conocimiento de la bioecología de aquellas, y que sirvan de soporte para diseñar sistemas de control integrado en los diferentes sistemas de producción ganadero. Este es el reto más importante que tienen que enfrentar hoy los investigadores de la parasitología veterinaria tropical, guiados especialmente por criterios de desarrollo sostenible. Ello implica el convencimiento de que el paradigma convencional del control de parásitos, basado exclusivamente en compuestos químicos, debe transformarse urgentemente de uno de máximo control a otro de manejo óptimo, compatible con la sostenibilidad (Márquez, 2003).



Entre las alternativas al control convencional de los parásitos se mencionan las siguientes: control biológico, uso de vacunas, uso de animales resistentes a los parásitos, uso de minerales, como cobre y azufre, suplementación nutricional, rotación apropiada de potreros y alternativas de pastoreo entre especies o grupos etáreos de una misma especie (Hoste y Torres-Acosta, 2011). Sin embargo, la falta de disponibilidad comercial de algunas de

estas alternativas es la razón por la cual los ganaderos se ven obligados al uso recurrente de compuestos químicos.

El imperativo, entonces, es revisar lo que, hasta ahora, se ha practicado sobre el control de parásitos del ganado (Brooker *et al.*, 2004; Krecek y Waller, 2006) y llevar a cabo acciones dirigidas a instaurar esquemas de control sostenible de parásitos, sobre la base de algunas.



### 8.3 PAUTAS PARA DISEÑAR ESTRATEGIAS DE CONTROL SOSTENIBLE

Las pautas que se nombran a continuación constituyen el marco filosófico que debe guiar la búsqueda de alternativas al control convencional de los parásitos del ganado. Se debe tener presente que existen serias limitaciones en la mayor parte de las regiones del trópico latinoamericano para aplicar estrategias de control sostenible de parásitos, dada la ausencia del conocimiento epidemiológico de éstos en los diferentes ecosistemas donde se desarrolla la ganadería bovina, por un lado y, por otro, porque la mayoría de las estrategias no químicas de control se encuentran en fases de investigación. El inicio de este tipo de investigaciones constituye una tarea urgente e impostergable.

- Mantener población de parásitos en refugio, práctica que contribuye a retardar el inicio de la resistencia antihelmíntica, toda vez que se acepta que la resistencia de los nematodos gastrointestinales de rumiantes es uno de los principales problemas que afectan esos sistemas de producción pecuarios, amenazando, de paso, la sostenibilidad de estos sistemas. Entre los principales factores que influyen en el número de parásitos en refugio se destacan algunos que se nombran en el apartado 8.4.
- Hacer esfuerzos para que se desestimulen las prácticas de control de parásitos que vayan en contra del mantenimiento de poblaciones de parásitos en refugio en las fincas y de la sostenibilidad de los sistemas de producción bovina, acompañadas, en lo posible, de políticas gubernamentales dirigidas en esa dirección.
- Realizar sólo tratamientos selectivos, es decir, desparasitar sólo aquellos animales que se benefician con los tratamientos, con el objeto de no acelerar el inicio de la resistencia y, por tanto, impedir el incremento de la frecuencia de tratamientos y consecuentemente reducir la presencia de residuos químicos en la carne y la leche (kenyon *et al.*, 2009). Experiencias llevadas a cabo en el sector de la ovinocultura han permitido detectar que el concepto de refugio constituye un reto conceptual alto para estos productores, razón por la cual la modificación de las prácticas de control parasitario ha sido difícil de lograr. Se ha detectado, en experiencias en el sector ovinocultor, algunos factores que pueden afectar la adopción de las estrategias de parásitos en refugio.
- Abandonar toda práctica no sostenible de control de nematodos gastrointestinales, e ir paulatinamente aplicando estrategias enmarcadas en esquemas de control integrado de parásitos



(CIP), ajustadas a las necesidades y disponibilidades particulares en fincas. Para ello, serán necesarios procesos de transferencia de tecnología a los productores. En este mundo de cambios surge entonces la pregunta: ¿Están nuestros asistentes técnicos, especialmente los médicos veterinarios, capacitados y entrenados para desarrollar, aplicar y desplegar nuevos métodos de control de parásitos, apropiados y viables? Mi experiencia me ha demostrado que la respuesta es negativa.

- Optar por la producción óptima y sostenible de los sistemas de producción ganaderos, en vez de la producción máxima de los bovinos.
- Estar siempre atentos sobre nuevas propuestas de control sostenible de parásitos que puedan aplicarse a las condiciones particulares de cada finca, en particular estrategias no químicas de control.
- No olvidar que el CIP no es fácil ni simple de aplicar, por lo que las estrategias a adoptar por parte del ganadero pueden ser pocas. En este sentido, algunas experiencias en los sistemas de producción ovina han permitido detectar algunos factores que podrían dificultar la incorporación de prácticas de control sostenible en esos sistemas de producción.
- Estar convencido de que los estudios epidemiológicos de parásitos en fincas ganaderas deben hacerse basados en metodologías propias para los países ecuatoriales, omitiendo cualquier extrapolación teórica propia de los países templados.
- Convencerse de que la adopción de prácticas de control sostenible de parásitos hace más competitivos los sistemas de producción ganaderos del trópico.
- Decidirse a la generación de conocimiento sobre la epidemiología de los parásitos de bovinos en los distintos ecosistemas regionales ganaderos del trópico, conduciendo investigaciones básica y aplicada que resulten en informaciones sobre las interacciones parásito-hospedero-ambiente a escalas local y regional, la bioecología de los parásitos (fases parasitaria y de vida libre), la densidad poblacional de los parásitos y las prácticas de manejo instauradas por los ganaderos. Sólo así se podrá comprender la complejidad del parasitismo de bovinos en el trópico, información que será el pilar fundamental para el diseño de estrategias de control sostenible de parásitos en las regiones tropicales (Miller *et al.*, 2011).
- Tener como principio que la sostenibilidad de los ecosistemas ganaderos debe tener como base el uso mínimo de insumos y la comprensión de la dinámica de las poblaciones parasitarias, lo cual permitirá que los tratamientos para el control se realicen en las épocas de mayor vulnerabilidad de las plagas de acuerdo con las características ecológicas propias del trópico.

## 8.4 FACTORES QUE INFLUYEN EN EL NÚMERO DE PARÁSITOS EN REFUGIO

### Número de larvas en las pasturas

Es importante reiterar que en el pasado fue común y frecuente recomendar la estrategia de “dosificación y traslado”, en referencia a la necesidad e importancia de trasladar los animales, tan pronto fueran tratados, a potreros en descanso y limpios, es decir, a potreros que tuvieran un número bajo de larvas infectivas. Si bien esta estrategia mostraba sus bondades en cuanto a reducir las pérdidas de productividad atribuidas a parasitismo, hoy se cree que, por el contrario, esta alternativa es bastante efectiva en seleccionar para resistencia, pues la contaminación de las praderas a las que son trasladados los animales provendría sólo de los parásitos sobrevivientes al tratamiento.

### Porcentaje de animales tratados

La experiencia de tratar sólo a algunos animales ha demostrado el éxito de esta práctica para retardar la aparición de resistencia antihelmíntica. Por ejemplo, si en las explotaciones lecheras se tratara a los animales sólo durante el primer año de vida, es muy probable que la mayor parte de los nematodos que posteriormente van a contaminar las pasturas provengan de los animales adultos, de tal manera que los parásitos sobrevivientes provenientes de los animales tratados tendrán una contribución insignificante en la futura contaminación de los potreros.

### Eliminación de todos los estados de desarrollo de los parásitos en los hospederos

Este es el tercer factor importante que influencia el número de parásitos en refugio. Está demostrado que la hipobiosis en la mucosa gastrointestinal es una de las maneras mejores de sobrevivir que tienen los nematodos a las condiciones ambientales adversas, de tal manera que si estas formas inmaduras de los parásitos no son expuestas a los principios activos de los medicamentos, contribuirán de modo determinante a incrementar la población refugio, disminuyéndose así el surgimiento y el desarrollo de la resistencia.





## Época o momento de los tratamientos

La época de los tratamientos es un factor importante que influye fuertemente en el desarrollo de la resistencia, ya que puede favorecer o no una presión alta y eficiente de selección. Si los tratamientos se realizan en épocas de sequía, cuando la proporción de larvas de vida libre es escasa o nula en las praderas y los animales contienen los parásitos adultos que han sobrevivido a los tratamientos, la contaminación de las pasturas provendrá de los huevos excretados por las poblaciones de parásitos resistentes, de modo que la resistencia se acelerará.

En estos casos, la recomendación es que los tratamientos deben hacerse de manera selectiva, es decir, tratando sólo una parte de las animales de los predios. En caso contrario, si los tratamientos antihelmínticos coinciden con un número bajo de larvas en las pasturas, se genera una presión de selección para resistencia mayor que cuando éstos se hacen en momentos en que el número de larvas es alto.

## Manejo de las pasturas

Aparte del uso de antihelmínticos para el control de los parásitos, el manejo adecuado de pasturas es otra herramienta de control. Sin embargo, esta estrategia no deja de ser bastante laboriosa y, muchas veces, costosa, volviéndose poco práctica. Se ha demostrado que en las

regiones tropicales las larvas infectivas sobreviven poco tiempo, por lo que es posible que en las pasturas que tengan descansos superiores a seis semanas desaparezcan las larvas infectivas. Por lo tanto, una de las estrategias de mayor presión de selección para resistencia la constituye un inadecuado manejo de pasturas.

## Intensidad o frecuencia de los tratamientos

Se da como un hecho que la frecuencia de los tratamientos es el principal factor para seleccionar resistencia, señalándose a este factor como una de las estrategias para tener en cuenta en los programas de manejo de la resistencia. Esto se ha soportado con estudios que han encontrado una correlación positiva entre la intensidad de la resistencia y la frecuencia de los tratamientos. Cuando se usan con frecuencia antihelmínticos de alta eficacia, se eliminan todos los parásitos, excepto los resistentes, posibilitando que sean los únicos parásitos presentes, ya que su presión de selección se incrementa. Esto mismo ocurre cuando se hace uso de subdosificaciones, produciéndose presión de selección de estos parásitos resistentes, en la medida en que permiten la supervivencia de los heterocigotos, y asegurándose la reinfección en los huéspedes por la progenie de sobrevivientes, fenómeno que adquiere una importancia especial cuando los animales son trasladados a potreros libres de larvas infectivas.

Ahora bien, la sostenibilidad de los sistemas de producción ganaderos puede lograrse por medio de diversas prácticas (control sostenible de parásitos, buenas prácticas de manejo de medicamentos veterinarios, buenas prácticas de ordeño, entre otras), de las cuales las prácticas adecuadas de control de parásitos constituyen un componente importante en la actividad ganadera, toda vez que los antiparasitarios químicos son incriminados como fuentes importantes de residuos en carne y leche de bovinos.

Finalmente, tener presente que si bien el conocimiento de la epidemiología de los parásitos del ganado es un requisito indispensable para el diseño de esquemas de control sostenible de los mismos, el abordaje de tal disciplina y, por lo tanto, el comportamiento poblacional de los parásitos debe mirarse no bajo los esquemas foráneos de los países templados, como ha ocurrido hasta ahora, sino desde la perspectiva tropical, abandonando el empleo erróneo de tecnologías de zonas templadas no viables en el manejo de los ecosistemas tropicales.

## 8.5 CONCLUSIONES

El interés de los consumidores por los problemas ambientales y por la producción de alimentos más limpios ha conducido a que algunos productores inicien cambios en los enfoques y en las metodologías para el control de las infecciones e infestaciones por parásitos en sus sistemas de producción ganaderos, introduciendo elementos de control sostenibles, es decir, considerando el problema del parasitismo de los bovinos desde perspectivas ambientales, de salud pública y bienestar animal.

Lo anterior implica que para los ganaderos que no adopten opciones o estrategias sostenibles de control

de parásitos en un futuro cercano, el problema del parasitismo en bovinos continuará siendo una causa importante de pérdidas económicas en sus sistemas de producción; además, sus prácticas no sostenibles impedirán que sean competitivos y, quizás, los conducirán a abandonar la actividad ganadera.

Entonces, la producción de alimentos inocuos, basados en sistemas de producción sostenibles, pasa por el cambio de los métodos convencionales de control de parásitos por estrategias no químicas de control, sostenibles. Es tiempo de comenzar ya.

## 9. AISLAMIENTO Y USO DE HONGOS NEMATÓFAGOS PARA EL CONTROL BIOLÓGICO DE NEMATODOS GASTROINTESTINALES DE BOVINOS EN EL SISTEMA DE PRODUCCIÓN DE LECHE DE CUNDINAMARCA Y BOYACÁ

Dildo Márquez Lara, Rocío Patiño Burbano, Fredy García Castro, Jaime Andrés Cubides Cárdenas, Diego Díaz Sabogal, Aldemar Zúñiga López, Karina Montero Acero, Yonattan Gómez Sánchez

En este capítulo se presentan los resultados del estudio "Aislamiento y uso de hongos nematófagos para el control biológico de nematodos gastrointestinales de bovinos en el sistema de producción de leche de Cundinamarca y Boyacá", realizado en el centro de investigación Tibaitatá-Ceisa de Corpoica entre el 2000 y el 2013, financiado por Colciencias. En el estudio participaron los siguientes investigadores: Dildo Márquez Lara, Rocío Patiño Burbano, Fredy García Castro, Jaime Andrés Cubides Cárdenas, Diego Díaz Sabogal, Aldemar Zúñiga López, Yonattan Gómez Sánchez (QEPD).

El uso indiscriminado de antihelmínticos para controlar los nematodos gastrointestinales (NGI) en bovinos trajo consigo el surgimiento de consecuencias indeseables como:

resistencia parasitaria, residuos químicos en alimentos, contaminación ambiental y agotamiento de los antihelmínticos químicos disponibles. Lo anterior ha presionado para que se transformen las prácticas convencionales de control de NGI del ganado hacia prácticas sostenibles. El control biológico de los NGI de bovinos, basado en el uso de hongos nematófagos, constituye hoy en el mundo la estrategia más promisoría para controlar sustancialmente estos endoparásitos en sistemas de producción ganadera (Beltrão *et al.*, 2011). Este nuevo enfoque constituye una innovación tecnológica, cual es el desarrollo de un nematicida biológico en las heces de los bovinos y en las praderas.

Actualmente, en diversas partes del mundo se realizan esfuerzos para

### SEGUNDA PARTE



la investigación en esta temática: México (Mendoza *et al.*, 2003), Brasil (Braga *et al.*, 2011, Assis *et al.*, 2013) y Argentina, Estados Unidos de América, Australia, Holanda (Eysker *et al.*, 2006) y Francia, entre otros.

**El propósito de este estudio fue aislar e identificar hongos nematófagos para el control biológico de los NGI de bovinos, evaluar *in vitro* e *in vivo* la capacidad nematófaga de estos hongos y mantener una colección de hongos nematófagos para el desarrollo de bioplaguicidas.**

Dicho estudio se realizó en dos fases: 1) aislar, identificar y evaluar hongos nematodos en condiciones *in vitro*; 2) evaluar en condiciones *in vivo* los hongos que demostraron mayor capacidad nematófaga en las condiciones *in vitro*.

La primera fase consistió en: a) aislar e identificar hongos nematófagos mediante claves morfológicas, b) evaluar *in vitro* la capacidad de nematofagia de los hongos identificados, con el fin de identificar los de mayor capacidad nematófaga, que pudieran servir como candidatos potenciales para el control de los NGI de rumiantes, c) identificar molecularmente (mediante PCR) hongos nematófagos como prueba confirmatoria de la identificación morfológica.

Se sembraron 900 muestras de suelo y/o heces de bovinos y ovinos me-

dante la técnica de rociado en agar-agua. Tres días después se adicionaron larvas L3 de NGI de bovinos, ovinos o del nematodo de vida libre *Panagrellus redivivus* para estimular el crecimiento de los hongos. Los hongos que atraparon larvas L3 fueron transferidos a cajas con agar-agua para purificar el cultivo, posteriormente a cajas con PDA (papa, dextrosa, agar) o AHM (agar, harina de maíz) para la producción masiva de estos hongos. Los hongos fueron identificados mediante claves morfológicas (Cook y Godfrey, 1964) y molecularmente mediante PCR. La capacidad predadora de los hongos se determinó mediante la fórmula:

$$A = \frac{x * 100}{x + y + w + z}$$

Donde:

A = porcentaje de captura

x = número de larvas atrapadas

y = número de larvas libres

w = número de larvas enroscadas

z = número de larvas muertas

Se realizó un análisis de varianza (Anova), donde cada hongo depredador aislado fue un tratamiento, cada uno con 5 repeticiones utilizando los datos arrojados por la fórmula matemática que se implementó, una vez obtenidos los resultados, se estimó la diferencia entre los tratamientos mediante la prueba de Tukey determinando así cuál tratamiento fue el mejor.

En la segunda fase, se evaluaron en condiciones *in vivo* los dos hongos nematófagos que mostraron mayor capacidad nematófaga (*A. oligospora* y *A. musiformis*), durante seis meses. Para ello se emplearon 15 bovinos de cuatro meses de edad, repartidos en tres grupos de cinco animales: control no tratado y dos grupos tratamientos. A cada uno de los animales de los grupos tratamientos se les administró, cada tres días,  $1 \times 10^6$  conidios y conidios/clamidoporas por kg de peso, de *A. oligospora* y *A. musiformis*, respectivamente. Los animales se ubicaron en tres parcelas con pasto kikuyo, separadas con cuerda eléctrica, y diariamente se les suministró agua y concentrado. El efecto antiparasitario de los hongos en los animales tratados se determinó realizando quincenalmente recuentos de huevos de nematodos gastrointestinales por gramo de materia fecal (hpg) y determinando el nivel de contaminación de las praderas con larvas L3 de NGI.

La identificación molecular se basó en la ampliación por PCR y posterior análisis de restricción de la región de 18S rDNA, el cual contiene secuencias espaciadoras entre las regiones codificantes conocidas como espaciadores internos de transcripción (ITS) (Ahrén *et al.*, 1998). Los ITS y las regiones específicas fueron la base para el diseño de primers que permitieran identificarlos y clasificarlos. Se empleó ADN extraído a partir de micelios por fragmentación en nitrógeno líquido y fenol cloroformo según el protocolo modificado de Tigano-Milani *et al.*



(1995). Se utilizó el Nanodrop Spectrophotometer ND 1000 junto con su programa ND 1000- 3.3 para la cuantificación de ADN.

Los productos de PCR se secuenciaron en 310 Genetic analyzer (secuenciador) de Applied Biosystems®. Finalmente, con la secuencia encontrada se empleó el programa BLASTN 2.2.26 (Zhang, Schwartz, Wagner y Miller, 2000), mediante el cual se realizó la comparación frente a las secuencias que estaba disponibles en el Genbank.

Teniendo en cuenta las repeticiones de las diferentes pruebas *in vitro*, se tomó cada repetición como una unidad experimental y cada hongo como un tratamiento para desarrollar un diseño de bloques completos al azar, siendo el bloque el tipo de larvas usadas para la prueba. Las comparaciones entre grupos se hicieron mediante Anova y prueba de Tuckey.



De los hongos observados con capacidad para atrapar larvas de nematodos, los pertenecientes al género *Arthrobotrys* fueron los que exhibieron mayor nematofagia y rápido crecimiento de trampas de captura en las cajas de petri con agar-agua, sembradas con muestras de heces o de suelo al inicio del experimento.

Estos criterios se tuvieron en cuenta para seleccionar a los que se someterían a la evaluación de sus capacidades nematófagas en condiciones *in vitro*. Se seleccionaron 17 hongos nematófagos, de los cuales 12 correspondieron a la especie *A. oligospora*, 1 a *A. oviformis* y 4 a *A. musiformis* (tabla 31). El predominio de *A. oligospora* en la región estudiada es concordante con la documentación internacional, que informa que este hongo es ubicuo y por esta razón es el hongo nematófago más estudiado (Saumell *et al.*, 2008, Nagesh *et al.*, 2009).

Las estructuras de captura de estos hongos fueron anillos simples, redes simples y, predominantemente, redes tridimensionales -consideradas las más eficientes- (Liu, 2009, Sagüés *et al.*, 2011). Estas estructuras, junto con la morfología de los conidióforos, número de células, morfología y tamaño de los conidios y la formación o no de clamidosporas, indicaban que los aislamientos obtenidos corresponden a los señalados en la tabla 31.

Las pruebas de comparación evidenciaron diferencias significativas entre

los hongos ( $P < 0,05$ ), al realizar la prueba de comparación de medias de Tuckey, observándose que la nematofagia de los aislamientos XXIV, L1, COT 1C, TIB 37 A, TIB 36 B fueron superiores al resto de aislamientos. De acuerdo con el tiempo de inicio del desarrollo de trampas, la capacidad de nematofagia y la abundante formación de clamidosporas, el hongo *A. musiformis* fue superior a los demás aislamientos (superior a 99%), razón por la cual podría ser tenido en cuenta como candidato potencial para ser empleado como estrategia de control biológico en Colombia. La capacidad nematófaga exhibida por este aislamiento colombiano es superior a la documentada en algunos estudios reportados por la literatura internacional (Orozco *et al.*, 2009).

Está demostrado que una de las características deseables para la selección de agentes de biocontrol es la facilidad para el desarrollo de estas estructuras, pues es debido a estas esporas de resistencia que algunos hongos pueden resistir la acción de los jugos gástricos durante el tránsito por el tracto gastrointestinal de los rumiantes. Esta característica de resistencia a la acidez gástrica fue evidenciada en este estudio en los hongos nematófagos que se aislaron de muestras de heces de bovinos y ovinos colectados directamente del recto de estos rumiantes.

Tabla 31. Aislamientos de hongos nematófagos identificados morfológicamente

| Codificación aislamiento | Características                                                                                                                       | Conidios largo                          | Conidios ancho                       | Especie de hongo               |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|
| XXIV                     | Conidióforo medio de una candelabro, con 4 a 5 conidios. Conidios elipsoidales que terminan curvados                                  | 35,59 $\mu\text{m}$                     | 10,3 $\mu\text{m}$                   | <i>Arthrobotrys musiformis</i> |
| L1                       | Conidióforo largo con múltiples candelabros y numerosos conidios ovoides, constreñidos en el tabique y apicarada en la base           | 21,07 $\mu\text{m}$                     | 12,15 $\mu\text{m}$                  | <i>Arthrobotrys oligospora</i> |
| COT 13 a –b              | Conidióforo largo con múltiples candelabros con numerosos conidios, conidio ovoide, constreñidos en el tabique y apiculada en la base | R: 10– 13<br>11,1 $\mu\text{m}$         | R: 10 – 13,1<br>12,1 $\mu\text{m}$   | <i>Arthrobotrys oligospora</i> |
| Tib -37 a                | Conidio obovado, constreñido en el tabique, célula distal más larga que la proximal                                                   | R: 29,3– 34,2<br>31,1 $\mu\text{m}$     | R: 10,4– 13,6<br>12,83 $\mu\text{m}$ | <i>Arthrobotrys oviformis</i>  |
| Ten -7 b                 | Conidióforo largo con múltiples candelabros y numerosos conidios ovoides, constreñidos en el tabique y apiculada en la base           | R: 17,5 –<br>26,2<br>21,2 $\mu\text{m}$ | R:10–13,7<br>11,1 $\mu\text{m}$      | <i>Arthrobotrys oligospora</i> |
| Cot- 1c                  | Conidióforo largo con múltiples candelabros y numerosos conidios ovoides, constreñidos en el tabique y apiculada en la base           | R: 17,5– 25<br>21,4 $\mu\text{m}$       | R: 8,7– 12,5<br>10,8 $\mu\text{m}$   | <i>Arthrobotrys oligospora</i> |
| Toc- 1c                  | Conidióforo largo con múltiples candelabros y numerosos conidios ovoides, constreñidos en el tabique y apiculada en la base           | R: 16,2– 23,7<br>19,75 $\mu\text{m}$    | R: 8,7– 11,2<br>9,8 $\mu\text{m}$    | <i>Arthrobotrys oligospora</i> |
| Ros – 3b                 | Conidióforo largo con múltiples candelabros con numerosos conidios, conidio ovoide, constreñidos en el tabique y apiculada en la base | R: 28,7– 35,2<br>31,5 $\mu\text{m}$     | R: 7,5–13,2<br>12,55 $\mu\text{m}$   | <i>Arthrobotrys oligospora</i> |



| Codificación aislamiento | Características                                                                                                                                                            | Conidios largo            | Conidios ancho          | Especie de hongo               |
|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------|--------------------------------|
| Lpa- 6a MO               | Conidióforo largo con múltiples candelabros con numerosos conidios, conidio ovoide, constreñidos en el tabique y apiculada en la base. Trampas redes bi o tridimensionales | R: 17,5- 23,7<br>18,4 µm  | R: 10-15<br>10,15 µm    | <i>Arthrobotrys oligospora</i> |
| Del-10 b                 | Conidióforo largo con múltiples candelabros con numerosos conidios, conidio ovoide, constreñidos en el tabique y apiculada en la base. Trampas redes bi o tridimensionales | R: 20-30<br>23 µm         | R: 10-15<br>4,94 µm     | <i>Arthrobotrys oligospora</i> |
| Sea 17b- MB              | Conidióforo largo con múltiples candelabros con numerosos conidios, conidio ovoide, constreñidos en el tabique y apiculada en la base. Trampas redes bi o tridimensionales | R: 15- 20<br>16 µm        | R: 10-12,5<br>9,5 µm    | <i>Arthrobotrys oligospora</i> |
| Gut 2 a MO               | Conidióforo largo con múltiples candelabros con numerosos conidios, conidio ovoide, constreñidos en el tabique y apiculada en la base. Trampas redes bi o tridimensionales | R: 20-26,2<br>23,25 µm    | R: 10-12,5<br>11,9 µm   | <i>Arthrobotrys oligospora</i> |
| Lpa 8b MO                | Conidióforo largo con múltiples candelabros con numerosos conidios, conidio ovoide, constreñidos en el tabique y apiculada en la base. Trampas redes bi o tridimensionales | R: 17,5- 22,5<br>20,85 µm | R: 10-12<br>11,3 µm     | <i>Arthrobotrys oligospora</i> |
| Obo-15b                  | Conidióforo largo de una candelabro, con 4 a 5 conidios. Conidios elipsoidales que terminan curvados. Trampas eran anillos constrictores.                                  | 28,6 µm                   | 9,4 µm                  | <i>Arthrobotrys musiformis</i> |
| Ros 7a                   | Conidióforo largo con múltiples candelabros con numerosos conidios, conidio ovoide, constreñidos en el tabique y apiculada en la base                                      | 23,8 µm                   | 11,75 µm                | <i>Arthrobotrys oligospora</i> |
| Mad 6c                   | Conidióforo largo de una candelabro, con 4 a 5 conidios. Conidios elipsoidales que terminan curvados                                                                       | R: 29,7- 35<br>33,5 µm    | R: 7,2-11<br>10,7 µm    | <i>Arthrobotrys musiformis</i> |
| Tib- 36b                 | Conidióforo largo de una candelabro, con 4 a 5 conidios. Conidios elipsoidales que terminan curvados                                                                       | R: 28,7- 36,2<br>33,5 µm  | R: 7,5-11,2<br>10,55 µm | <i>Arthrobotrys musiformis</i> |

Se logró estandarizar la técnica de PCR con primers especie-específico como secuencias ITS, siendo una técnica altamente sensible para los diferentes hongos pertenecientes al género *Arthrobotrys* spp. Se destaca que para los hongos de las especies *A. oligospora* (figura 42) y *A. musiformis* es una técnica que permite la identificación precisa por especie.

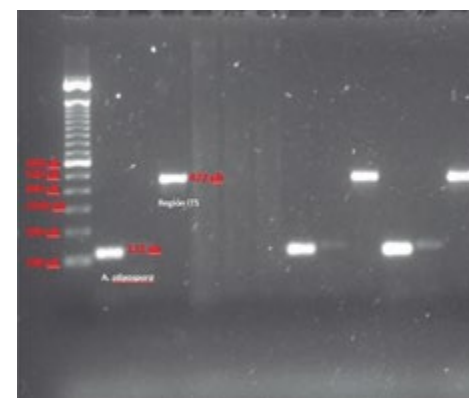


Figura 42. Electroforesis en gel de agarosa con amplímeros 131 pb y 472 pb para la identificación con primers especie-específico y región ITS para *A. oligospora*

Se identificaron cinco aislamientos de hongos (tabla 32), en los cuales se realizó la secuenciación tanto con primer forward como con primer reverse, para seleccionar la secuencia más útil para la identificación de los aislamientos.

La extracción de ADN bajo el proceso de maceración con nitrógeno líquido y posterior extracción con fenol-cloroformo resultó ser un proceso eficaz para realizar la extracción de ADN, pero muy lento y la calidad de ADN se podría mejorar implementando

otro tipo de extracción como con columnas de filtración o Chelex (Haugland *et al.*, 2002).

La identificación de secuencias de ADN desconocidas también se puede realizar comparándolas con bases de datos de secuencias de nucleótidos de taxones conocidos. El ADNr también contiene secuencias espaciadoras internos de transcripción (ITS) que presentan secuencias de bases conservadas y que pueden utilizarse para la diferencia entre especies relacionadas o para evaluar divergencias genéticas (White, 1990). En este trabajo se comprobó la utilidad de la ITS en la identificación de hongos nematófagos, aun así sería deseable diseñar primers cada vez más específicos para cada especie y buscar la implementación de las técnicas más complejas como es la de PCR en tiempo real (Pathak *et al.*, 2012).





Tabla 32. Comparación de secuencia de datos Genbank de cinco aislamientos de hongos nematófagos colombianos

| Aislamiento | Región secuenciada | Primer utilizado                      | Accesión    | Descripción                                                                                                                                                                                 | % Cubrimiento | Valor E | % Identificación |
|-------------|--------------------|---------------------------------------|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------|------------------|
| L1          | ITS1:5.8S r DNA    | AO F (Pathak, et al, 2012)            | KC663626.1  | <i>Arthrobotrys oligospora</i> voucher CENAPA_Mendoza4 internal transcribed spacer 1, partial sequence; 5.8S ribosomal RNA gene                                                             | 95            | 6e-32   | 99               |
| XXIV        | ITS1:5.8S r DNA    | AM R (Pathak, et al, 2012)            | NR_077214.1 | <i>Arthrobotrys musiformis</i> isolate 106 internal transcribed spacer 1, partial sequence; 5.8S ribosomal RNA gene, complete sequence; and internal transcribed spacer 2, partial sequence | 96            | e-34    | 100              |
| Joilo       | NS8 18S r DNA      | 18s4-R (Ahrén, Ursing y Tunlid, 1998) | AJ001985.1  | <i>Arthrobotrys musiformis</i> 18S ssu ribosomal RNA                                                                                                                                        | 100           | 8e-47   | 98               |
| Cot 13 A    | ITS1:5.8S r DNA    | AO F (Pathak, et al, 2012)            | KC663626.1  | <i>Arthrobotrys oligospora</i> voucher CENAPA_Mendoza4 internal transcribed spacer 1, partial sequence; 5.8S ribosomal RNA gene                                                             | 97            | 7e-31   | 99               |
| Cot 13 B    | NS8 18S r DNA      | 18s4-R (Ahrén, Ursing y Tunlid, 1998) | JQ809337.1  | <i>Arthrobotrys oligospora</i> strain XA01 18S ribosomal RNA gene, partial sequence; internal transcribed spacer 1, 5.8S ribosomal RNA gene                                                 | 98            | 6e-96   | 99               |

## Control sostenible de los nematodos gastrointestinales en rumiantes

En la prueba *in vivo* no se observaron diferencias estadísticamente significativas del efecto de los hongos sobre los niveles de excreción de hpg y la contaminación de las praderas en los tres grupos, situación que pudo deberse a tres razones:

1. El desarrollo de inmunidad sólida adquirida por algunos animales del grupo control, pues si bien los animales de los tres grupos se balancearon con base en el recuento inicial de hpg al inicio del experimento, el monitoreo del hpg, durante los seis meses del experimento, no demostró efecto antiparasitario de los hongos en los grupos tratados.
2. Probablemente las dosis de hongos ( $1 \times 10^6$  por kg de peso vivo) suministrada a los animales pudieron ser insuficientes; estas dosis se establecieron con base en los resultados de la evaluación *in vitro* y a reportes de la literatura internacional, pero en este expe-

rimento no fueron eficaces estas dosis.

3. Es probable también que debido a que el efecto nematocida de los hongos nematófagos ocurre a mediano plazo, la duración de seis meses de esta prueba no permitió la eficacia esperada de los aislamientos colombianos. Por lo tanto, sería deseable desarrollar las pruebas *in vivo* durante un año como mínimo.

En el modelo de medidas repetidas en el tiempo, para la variable larvas no se encontraron diferencias significativas entre los grupos ( $P > 0,05$ ). Sin embargo, en la **figura 43 y la tabla 33** se observa que el número de larvas L3 recuperadas en las praderas fue menor en las parcelas de los grupos tratados que en el grupo no tratado, especialmente los tratados con *A. musiformis*. Es probable que esta tendencia se hubiera sostenido en el tiempo si el experimento hubiera sido de mayor duración.

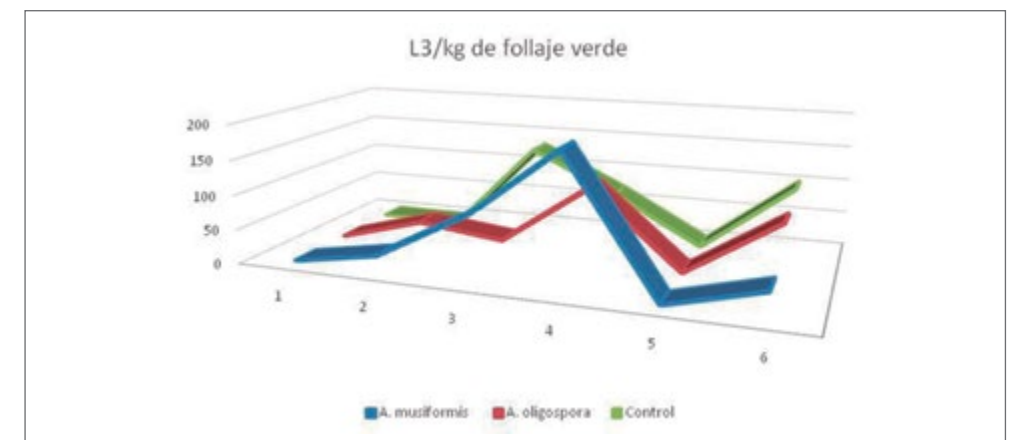


Figura 43. Nivel de contaminación de las praderas con larvas L3 de nematodos gastrointestinales por grupos



**Tabla 33.** Promedio de larvas L3 de nematodos gastrointestinales durante el período de estudio

| Mes | L3 / kg forraje verde |                      |         |
|-----|-----------------------|----------------------|---------|
|     | <i>A. musiformis</i>  | <i>A. oligospora</i> | Control |
| 1   | 0                     | 0                    | 0       |
| 2   | 21,5                  | 34,8                 | 0       |
| 3   | 90                    | 20                   | 130     |
| 4   | 190                   | 110                  | 70      |
| 5   | 0                     | 0                    | 0       |
| 6   | 34,4                  | 84,3                 | 100     |

A manera de conclusiones, puede mencionarse lo siguiente:

- Se contribuyó en el conocimiento de biodiversidad colombiana en virtud del aislamiento e identificación de hongos nematófagos en diferentes regiones de Colombia.
- Se identificaron hongos nematófagos como *A. oligospora* y *A. musiformis*, de los cuales el segundo puede ser un candidato potencial para el control de los nematodos gastrointestinales de rumiantes en Colombia.
- Se logró avanzar (a pesar de que no fue un objetivo planteado en este trabajo a Colciencias) en la confirmación de los hongos identificados morfológicamente mediante la caracterización molecular de los mismos, lo cual constituye un avance importante en este tipo de estudios en Colombia.
- Con estos aislamientos se sientan las bases en Colombia para el desarrollo de bioplaguicidas, particularmente el desarrollo de estrategias de control biológico de los nematodos gastrointestinales de rumiantes.

- Con el futuro desarrollo de este tipo de control biológico se contribuirá a la implementación de alternativas sostenibles al control tradicional de los parásitos del ganado bovino.

- Estos resultados son los primeros que se reportan en Colombia, por medio de lo cual comienza a hacer parte de los pocos países que en el mundo se interesan en el desarrollo de tecnologías limpias para el control sostenible de los endoparásitos en bovinos.

Con base en estos resultados, es conveniente enunciar algunas recomendaciones importantes:

- Llevar a cabo experimentos *in vivo* de mayor duración para determinar en el tiempo el efecto antiparasitario de los aislamientos autóctonos de Colombia.
- Iniciar actividades tendientes al desarrollo de un bioplaguicida en Colombia, identificando los medios vehiculizadores viables y/o apropiados de hongos nematófagos.

## 10. IMPORTANCIA DEL BIENESTAR ANIMAL PARA EL DESEMPEÑO ÓPTIMO DE LOS RUMIANTES

Autor invitado: Fredy Enrique García Castro<sup>1</sup>

*"Primero fue necesario civilizar al hombre en su relación con el hombre. Ahora es necesario civilizar al hombre en su relación con la naturaleza y los animales"*  
Víctor Hugo

En estos momentos, los niveles de vida y culturales más altos y la mayor difusión de la información llevan a que el consumidor se preocupe por el origen de los productos que llegan al mercado. El auge de los movimientos proteccionistas y ecologistas unido a los escándalos alimentarios (aceite de colza, encefalopatías espongiformes, dioxinas, anabolizantes) hacen que adquieran importancia aspectos como la seguridad, la calidad, la inocuidad de los alimentos muy particularmente de origen animal, además de la preservación del medio ambiente, el uso racional de los recursos naturales y el bienestar animal.

La Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE), entre cuyos miembros se encuentra Colombia, que se encarga de liderar internacionalmente la

defensa del bienestar animal y de elaborar las recomendaciones y guías al respecto, señaló en su plan estratégico del 2001-2005 la prioridad del bienestar animal, siendo destacados los proyectos de investigación y convenciones internacionales desarrollados a través de esta organización.

**Cabe destacar que la Organización para la Cooperación Económica y el Desarrollo (OECD) reconoce que el bienestar animal es un aspecto emergente en el comercio mundial.**

Sobre la valoración y el cuidado del bienestar animal influyen factores socioculturales, científicos, económicos, éticos, religiosos, e incluso políticos;



por ello, son muchas las tendencias –a menudo contradictorias– y numerosas las disputas semánticas generadas, que muchas veces han escondido la complejidad de la temática. Destacan dos tendencias a tener en cuenta por igual: la primera enfatiza el sufrimiento emocional y la segunda se centra en el estado físico y fisiológico del animal. Además de reconocer la naturaleza multifactorial del bienestar animal, se señala el peligro de realizar la evaluación del bienestar a través de uno solo de sus múltiples componentes.

En general, se acepta que hay tres tipos de parámetros a tener en cuenta para la valoración del bienestar animal. Tanto los parámetros ambientales como los basados en el animal son índices importantes; así como las prácticas de manejo y las relaciones hombre-animal. Esta última medición es menos fiable que la de los otros indicadores, ya que el desarrollo de métodos para su valoración se encuentra en etapas iniciales. Es importante resaltar que la evaluación más válida del bienestar animal se obtiene cuando

se tienen en cuenta los tres tipos de parámetros (Johnsen *et al.*, 2001).

Los estudios existentes indican la gran variación en el nivel de bienestar animal entre rebaños con sistemas de producción similares. Así, el bienestar en las fincas parece ser el resultado de relaciones complejas entre el sistema de producción y el manejo. Por ello existe la necesidad de desarrollar métodos de evaluación del bienestar en el rebaño que involucren indicadores del animal e indicadores del medio en el que se encuentra, instalaciones y manejo.

Entre las necesidades básicas para la mejora del sector bovino colombiano, y desde un enfoque de bienestar animal con mirada sistémica, figura el mejoramiento de los procesos relacionados con el manejo integrado de parásitos. Por lo anterior, se pretende con este escrito aportar a la comprensión del tema de bienestar animal, en aras de potenciar las sinergias con áreas no convencionales en el control de parásitos como lo son los hongos entomopatógenos.



## 10.1 EVOLUCIÓN MUNDIAL DEL CONCEPTO DE BIENESTAR ANIMAL

Los países occidentales se están preocupando cada vez más por el bienestar de los animales. Así, la percepción de calidad de cada vez mayor número de productos animales viene determinada no sólo por su naturaleza, belleza, utilidad y seguridad, sino por el estándar de bienestar ofrecido a los animales de los que proceden. Hasta hace poco tiempo, la producción ganadera se enfocaba principalmente en la oferta, precio y competitividad de los productos, pero actualmente se está incorporando un nuevo factor, ya que hoy en día se espera que los alimentos sean producidos y procesados haciendo énfasis en el bienestar de los animales.

**La sensibilización sobre el bienestar animal ha conducido a que en los países de mayor poder adquisitivo se demanden certificaciones que lo contemplen tanto en relación con los productos de origen animal como con los procesos para obtenerlos.**

Más allá de las diferentes posturas éticas y del conocimiento científico que reconocen o no la mayor o menor capacidad de los animales de experimentar emociones, de presentar conciencia o de sentir dolor, existe hoy un consenso en el pensamiento

humano sobre la necesidad de minimizar el sufrimiento de los animales. Esto está en consonancia con la estrategia de la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE), que ha reconocido la importancia del bienestar animal y ha redactado las primeras normas internacionales sobre esta materia.

Algunos esbozos sobre bienestar animal datan de 1937, con la creación de la Sociedad Alemana de Psicología Animal basada en los postulados de dos especialistas alemanes en producción animal, Kronacher y Stang, quienes indicaban que se debían conocer las necesidades vitales de los animales si se esperaba conseguir rendimientos productivos elevados de su cría.

Partiendo de la base de que es difícil encontrar una definición de bienestar animal que abarque todos los elementos que tienen que ver con él, dado que el estado de bienestar es dinámico, variado en sus manifestaciones y enormemente complejo, se puede obtener una definición de acuerdo con lo que ha sido para algunos autores:

Algunos investigadores afirman que el bienestar animal es el estado de completa salud mental y física, donde el animal está en perfecta armonía



con el ambiente que le rodea y todo lo relacionado con lo que el animal siente (Fraser, 1996); otros afirman que el bienestar de un animal es su estado en cuanto a sus intentos de hacer frente al ambiente, enfatizando en la aptitud biológica (éxito reproductivo y longevidad) como subyacente a un buen bienestar (Broom, 2000).

De otro lado, se propone distinguir entre necesidades -esenciales para la supervivencia y la reproducción- y deseos que son las representaciones cognitivas de las necesidades de los animales. El bienestar tiene en cuenta sobre todo los deseos, y se preocupa de la satisfacción de las necesidades.

La naturaleza del bienestar puede variar entre individuos y dentro del mismo individuo en función del momento en el que se valore, siendo irreal que el animal presente siempre el mismo estado de bienestar. El concepto como la valoración del bienestar animal puede tener tres enfoques:

1. Un primer enfoque, basado en sentimientos, define el bienestar animal a partir de las experiencias subjetivas de los animales (sentimientos y emociones), enfatizando la reducción de los sentimientos negativos (sufrimiento, dolor) o promoviendo los positivos (confort, placer). El problema que presenta, por el momento, es la escasa precisión de su valoración.

2. El segundo enfoque, basado en funcionalidad, tiene en cuenta las funciones biológicas de los animales, teniendo en cuenta parámetros de salud, de longevidad y de éxito reproductivo, así como de alteraciones del comportamiento o de fisiología. Aunque estas medidas son fácilmente valorables, existe una controversia sobre el grado de unión que tienen con el bienestar animal.

3. El tercer enfoque, basado en comportamientos, considera buen bienestar cuando el individuo presenta comportamientos parecidos a los de su estado natural o salvaje.

Basándose en estos tres enfoques, es difícil llegar a una única escala de medida que los abarque.



El Comité Brambell, en 1965, fue el primero en intentar desarrollar científicamente el término 'bienestar animal'. Dicho Comité propuso cinco privilegios que todo animal debía tener, independientemente de su alojamiento, y se referían a que el animal pudiera sentirse libre para tumbarse, levantarse, volverse, estirarse y acicalarse en el espacio en el que era alojado. Más tarde, en 1992, el Consejo Británico de Bienestar para Animales de Granja (The British Farm Animal Welfare Council, FAWC) modificó los cinco privilegios, en lo que actualmente se conoce como las Cinco Libertades, las cuales son:

1. El animal debe estar libre de hambre y sed, teniendo acceso a agua fresca y a una dieta que le mantenga saludable y con vigor.
2. El animal debe estar libre de incomodidad y malestar, proporcionándosele un adecuado ambiente, incluyendo refugio o abrigo y un área confortable para el descanso.
3. El animal debe estar libre de lesiones y enfermedades, previniendo o diagnosticando y tratando rápidamente.
4. Al animal se le debe permitir expresar un patrón de comportamiento normal, proporcionándosele suficiente espacio, apropiadas facilidades y compañía de animales del mismo tipo.
5. El animal debe estar libre de estrés y miedo, asegurando condiciones y tratamientos que eviten el sufrimiento mental.

Las tres primeras libertades están bien documentadas y la adecuada provisión de las mismas se puede valorar fácilmente. Pero cuesta más satisfacer las dos últimas libertades, siendo más difícil su valoración, por no tener un sistema preciso de medida para las mismas y por la dificultad de valorar la salud mental de los animales.

Una valoración bastante aproximada del bienestar de los animales de granja requiere el empleo de una gran cantidad de medidas de bienestar, que incluyan medidas fisiológicas y comportamentales.

Por tanto, entre las distintas interpretaciones del concepto de bienestar animal nos encontramos las que enfatizan las emociones y las que valoran el funcionamiento biológico. Así, se reconocen dos aspectos del bienestar animal: uno relacionado con el tratamiento ético de los animales y el otro con el funcionamiento en términos biológicos de los mismos.

Los esquemas de valoración de la calidad de los productos animales, diseñados para satisfacer a los consumidores, tienen en cuenta aspectos de inocuidad de los alimentos y bienestar animal, aparte de aspectos sensoriales de calidad. Por ende, la calidad de un producto no sólo incluye las características sensoriales de este, sino también las percepciones acerca de las condiciones de la producción animal y su impacto sobre el ambiente, el bienestar animal y la inocuidad de los alimentos.



## 10.2 BIENESTAR ANIMAL EN LOS SISTEMAS DE PRODUCCIÓN DE GANADO LECHERO

Algunos problemas de bienestar animal persisten a través del tiempo en el manejo del ganado lechero, como abandono de los animales, falta de nutrición e instalaciones adecuadas, falta de tratamiento para enfermedades o lesiones, transportes inadecuados, manejo incorrecto previo al sacrificio y durante el mismo, así como el desconocimiento de procedimientos apropiados en caso de emergencias.

La identificación de un bienestar apropiado en los sistemas de producción de leche es un tema complejo por la cantidad de variables que están incidiendo sobre el mismo.

Sin duda, el bienestar dentro de un sistema de producción puede variar tanto como entre sistemas. No obstante, hay componentes claves a determinar: la interacción humano-animal, el ambiente físico y el ambiente social de los animales.

Unido a ello, entre las patologías y prácticas de manejo inadecuadas que determinan falta de bienestar en ganado de leche se destacan las cojeras y la mastitis; las cojeras, relacionadas con aspectos genéticos, dieta, agentes contagiosos, higiene, instalaciones, comportamiento y manejo animal.

### 10.2.1 Valoración de las necesidades del ganado lechero



Al utilizar el término 'necesidades' al referirnos al bienestar, es para cuantificar aquellas carencias que tiene el animal que pueden ser remediadas mediante un recurso particular, como son ambientes particulares o estímulos corporales. Los parámetros ambientales y de manejo constituyen el fundamento de los sistemas de evaluación del bienestar basados en las necesidades de los animales, y sólo unos pocos parámetros basados en el animal son incluidos en estos sistemas. El reconocimiento de que los animales pueden compensar

influencias negativas por otras positivas, siempre y cuando su capacidad de adaptación al entorno sea adecuada, da solidez a los métodos de evaluación y de mejora del bienestar.

Una de las ventajas de los métodos para evaluar el bienestar, basadas en las necesidades de los animales, es que los parámetros ambientales y de manejo pueden valorarse objetivamente y, por tanto, la evaluación puede ser muy precisa. Sin embargo,

son consideradas medidas indirectas del bienestar animal y de poca validez, teniendo mayor fiabilidad mediciones más directas, por ejemplo parámetros de salud, comportamiento y fisiología. Por otro lado, el bienestar animal es un fenómeno complejo y por ello no puede ser descrito completamente, utilizando sólo elementos objetivamente cuantificables ni tampoco evaluado al involucrar conocimientos científicos en combinación con juicios de valor.

### 10.2.2 Necesidades fisiológicas

La mayoría de los ganaderos de bovinos lecheros reconocen que para que sea rentable la producción láctea, deben satisfacerse las necesidades biológicas del animal. Maximizando el bienestar de los animales, se maximiza su productividad y a largo plazo la viabilidad de la producción lechera.

Las vacas lecheras son más productivas si se manejan suave y consistentemente y si se satisfacen sus necesidades nutricionales, para lo que se debe tener en cuenta que varían según raza, tamaño corporal, período de lactación, producción de leche, contenido graso de la leche, estado fisiológico, índice de conversión y ambiente, entre otros.

Si se evalúa el bienestar mediante las funciones biológicas, estas pueden estar muy relacionadas con el programa de alimentación de la finca.

Es necesario tener en cuenta también la alimentación y la calidad nutritiva de los alimentos de cada uno de los componentes de la finca lechera, así como para las terneras, futuras productoras de leche por el efecto directo que tienen sobre su crecimiento y los potenciales productivos del sistema de producción y sobre su bienestar.





### 10.2.3 Necesidades de seguridad

#### Espacio y alojamiento

Las instalaciones y los equipos disponibles pueden incidir positiva o negativamente sobre la salud, productividad y bienestar del rebaño lechero. Si el ambiente está limpio, es tranquilo y está protegido, el bienestar será mayor. Las terneras, las novillas y las vacas requieren un ambiente que les permita crecer, reproducirse y mantenerse saludablemente. Si las necesidades básicas de los animales no son cubiertas, ningún tipo de manejo puede garantizar el éxito.

**Se ha sugerido que la evaluación del bienestar animal debe considerar tanto criterios de diseño de instalaciones, como de espacio/animal y régimen de alimentación, comparables entre los distintos sistemas de producción.**

Para evaluar el efecto que el diseño de las instalaciones y el sistema de manejo tienen sobre el bienestar de las vacas, los parámetros a evaluar deben ser cuantificables, pudiéndose determinar su incidencia sobre la salud y el comportamiento. Las cojeras en las vacas, que en muchas ocasiones se deben a un mal diseño de las instalaciones o a un uso inadecuado de las mismas, constituyen un importante problema en las fincas de producción de leche y tienen un gran

impacto sobre el bienestar, afectando las cinco libertades.

Al momento de diseñar las instalaciones se debe tomar en consideración que las vacas son más sensibles a los sonidos de alta frecuencia (8000 Hz) que los seres humanos, que se adaptan rápidamente a niveles razonables de ruido continuo (como una radio) y que son especialmente sensibles a ruidos fuertes y repentinos.

Las instalaciones de las fincas lecheras deben estar diseñadas, construidas y manejadas de acuerdo con los cambios climáticos a lo largo del año, es decir, tendrán que cubrir los requerimientos cambiantes tanto de la vaca de leche como de las condiciones climáticas. Las instalaciones y alojamientos deben reunir las condiciones que eviten el sufrimiento innecesario en los animales. De esta manera, el alojamiento para los animales debe ser confortable, limpio, bien drenado y el área de descanso debe estar seca y con refugios para protegerlos de las inclemencias climatológicas. En los sistemas de producción de leche especializada, uno de los lugares que puede generar lesiones en las vacas, específicamente en el corvejón, es el patio preordeño, donde predomina el uso del cemento sin una superficie de amortiguación, lo cual puede provocar traumatismos

en las zonas de poca musculatura y abrasiones en los corvejones y codos de los animales.

Idealmente, las praderas donde permanece el ganado de leche deben contar con drenajes adecuados para evitar que se encharquen demasiado. Entre los factores que pueden favorecer la suciedad de las vacas en los pastos están la alta densidad animal por hectárea, el material fecal, los patrones de dominancia en el rebaño y las veces que los animales son movidos para el ordeño o para otras rutinas de manejo. La suciedad y la humedad presentes hacen que las vacas tengan más riesgo de presentar mastitis. La suciedad de la ubre puede llevar a una gran exposición de patógenos ambientales, como *E. Coli* y *Streptococcus uberis*, causantes de mastitis ambientales.

Se ha encontrado una asociación significativa entre la prevalencia de patógenos contagiosos y ambientales y los niveles de suciedad en la ubre; y que las vacas categorizadas como sucias, tanto en los miembros traseros como en la ubre, presentan mayores probabilidades de contar con patógenos en su leche. De la misma manera, se ha encontrado que la humedad, el barro y el estiércol del ambiente son las fuentes primarias de patógenos productores de mastitis ambiental; por lo tanto, se sugiere que la valoración del grado de limpieza de las vacas ofrece una evidencia visible de exposición o no a estas fuentes potenciales.



Una de las principales causas de suciedad en las vacas son las heces líquidas, argumentándose que existe una relación entre la consistencia del material fecal y el grado de suciedad de los animales. Asignar puntuaciones al grado de suciedad de las vacas puede ayudar a identificar las posibles fuentes de contaminación. En el caso de los miembros traseros, la suciedad se puede deber tanto al material fecal como al barro de los caminos por donde transitan las vacas; la suciedad de las ubres puede reflejar el estado de las camas, que en el caso de animales en pastoreo se debe al grado de encharcamiento y barro de las praderas. La suciedad de los flancos puede deberse al llamado "efecto pincel", que se produce cuando las colas, sucias con heces, se mueven y arrastran el material fecal por la zona perineal, llegando a los flancos. La limpieza de los lugares por donde transitan y duermen los animales puede producir una mejora significativa en la limpieza de las vacas y de su bienestar.



Por su parte, Burger (2010) manifiesta la importancia de tener sitios secos y limpios para las terneras, ya que las que no están alojadas adecuadamente o no tienen acceso a un área seca son proclives a presentar neumonías y dejar de comer, retrasándose su crecimiento.

En los sistemas extensivos, el hecho de encontrarse en libertad, en su

hábitat natural, no implica por sí mismo que los animales alcancen un bienestar adecuado. Así, es preciso que las praderas cuenten con bebederos y comederos adecuados y zonas para protegerse de las inclemencias meteorológicas (viento, lluvia, sol, calor y frío), con zonas de sombra para los momentos del día en que la radiación solar es elevada.

#### 10.2.4 Factor humano

El papel que desempeña el ser humano hacia los animales ha sido importante desde el inicio de la domesticación animal. Las personas encargadas del manejo tienen una gran influencia sobre la ganadería, y a su vez sobre la producción y el bienestar animal, pues se ha evidenciado que el comportamiento del personal hacia los animales y la forma en que los manejan tienen que ver con las actitudes y la personalidad de cada uno, y que está muy ligado a la producción (tasas de crecimiento y reproducción, producción de leche, calidad de la carne) y al bienestar animal.

De otro lado, se sugiere que el aumento de los contactos positivos de los humanos con los animales ayuda a mejorar el cuidado de éstos a través de la detección temprana de cambios individuales, enfermedades y lesiones. Las personas con actitudes positivas hacia los animales demuestran ser mejores para la cría de éstos (en especial la limpieza). Así, la

evidencia de contactos positivos entre los humanos y los animales podría usarse para predecir una mejora en el bienestar. No obstante, estos indicadores deben ser usados con precaución, ya que factores como el sistema de manejo, la organización y la motivación pueden influir en el comportamiento final de los trabajadores.

Así mismo, se plantea como una consecuencia de las interacciones humano-animal o de las habilidades en la observación por parte de los cuidadores la ausencia de sufrimiento (dolor, miedo), así como el funcionamiento normal del organismo (ausencia de enfermedades, heridas o malnutrición). El principio final es la existencia de un bienestar animal positivo, el cual se puede dar a través de positivas interacciones humano-animal.

Las reacciones de miedo pueden afectar tanto a la seguridad humana como a la seguridad animal, y disminuir el confort del trabajador y su

eficacia. Vacas lecheras con miedo a menudo dan patadas durante el ordeño y no se consigue vaciar la ubre, además, pueden herirse ellas mismas o atacar al personal que las maneja. Por esto, entender las causas del miedo es uno de los mayores retos para la ciencia del bienestar animal.

Algunos estudios han demostrado que la respuesta del miedo de los animales hacia los humanos se basa en asociaciones de aprendizaje negativas o en que no están habituados al contacto humano, interactuando además con el componente genético, la distancia de fuga está determinada por la docilidad o la rusticidad del animal y además por lo acostumbrado que esté a la presencia del hombre, siendo afectada por experiencias estresantes previas (Rushen *et al.*, 1999; Grandin, 2000). Las vacas manejadas con tranquilidad permiten que se las toque, a diferencia de las vacas que han sido manejadas bruscamente, las cuales tienen una distancia de fuga mucho mayor. La distancia de fuga se considera un indicador importante de la relación hombre-animal y permite observar cómo reaccionan las vacas frente a la presencia de personas.

Otras características humanas que pueden generar miedo incluyen movimientos y posturas. Empíricamente, algunas características físicas (voces fuertes, tallas altas, ciertos olores, ropas de colores brillantes) provocan a menudo miedo en los animales. Sin

embargo, no existen datos científicos que apoyen tales afirmaciones, aunque se dice que algunas de estas señales sirven a los animales de granja para hacer discriminaciones entre la gente.

Las interacciones positivas de los humanos con los animales (con caricias, comida o hablándoles) diariamente, y especialmente durante los períodos sensibles del desarrollo animal, son importantes para reducir su miedo. Los beneficios procedentes de habitar los animales a los humanos incluyen una disminución del miedo, mejora en la docilidad, disminuciones en el tiempo de trabajo y menor riesgo de lesiones tanto para los humanos como para los animales.

**Resultados de diferentes estudios dirigidos a evaluar varios sistemas ganaderos, señalan que las interacciones entre el personal de la finca y los animales pueden limitar la productividad y el bienestar de los animales, sugiriéndose que los manejos agresivos pueden deprimir la producción de leche de las vacas debido a la respuesta de estrés que genera, ya que la secreción de catecolaminas bajo la influencia del sistema nervioso autónomo como respuesta de estrés provoca una disminución de la cantidad de leche ordeñada.**

Se deben mejorar las actitudes y el comportamiento de las personas que manejan las vacas para disminuir el miedo a ellas y mejorar su productividad y bienestar. Lo anterior se



puede lograr mediante técnicas de modificación cognitivas del comportamiento, que han sido usadas con éxito para modificar el comportamiento humano, involucrando un reentrenamiento de su comportamiento, así como el cambio en sus actitudes y creencias.

De otro lado, se considera que la producción de los animales es indicadora de la calidad de los factores ambientales que influyen sobre el

bienestar animal. Tanto la reproducción como la producción son funciones de lujo para los seres vivos, y como consecuencia exigen, para su satisfactorio desarrollo, que las necesidades fisiológicas, de alojamiento y seguridad estén satisfechas. Por ejemplo, la productividad de las vacas del trópico alto colombiano es inferior a la esperada por su potencial genético, lo que evidencia deficiencias en su bienestar.

### 10.2.5 Necesidades en cuanto al comportamiento

El estudio del comportamiento de las vacas de leche durante un período de 24 horas puede ayudar a determinar los requerimientos mínimos necesarios para ofrecerles un ambiente e instalaciones adecuados. Teniendo en cuenta el comportamiento animal, la optimización de la producción podría alcanzarse más fácilmente; por ejemplo, los animales consumen más si la forma de proporcionarles el alimento está acorde con su especie y están adaptados al ambiente que les rodea.

Las razas provenientes del *Bos taurus*, como la *Holstein friesian*, tienen un temperamento más calmado, es decir, son menos inquietas que las razas provenientes del *Bos indicus* y sus cruces.

En un estudio de modelos de comportamiento, al valorar la duración de diferentes actividades a lo largo del día, se han obtenido resultados

similares en ganado estabulado y en pastoreo; así, las vacas en pastoreo permanecieron tumbadas 11 h de media al día (de 9 a 13 horas) y las estabuladas una media de 10,8 horas. Estas observaciones indican que las vacas pasan cerca de 50% del día tumbadas, por eso la importancia de ofrecerles un espacio confortable, independientemente del sistema de producción.



Vitela *et al.* (2004) valoraron el comportamiento de las vacas Holstein en estabulación libre durante el período invernal, observando que destinaban 51% del tiempo a descansar, 29% a rumiar, 10% a comer, 4% a caminar, 4% a estar quietas y 2% a mover la cola, considerando que se encontraban de esta forma en un estado de bienestar aceptable.

**El tiempo que la vaca dedica a estar tumbada podría ser una medida óptima para valorar el nivel de adaptación de los animales al sistema de producción, ya que si están tumbadas más tiempo de lo normal o si el número de veces que se tumban es alto, indicaría un grado bajo de bienestar.**

El tiempo que el ganado lechero dedica a rumiar es de 4 a 9 horas diarias, en períodos de 15 a 20 minutos, y gran parte de ese tiempo (65% a 80%) permanecen tumbados. Si el tiempo en el que las vacas rumian de pie es alto podría ser un índice de deficiencia en su nivel de bienestar.

Existe una estrecha relación entre el ambiente, el comportamiento, la producción y la enfermedad. Sin embargo, es poca información relacionada con el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de desórdenes del comportamiento en ganado de leche.

Entre los comportamientos anómalos del ganado de leche destaca el lamido

y la succión de los pezones entre vacas, que están asociados a alojamientos deficientes, unido a la falta de pautas adecuadas de comportamiento. Para prevenir este problema se recomienda la separación temprana de los terneros de sus madres y evitar agrupar terneros hasta que el destete no esté bien instaurado. Otros comportamientos que contribuyen a lesiones en los pezones o a la presentación de mastitis, relacionados con las condiciones de alojamiento, son los pisos resbaladizos donde las vacas tienen miedo a desplazarse, levantarse o tumbarse, lo que puede conllevar a lesiones en los pezones de vacas vecinas y así producir un incremento en el riesgo de presentación de mastitis (Klastrup *et al.*, 1987). De igual manera, el diseño de las instalaciones puede impedir patrones de comportamiento normales y con ello lesiones en el pecho, articulaciones del carpo, corvejón, pelvis y ubre.

Las estereotipias son un tipo concreto de conducta atípica, que se definen como modelos de movimientos repetitivos, sin vacilación alguna y carentes de función u objetivo concreto. Se piensa que las estereotipias aparecen cuando se impide al animal desarrollar ciertos patrones de comportamiento normales y cuando se encuentra bajo una fuerte motivación, como sería la exploración y la búsqueda de comida. Un entorno pobre en estímulos influye sobre la aparición de conductas estereotipadas. Las estereotipias son una



evidencia de que el animal, en algún momento, ha tenido una disminución de su nivel de bienestar, y sirven como indicadores del entorno animal y de si este está haciendo posible que el animal pueda desarrollar su conducta normal. El número de animales que muestren estereotipias en un ambiente en particular y el tiempo que dedican a su ejecución son importantes parámetros para cuantificar el grado de bienestar animal.

Una de las pocas estereotipias observadas en ganado vacuno de leche es el movimiento exagerado de la lengua, que puede ser debido a la falta de forraje en la dieta, lo que causa frustración al reducirse el tiempo que dedican a la ingesta.

Los resultados de diferentes estudios para conocer la relación entre las conductas estereotipadas y el bienestar animal han sido contradictorios, ya que algunos encontraron fuertes vínculos entre estereotipias y bienestar animal, y otras, ninguno. No obstante, se ha demostrado que el conocimiento del comportamiento animal proporciona la información necesaria para valorar el bienestar de los animales en cautividad.

Un aspecto central para poder mejorar el manejo en los sistemas de producción es la identificación de conductas anormales. Algunas veces los trastornos del comportamiento pueden tratarse mediante terapias conductistas, como el enriquecimiento

ambiental o la estimulación de otra conducta.

Muchos comportamientos anormales en los sistemas de producción de leche son inducidos por el ambiente y el manejo. Con los comportamientos anormales hay dos puntos importantes a considerar: uno deriva de la necesidad de estudiar más a fondo el comportamiento de los miembros de un rebaño, si se pretenden conocer las consecuencias del mismo; el otro tiene que ver con la creciente preocupación del público sobre los efectos del ambiente y del manejo sobre el animal. Junto a ello, situaciones en las cuales se observan comportamientos anómalos de los animales son a menudo indicativos de sufrimiento.



### 10.3 VALORACIÓN DEL BIENESTAR ANIMAL EN FINCA

Para cuantificar el bienestar animal en finca debemos basarnos en parámetros que pueden ser divididos en dos categorías: los ambientales que describen características del ambiente y del manejo; y los basados en el animal, que registran las reacciones de los animales a ambientes específicos, incluyen el comportamiento, la salud y la fisiología, y tratan de medidas de bienestar más directas, ya que registran en sí mismas el estado del animal. Estas medidas son muy efectivas, sin embargo, algunos de los parámetros basados en el animal son de difícil medición y demandan recursos considerables, y en ocasiones son de difícil interpretación y no muy adecuados para la evaluación del bienestar. Los parámetros ambientales son medidas menos directas de bienestar, pero su medición es más fácil. En general, se acepta que tanto los parámetros ambientales como los basados en el animal son indicadores importantes del bienestar animal y que su evaluación se debe basar en una combinación de ambos.

Por otro lado, es importante definir si el bienestar animal se va a evaluar en el rebaño o a cada individuo presente en el rebaño. Esta es una situación compleja, y que tanto en uno como en el otro caso es necesario determinar en qué momento el bienestar animal empieza a ser pobre,

tanto para generar una puntuación de bienestar como para intervenir y solucionar el problema que lo esté causando.

Es complicado valorar el bienestar animal en relación con el estado del individuo, ya que falta mucho por descubrir respecto a los recursos de los animales para acondicionarse a situaciones difíciles, es decir, a la falta de bienestar, lo que puede enmascarar situaciones de malestar. Cabe señalar que cada animal posee diferentes matices dentro de los patrones de la especie para intentar adaptarse a las adversidades; no se debe usar una única medida fisiológica para su evaluación, porque podría dar la impresión de que la mayoría de los animales no se verían afectados por una situación negativa dada. Como consecuencia, se necesitará un equipo de personas con diferentes experiencias para llegar a una evaluación adecuada de cada individuo.

**Las teorías sobre el comportamiento atípico de los animales domésticos y las avanzadas nociones sobre el estrés contribuyen a aumentar el conocimiento del bienestar animal. Pero en realidad no es tan simple y tampoco es del todo correcto pensar que el bienestar animal es la ausencia de estrés y de trastornos del comportamiento.**



niente de esta propuesta es que todavía no se poseen técnicas capaces de medir los estados emocionales de los animales.

Las dos líneas para la valoración del bienestar difieren principalmente en la localización del énfasis, en las experiencias subjetivas del animal o en el funcionamiento biológico a largo plazo. Algunos de los métodos desarrollados para evaluar el bienestar han empleado características de ambas corrientes.

No se debe olvidar que la última decisión sobre si un estado concreto de bienestar es aceptable o no, es cuestión de ética. Para esto se necesitan argumentos y una perspectiva que no se obtiene solamente a partir de estudios científicos, aunque cualquier discusión ética acerca de lo que se debe hacer y lo que no es preferible que esté basada en conocimientos científicos objetivos sobre el estado del bienestar animal.

Por otro lado, para que un sistema de evaluación del bienestar animal sea operativo en la finca, debe cumplir con ciertos requisitos: las mediciones involucradas en la evaluación deben ser fiables y válidas, ser de fácil manejo por el personal entrenado, requieren de un tiempo limitado para que las medidas puedan ser repetidas en muchas explotaciones, y revelar las causas del deterioro del bienestar y por lo tanto mejorar potencialmente el sistema ganadero y su manejo.

Desde los primeros ensayos del Comité Brambell, muchos otros han tratado de definir el bienestar animal; se pueden clasificar estos intentos en dos categorías principales: una categoría enfatiza el funcionamiento biológico del animal (la salud, la reproducción, etc.), mientras que la otra enfatiza las experiencias subjetivas del animal (el sufrimiento, el placer, etc.).

Se ha planteado la posibilidad de valorar el bienestar registrando enfermedades, lesiones, conductas atípicas y cambios fisiológicos relacionados con el estrés, el crecimiento y la reproducción (elevados índices podrían implicar la lucha del animal por adaptarse); estudios que han contribuido a que en la actualidad se disponga de varias técnicas para medir estos parámetros y la valoración del bienestar en función de los sentimientos del animal. El inconveniente

### 10.3.1 Libres de hambre y sed

Entre los aspectos de mayor impacto sobre la ganadería de leche destacan la alimentación y la calidad nutritiva de los alimentos, por el efecto directo que tienen sobre el crecimiento y sobre los futuros potenciales productivos de la finca lechera.

Las condiciones de alimentación de los animales están muy relacionadas con su condición corporal (CC); así, valores extremos de condición corporal (ganadería muy flaca o muy gorda) reflejarán un aumento en el riesgo de comprometer el bienestar animal. La CC puede ser utilizada para medir el bienestar animal (Chalmers, 1990). Vacas excesivamente flacas, independientemente de su estado fisiológico, pueden tener más riesgo en ambientes fríos, y vacas excesivamente gordas tienen más probabilidad de padecer desórdenes metabólicos.

La condición corporal al parto es probablemente el momento de mayor influencia en el calendario de la lactación de una vaca, ya que afecta el consumo de materia seca al inicio de la lactación, así como a la pérdida de peso posparto, a la producción de leche y a la inmunidad de la vaca. Además, aunque no afecta directamente la tasa de preñez, influye sobre la ovulación y fertilidad. Las vacas que llegan al parto con condiciones corporales inferiores a 3 producen menos leche, tienen menor probabilidad de volver a quedar preñadas y es más probable que se

encuentren en categorías de riesgo respecto al bienestar animal. Aquellas que llegan al parto con condiciones corporales mayores a 4 pueden presentar una disminución en el consumo de materia seca, producirán menos leche y tendrán mayores probabilidades de tener desórdenes metabólicos.

**Claramente, la condición corporal y el bienestar animal forman un binomio complejo sobre el que influyen factores tan diversos como el valor genético, la alimentación, el clima y el sistema de producción. Además del efecto de la selección genética sobre la condición corporal, es sabido que otros factores tales como el número de partos, edad al parto y época del parto influyen sobre su condición corporal. Igualmente, factores de manejo también inciden sobre la condición corporal de las vacas, como la carga animal, la cantidad y la calidad de la dieta.**

La condición corporal se considera un buen predictor tanto de la función reproductiva como de la salud de las vacas; se indica que a medida que disminuye la condición corporal disminuyen los índices reproductivos y se presentan metritis con mayor frecuencia en los primeros 20 días posparto. Se señala que las vacas que pierden más de 1,5 puntos de condición corporal posparto sufren una disminución potencial de su producción, al compararlas con las



que mantienen su condición corporal. Aunque la condición corporal y sus cambios reflejen las reservas energéticas, y posiblemente el estado de bienestar, en sistemas de pastoreo la CC estará influenciada por la cantidad y calidad de alimentos y el clima predominante.

La primera fase de la lactación es la más difícil para cubrir las necesidades de alimentación de las vacas, puesto que presentan un balance energético negativo y tienen limitada la capacidad de consumo de materia seca. Junto a ello, hay que señalar que en esta primera fase es cuando se presenta la mayoría de las enfermedades metabólicas, así como infecciones del útero y de la glándula mamaria. Estas infecciones generan más actividad metabólica y pueden disminuir el apetito y el consumo de materia seca. En el segundo tercio de la lactación, el reto es sostener el pico de producción láctea tan alto como sea posible y comenzar con una nueva gestación. Las novillas de primer parto presentan un reto adicional, y es que no sólo deben responder a la lactación sino también continuar su crecimiento hasta la madurez. El consumo de materia seca en estas novillas es inferior al de vacas adultas de producciones similares. Este menor consumo de materia puede deberse al menor tamaño corporal de las novillas, al manejo erróneo de la alimentación para estos animales todavía en crecimiento y, si están alojadas en los mismos corrales, a problemas de competencia por el alimento.

Las condiciones ambientales pueden tener un profundo efecto sobre el consumo de alimentos y el metabolismo de nutrientes de las vacas lecheras (National Research Council, 2001). La zona termoneutral fluctúa aproximadamente entre los 0 y 16 °C, y el consumo de materia seca empieza a disminuir cuando la temperatura está por encima de 25 °C, siendo esta disminución significativa por encima de los 30 °C. Para compensar este problema, los requerimientos energéticos de mantenimiento se incrementan en vacas expuestas durante varias horas a temperaturas superiores a los 30 °C. Los efectos del calor son menores si la vaca tiene acceso a sombra, a aire en movimiento o si la humedad relativa es baja, siendo también importante el acceso a bebederos. El ejercicio, igualmente, afecta los requerimientos de las vacas; los sistemas de pastoreo pueden incrementar los requerimientos de energía en más de 20%.



Las vacas consumen más agua que cualquier otro nutriente; en la mayoría de las fincas ganaderas, el agua es suministrada a voluntad. Si el acceso al agua es limitado, la producción de leche cae. La restricción del consumo de agua tiene un efecto más rápido y profundo sobre la producción de leche que la restricción de cualquier otro nutriente. Las vacas consumen más agua fresca cuando el suministro es ininterrumpido que aquellas con acceso limitado; además, consumen más materia seca y producen más leche. La manera más efectiva para conseguir satisfacer las necesidades de agua de una vaca consiste en que el acceso sea fácil, no competitivo, y

que el agua esté fresca, limpia y se ofrezca a voluntad.

El consumo de agua está influenciado por la producción de leche, el acceso, la competencia social, el consumo de materia seca, el contenido en la dieta de humedad y de varios minerales, particularmente sodio, y por la temperatura ambiente (NRC, 2001). El consumo de agua se incrementa rápidamente cuando la temperatura se eleva por encima de 27 a 30 °C. En pastoreo, si el acceso al agua es fácil, las vacas toman agua de 2 a 5 veces al día, pero si está lejos, la consumen con menos frecuencia y también, menos materia seca.

### 10.3.2 Libres de incomodidad y malestar

Los animales de producción actualmente viven en un entorno muy distinto al de sus antepasados salvajes. El proceso de domesticación, la posterior selección para un crecimiento más rápido y la mayor producción de leche han tenido como consecuencia animales con apariencia distinta a la de sus antepasados y menor sensibilidad a los cambios en su entorno.

Independientemente a la mayor o menor resistencia de los animales de producción a la variación de las condiciones ambientales, es un hecho que la temperatura, la humedad y el fotoperíodo condicionan el comportamiento, la fisiología y, además, condicionan el bienestar.

Los parámetros ambientales engloban características del ambiente y manejo tales como el tamaño de los establos, facilidades de alimentación y bebida, espacio permitido, calidad de la cama y acceso al pasto, así como personal de la finca, valorándose tanto en calidad como en cantidad. La evaluación de estos parámetros es bastante sencilla ya que son de registro fácil y rápido, y además pueden ser repetidos. Por lo anterior, todas las instalaciones usadas por los animales deben contar con sistemas que permitan el correcto manejo de los mismos, incluyendo aspectos como la alimentación, el ordeño, la reproducción, los partos y las actividades relacionadas con la protección de la salud. Cualquier



equipamiento empleado para el manejo de los animales debe estar construido para operar dentro de los mínimos requerimientos legales para la protección del animal y asegurar que siempre sean tratados para evitar cualquier sufrimiento innecesario, informándose que la evaluación de recursos tales como el personal y el ambiente son importantes para brindar asesoría sobre la prevención o tratamiento de un problema de bienestar.

Entre los métodos utilizados para evaluar el bienestar animal, basado en factores ambientales, se destaca el método que valora cómo dichos factores inciden sobre el comportamiento, la fisiología, la salud y la producción (Bracke *et al.*, 1999). Algunos de los métodos de evaluación del bienestar basados en parámetros ambientales son los denominados sistemas índices, que han sido desarrollados para evaluar el bienestar en ganado bovino, porcino y gallinas ponedoras, especialmente enfocados a sistemas de producción orgánicos.

Los sistemas índices asignan puntuaciones en función de las características del ambiente en el que se encuentran los animales y el manejo al que son sometidos; estos valores dan lugar a la puntuación del bienestar. Los parámetros ambientales y de manejo constituyen la parte principal del sistema índice y sólo unos pocos parámetros basados en el animal son incluidos en la eva-

luación (condición de la piel y salud animal). Los sistemas índices más conocidos son el TGI 35 L. En todos los proyectos que se han desarrollado para evaluar el bienestar en finca, se utilizan medidas medioambientales para poder tomar decisiones sobre el nivel de bienestar que tienen las fincas evaluadas.

Sin duda alguna, el sistema de alojamiento y el manejo tienen un efecto significativo sobre el bienestar. Por ello, no es de extrañar que los registros de parámetros ambientales y de manejo figuren en los diferentes métodos de evaluación del bienestar desarrollados. Sin embargo, se debe recordar que las variables ambientales y de manejo no necesariamente determinan el bienestar animal y que puede haber una amplia variación en el bienestar animal entre explotaciones con sistemas de producción similares.

A partir de esta información hay que cuestionarse si los métodos de evaluación del bienestar que se basan principalmente en parámetros ambientales son efectivos y válidos. La respuesta depende de lo que intente medir el método. Si la meta es evaluar los sistemas de producción entre explotaciones, o certificar las condiciones de alojamiento, entonces puede ser suficiente el examinar los parámetros ambientales. Por el contrario, si la meta es revelar problemas de bienestar del rebaño y proveer asesoría de cómo mejorar el bienestar en la finca, entonces los registros de parámetros ambientales

deben ser combinados con registros de parámetros de bienestar basados en el animal.

Otros métodos que han involucrado aspectos ambientales son el TGI 35 L. Algunos de los índices ambientales incluidos en este último método tienen que ver con la presencia de eventos que pueden causar miedo en las vacas (como la presencia de un cable eléctrico en el patio pre-ordenado) o la posibilidad de que tengan contactos visuales o físicos entre ellas.

Se ha observado que el acceso a pasto mejora la salud de las vacas, ya que se reduce la presencia de mastitis; también se ha encontrado que las vacas con acceso a pastoreo mejoran rápidamente las cojeras, contrario a las vacas control. Estos resultados no significan que el acceso a pasto mejorará todas las medidas de salud; de hecho, la incidencia de cojeras puede ser alta en sistemas

de lechería basadas en pastoreo en ciertas condiciones, por ejemplo si los caminos están pobremente mantenidos. A partir de lo mencionado anteriormente, se ha concluido que dar condiciones más naturales a la vida de las vacas puede tener importantes beneficios para los animales cuando estas mejoras son adecuadas, aunque si no lo son pueden ser más un problema que un beneficio.

Que las vacas se encuentren en su hábitat natural no implica, por sí mismo, que los animales alcancen un bienestar apropiado. Las praderas deben contar con bebederos y comederos adecuados y zonas para protegerse del viento, la lluvia y el calor. Si hay sobrecarga de la explotación, se pueden tener problemas de higiene por el exceso de estiércol, formación de charcos, etc., y problemas de aplomos al tener que moverse en terrenos reblandecidos.





### 10.3.3 Libres de lesiones y enfermedades

Un factor importante que condiciona el bienestar animal y la productividad del rebaño es su estado sanitario. Hay que considerar cuántas y qué tipo de enfermedades se presentan en el rebaño de leche. Así, un aumento en la tasa de eliminación o de mortalidad, o una disminución en la producción de leche o proteína, o en la eficiencia reproductiva pueden ser indicativos de enfermedad en vacas de leche. Enfermedades relacionadas con trastornos metabólicos, entre ellas hipocalcemia posparto o paresia puerperal y el desplazamiento del abomaso, además de enfermedades infecciosas como la diarrea vírica bovina y la mastitis clínica, comunes en las fincas lecheras –caracterizadas por uno o varios de los siguientes síntomas: caída en la producción láctea, pérdida de peso, heces pastosas/diarrea, debilidad muscular, fiebre/hipotermia, debilidad muscular, apetito caprichoso/falta de apetito y deshidratación– llevan a tener que realizar programas preventivos en los rebaños lecheros, tanto para asegurar el cuidado óptimo y el bienestar de los animales como para disminuir las pérdidas productivas.

Se sabe que la ausencia de enfermedades no necesariamente sugiere un bienestar animal óptimo, sin embargo, la presencia de enfermedades sí suele indicar un pobre bienestar. Por tanto, el mantenimiento de un buen estado sanitario es el requeri-

miento más básico para preservar el bienestar animal. Las medidas que aseguran la salud del ganado lechero incluyen una higiene y un manejo adecuados (Hristov *et al.*, 2008).

Una de las consecuencias de un pobre bienestar asociado con las enfermedades es la disminución de la resistencia o el aumento de la susceptibilidad hacia otras enfermedades.

**La relación entre un pobre bienestar y la presencia de enfermedades puede conducir hacia una espiral descendente que puede llevar al animal a la muerte. Las evidencias que relacionan el bienestar animal con la susceptibilidad a las enfermedades pueden ser de tres tipos: los signos clínicos de la enfermedad; los estudios experimentales que comparan los niveles de incidencia de enfermedades en diferentes sistemas de manejo o después de diferentes tratamientos; y estudios del funcionamiento del sistema inmune después de diferentes tratamientos.**

No todos los animales presentan la misma susceptibilidad a enfermar, aunque sean de la misma raza, edad y estén tratados en las mismas condiciones de manejo. Además, en caso de que muchos animales enfermen, solo alguno llega a morir, lo que indica que hay individuos que presentan más problemas para adaptarse a las situaciones. Los animales de menor escala social, al ser relegados

a los peores sitios para descansar, alimentarse, etc., y estar sometidos a mayores situaciones de estrés, tienden a tener un estado de salud más deficiente.

El sistema de vida al aire libre que predomina en los trópicos para algunos se basa en que los animales disfruten de una vida lo más natural posible; no obstante, esta aproximación es ingenua, ya que algunas condiciones naturales como la exposición a climas extremos, a agentes infecciosos y parasitarios y a depredadores no son beneficiosos para los animales.

Los animales que se encuentran enfermos a menudo tienen problemas para adaptarse al ambiente, por lo que su nivel de bienestar será peor que el de los animales sanos. Los efectos sobre un animal con laminitis, mastitis, neumonía o una diarrea severa son fáciles de apreciar. Si las enfermedades producen dolor u otra falta de confort y se aplica un tratamiento veterinario que reduce esta sintomatología, esto claramente mejora el bienestar del animal. Es importante hacer énfasis en que no es el diagnóstico de la enfermedad el que mejora el bienestar, sino los cambios que produce el tratamiento utilizado.

Un proyecto desarrollado en la Universidad de Bristol, financiado por el Biotechnology and Biological Sciences Research Council, ha incluido algunos parámetros fisiológicos para evaluar el nivel de bienestar

en las fincas de ganado de leche. En este proyecto se planteó la valoración teniendo en cuenta principios psicométricos e identificando signos clínicos y de comportamiento asociados a enfermedades que cursan con dolor. Los parámetros fisiológicos que utilizaron para valorar el dolor fueron las proteínas de fase aguda y la hiperalgesia.

Niveles altos de producción están asociados al aumento en el riesgo de presentar problemas de salud. Cuando se emplea la producción de los animales como una medida para cuantificar el nivel de bienestar, este se considera aceptable cuando los animales crecen o producen adecuadamente –según su genética y el ambiente– se reproducen bien, tienen funciones tanto de comportamiento y fisiológicas normales, y viven un tiempo relativamente largo; cuando no es así se dice que el bienestar está disminuido por malnutrición, enfermedad o lesiones.





Debido a las relaciones complejas entre la producción de leche y el bienestar animal, no puede ser considerada como una medida útil de bienestar. El punto importante es que niveles altos de producción de leche no son garantía de un alto bienestar, ni niveles bajos de producción son signos que evidencien un pobre bienestar, y que grandes variaciones en la producción de leche son difíciles de relacionar con alteraciones del bienestar animal.

Uno de los problemas de salud más manifiesto en las ganaderías de leche son las cojeras, ampliamente reconocidas como el mayor problema de bienestar para las vacas lecheras, en relación con el dolor y la alteración de su comportamiento natural; los ganaderos subvaloran la presencia de cojeras por la falta de relación entre su prevalencia y los tratamientos realizados, lo que implica que en la mayoría de los casos o no son diagnosticadas o no son tratadas.

**Por otro lado, algunos estudios relacionan el problema de las cojeras y sus consecuencias negativas en el bienestar animal con la rentabilidad del sistema, manifestándose que la complejidad del tratamiento efectivo de las cojeras es debido a su naturaleza multifactorial, ya que son muchos los factores que están influenciando la salud de la pezuña, incluyendo factores genéticos, la dieta, agentes contagiosos, el sistema de alojamiento, el comportamiento y el manejo animal.**

La pérdida de pelo en las vacas puede deberse a alteraciones tanto hereditarias como metabólicas; procesos de cicatrización de las heridas cutáneas profundas; alopecia traumática por rascado asociada con infestaciones de piojos, garrapatas, moscas u otros insectos; roces con puertas u otras estructuras de las instalaciones; dermatitis por intoxicaciones y dermatitis micótica. En este sentido, se ha observado pérdida de pelo en las fincas lecheras de 0% a 10,45%, con media de 4,5%.

En vacas lecheras estabuladas entre 1 a 119 días en lactación, se observaron lesiones en el corvejón y en el carpo asociadas a la presencia de una superficie dura, tamaño reducido del alojamiento y la edad de las vacas, con una prevalencia de 60,5% y de 35,3% en el corvejón y en el carpo, respectivamente.

De otro lado, se señala que los ectoparásitos influyen en el comportamiento de las vacas y alteran sus conductas. Varios trabajos (Phillips, 2001, 2005) indican que la mosca del establo (*Stomoxys calcitrans*) provoca irritación y dolor cuando se alimenta. El ganado lechero infestado por mosca de los cuernos (*Haematobia irritans*, L.) presentó una disminución en la producción diaria de leche de 520 ml y en la tasa de crecimiento diario de 28 g, sin detectarse algún efecto sobre la producción de los animales cuando la infestaciones fueron iguales o inferiores a 30 moscas.

El tiempo en el que las moscas están succionando la sangre de las vacas se ha relacionado con la interrupción del pastoreo, aumento de los niveles de estrés y con bajo crecimiento y disminución de la producción de leche.

Entre los comportamientos alterados que motivan las moscas destacan los coletazos, sacudidas de cabeza, movimiento de las orejas, el reflejo panicular (movimiento de la piel) o estremecimientos, pisoteos y huidas; las moscas son los ectoparásitos, que en mayor medida alteran el comportamiento del ganado bovino.

**La presencia de ectoparásitos se considera un problema tanto en los sistemas de ganadería extensivos como intensivos. Además de los efectos directos sobre el comportamiento de los animales, las moscas pueden provocar efectos indirectos, debido al impacto de los parásitos sobre el estado nutricional e inmune de los animales.**

Uno de los efectos graves que producen las moscas es que pueden llegar a reducir el tiempo de pastoreo; sin embargo, las vacas pueden compensar pastoreando más en la mañana o en la tarde, cuando las moscas están menos activas. Por otro lado, el tamaño del mordisco durante el pastoreo a menudo se reduce. Esto sugiere que el ganado con poblaciones altas de moscas disminuye su pastoreo selectivo, lo que puede afectar su nutrición, ya que las vacas dependen de la

selección del forraje de más alta calidad en la pradera para poder cubrir sus necesidades nutricionales. La reducción del estrés gracias al control de las moscas debe valorarse con relación al estrés producido por el mismo, principalmente en sistemas extensivos.

En general, la presencia de moscas afecta a la primera libertad del FAWC, libre de hambre y sed, debido a que los requerimientos energéticos del animal se incrementan al aumentar su actividad para quitarse los ectoparásitos y al aumento en los requerimientos de aminoácidos para incrementar el nivel de inmunidad. La estrecha relación de algunos elementos esenciales, como el magnesio, con la inmunocompetencia mamaria, sugiere que si es probable la ectoparasitación debería ser prioritaria una adecuada suplementación mineral. Esto es particularmente importante para el ganado en pastoreo, puesto que los minerales provenientes del forraje a menudo son deficientes en magnesio. También puede encontrarse comprometido el confort por la presencia y alimentación de los insectos, aunque la tercera libertad es la más afectada. Al ser estos insectos un componente inevitable de los sistemas de ganadería extensiva, debería ser una obligación para los ganaderos llevar a cabo medidas profilácticas contra ellos.

En un proyecto de investigación francés, basados en las cinco libertades, para valorar la salud del vacuno lechero tuvieron en cuenta la mastitis clínica,



la laminitis, la retención de placenta, la infertilidad, el número de terneros muertos y el descarte de animales; además, fueron evaluadas las lesiones externas y la condición corporal.

Actualmente, el problema de la mastitis bovina ha adquirido un redimensionamiento como factor negativo que va en detrimento de la producción y comercialización de leche y sus derivados, convirtiéndose en otro de los problemas sanitarios graves en las fincas de ganado de leche. Este redimensionamiento se debe en buena medida a la globalización de mercados, la cual ha conllevado a un aumento en los estándares de calidad de la leche que se obtiene con el ánimo de poder competir entre empresas productoras. Este nuevo reto hace necesario que las fincas lecheras se tomen más en serio la mejora en la producción como un factor de calidad, el cual debe empezar por el primer eslabón en la cadena de producción de leche, es decir, el productor y su finca. No obstante, la mastitis sigue siendo una enfermedad muy común en países en vías de desarrollo como Colombia, siendo la mastitis subclínica la forma más común de presentación de la misma (Ramírez *et al.*, 2001).

Idealmente, para reducir el riesgo de presentación de mastitis, las praderas donde permanece el ganado de leche deben tener drenajes adecuados para evitar que se encharquen en época de lluvia y así ofrecer sitios secos y limpios para las vacas; con ello las hembras pueden tener pezones y ubres más limpias.



Así, tener a las vacas limpias es parte esencial en el control de la mastitis ambiental, tanto para vacas en lactación como para vacas secas. La relevancia de la limpieza en las vacas se ve reflejada en los resultados encontrados en Colombia, al observarse microorganismos ambientales en 26,75% de los cultivos bacteriológicos realizados en muestras de vacas lecheras. Estos resultados indican que dichos patógenos están aumentando debido a errores observados en las prácticas de prevención y control de la mastitis, así como en las prácticas de higiene de la ubre antes del ordeño; sumado a tener la finca un ambiente contaminado, la suciedad, las aguas encharcadas y los lodazales. En este mismo sentido, se ha demostrado que las vacas con ubres sucias tienen 1,5 veces mayor probabilidad de aislar patógenos productores de mastitis en muestras de su leche respecto a vacas con ubres limpias.

En cuanto a la importancia de la higiene en las vacas de leche y su relación con la presentación de mastitis se ha encontrado que la posibilidad de aislar tanto patógenos contagiosos como ambientales productores de mastitis en muestras de leche está asociada con la presencia de ubres sucias. Todo ello puede indicar que los métodos de control de mastitis (limpieza y desinfección de pezones) no están siendo efectivos cuando las ubres se encuentran sucias. Así mismo, se ha observado que en Colombia los ganaderos y los asistentes técnicos en las explotaciones del altiplano cundiboyacense le dan más importancia a la velocidad que a la calidad con que se hace el proceso de ordeño. Cuando los ordeñadores no son estimulados económicamente, en muchos casos, se limitan a realizar una labor repetitiva, sin efectuar una buena limpieza de la ubre. La velocidad con que trabajan los operarios en las explotaciones de leche ha sido demostrada, por ejemplo, se ha observado que las fincas con manejos caracterizados por la rapidez y la suciedad tienen tendencia a presentar valores de células somáticas más altas en el tanque colector de leche, comparado con fincas con manejo limpio y correcto, que la incidencia de mastitis clínica disminuye en aquellas fincas donde las prácticas sanitarias y de higiene son más estrictas que aquellas donde son menos rigurosas.

Las vacas que padecen metritis han reducido aproximadamente 8 kg/día de leche durante las primeras tres semanas de lactación. Claramente,

una disminución en la producción de leche puede ser indicadora de enfermedad, dado que la activación del sistema inmune durante una enfermedad requiere energía metabólica y a menudo se produce una disminución del consumo de alimento; con ello, los recursos que pueden estar limitados se derivan a apoyar la función de inmunidad más que a la producción de leche, el crecimiento o la reproducción, que para el individuo son funciones de lujo.

**Las causas más frecuentes para el descarte de vacas de leche son problemas reproductivos, seguidos por mastitis y baja producción de leche. Así mismo, el aborto es la razón más importante para el descarte de vacas en rebaños de alta producción. Los motivos por los que se eliminan las vacas pueden ser útiles a la hora de valorar la situación de la finca.**

La incidencia de neoplasias oculares es significativamente más alta en razas de origen *Bos taurus* que en *Bos indicus*; la raza más afectada es la Holstein friesian. La mayoría de los tumores se presenta en los animales con despigmentación en los párpados, siendo ésta una característica altamente heredable, aspecto que se agrava cuando los animales permanecen en zonas de alta latitud, debido a la mayor exposición a los rayos ultravioletas. Las neoplasias oculares generan sufrimiento innecesario en los animales, afectando su bienestar.



Otro problema que se puede encontrar en las fincas de ganado lechero son las vacas caídas, cuya incidencia es alta, afectando fundamentalmente a animales buenos productores y de elevado valor económico. La lista de razones del porqué se produce caída de una vaca es larga e incluye enfermedades y lesiones; dentro de las lesiones las causas más frecuentes son los resbalones y caídas causados por una alta densidad de animales o por hacer que se muevan muy rápidamente grupos de vacas. Esto pone de manifiesto la importancia de manejar a las vacas de leche de forma tranquila, sin sobresaltos. En la mayoría de las fincas, debido a la ausencia de herramientas adecuadas para ayudar a las vacas caídas en su recuperación, su presentación tiene implicaciones desfavorables en su bienestar, pues esto causa sufrimiento y maltrato.

Históricamente, un animal sano es el que gozaba de bienestar. Se ha venido diciendo que un animal de granja con elevados índices productivos presenta un nivel de bienestar muy alto; sin embargo, este enfoque ha sido criticado, de hecho, una elevada producción puede ocasionar problemas como inflamación de la ubre en las vacas y conllevar un continuo estrés nutricional. Este tipo de enfermedades se conocen como enfermedades de la producción y forman parte de una nueva categoría de elementos que condicionan el bienestar animal derivados de la intensificación de la producción, podría decirse que la subnutrición en vacas de leche es una enfermedad de la producción. De todas maneras, aunque se asocie la baja productividad con un pobre bienestar, la alta productividad per se no se considera garantía de un bienestar óptimo.



### 10.3.4 Libres para expresar comportamientos normales para la especie

Se señala que el comportamiento de los animales es un indicativo de su relación con el sistema de producción en el cual viven; por tanto, su seguimiento puede servir para evaluar el bienestar. Un determinado comportamiento a menudo es la primera reacción del animal para adaptarse a un ambiente en particular. La ventaja que ofrecen los indicadores basados en el comportamiento animal es que se obtienen con facilidad y probablemente reflejan el primer intento del animal por vencer una situación inferior a la óptima. El amontonamiento de unos animales con otros cuando la temperatura es baja, o la emisión de señales vocales de hambre, son respuestas desarrolladas frente a la amenaza de hipotermia o inanición. La selección natural se ha dirigido hacia mecanismos cada vez más rápidos, dando lugar a indicadores más sensibles que los indicadores de daño o angustia que señalan que el bienestar está en peligro.

Por otro lado, se considera que el grado de aversión hacia los humanos por parte de los animales es uno de los indicadores de comportamiento más válidos para evaluar el miedo, manifestándose también que los animales miedosos durante rutinas de inspección y manejo pueden tener lesiones en el intento de evitar a los humanos. Hay evidencia de que los animales con miedo tienen la probabilidad de experimentar estrés agudo

en presencia de los humanos o incluso en algunas situaciones experimentar estrés crónico. El estrés crónico en animales con miedo puede conllevar a la inmunosupresión, lo cual puede tener serias consecuencias para la salud de los animales.

Los cabeceos, pateos y sacudidas del ganado vacuno son indicativos de irritación o incomodidad; de ahí la conclusión de que la agresión en un grupo de animales tiene como finalidad defender un espacio individual. Las características del comportamiento pueden ser manifestaciones de problemas de salud. De hecho, un comportamiento alterado es usualmente la primera manifestación de enfermedad. Por ejemplo, se ha visto que los individuos subordinados tienen más probabilidad de sufrir cojeras, ya que están forzados a pasar más tiempo en las zonas más húmedas.

El estudio de los comportamientos alterados derivados de falta de salud de los animales se ha asociado bajo el nombre de etología clínica veterinaria, cuyo principal objetivo es la evaluación precisa de la frecuencia, forma y organización espacial de los comportamientos anómalos, llevando a un entendimiento más profundo de los animales en estados de enfermedad o de estrés.



Estudios experimentales han revelado la motivación del ganado bovino por realizar conductas específicas. Actualmente se sabe que las vacas adultas tienen una fuerte motivación por permanecer tumbadas gran parte del día y que son capaces de sacrificar tiempo que podrían dedicar al pastoreo para satisfacer su motivación.

Por otro lado, se observa en el ganado de leche con acceso a pasto un alto bienestar, gracias a que los animales tienen la libertad de expresar comportamientos naturales, tales como el pastoreo y la exploración. En este sentido, se ha visto que las vacas prefieren el pasto sólo en horas nocturnas, y en las diurnas el establo, especialmente cuando las temperaturas son elevadas. Por esta razón el patrón de preferencias es complejo, ya que las vacas prefieren salir a las praderas pero sólo en ciertas condiciones y es probable que usen las dos opciones (pastoreo o estabulación). Por ejemplo, el establo es atractivo en días calurosos ya que provee sombra, la cual no está disponible en los pastos; el uso de la sombra por el ganado está directamente relacionado con la radiación solar.

La dificultad en el registro e interpretación de los parámetros basados en el animal se manifiesta tanto en los parámetros fisiológicos como en los basados en el comportamiento. El registro de los parámetros de comportamiento puede requerir gran cantidad de tiempo. Pruebas especiales desarrolladas para evaluar el

comportamiento al levantarse y las relaciones humano-animal en ganado de leche llevan mucho tiempo. Sin embargo esta situación puede cambiar, debido a los dispositivos que actualmente existen para el registro automático del comportamiento de un animal o de grupos de animales.

Algunos de los métodos que en mayor o en menor grado involucran parámetros del comportamiento para evaluar el bienestar animal son el TGI 35 L (Bartussek, 1999) y el TGI 200. Para valorar el comportamiento de los animales, el TGI 35 L evalúa como medidas de comportamiento aspectos como el contacto social y la posibilidad de movimiento; el TGI 200 tiene en cuenta aspectos tales como la locomoción, el comportamiento social, el descanso y el confort. Estos dos sistemas de índices se han desarrollado para evaluar el bienestar animal en explotaciones de ganado bovino, porcino y aves de postura.



Otro método llevado a cabo en Europa para la evaluación del bienestar que incluye parámetros basados en el comportamiento es el del proyecto "Desarrollo de una prueba ética para el manejo animal" en explotaciones de ganado bovino de leche y para porcino. En este método, que tiene como fin proporcionar a los ganaderos información detallada sobre el nivel de bienestar de su finca, se registra el comportamiento de los animales en cada sesión de evaluación y cuatro veces al año se realizan pruebas especiales en las fincas para valorar el grado de miedo de los animales hacia los humanos.

En el proyecto titulado "Impacto de los sistemas de alojamiento sobre el bienestar en ganado bovino de leche" realizado por la Oficina Federal Veterinaria Suiza, se desarrolló un método de evaluación del bienestar animal en finca para bovinos de leche y se valoró el comportamiento de los animales mientras se tumbaban y se levantaban, así como sus reacciones cuando se manejaban.

Por otra parte, un proyecto de investigación francés denominado "Evaluación en finca del bienestar en vacas de leche" desarrolló un método para evaluar el bienestar animal basado en las cinco libertades. En este proyecto se valoraron variables relacionadas con la libertad de poder expresar el comportamiento normal. Los índices de comportamiento evaluados estaban relacionados con aspectos del movimiento, pararse y

tumbarse, y con movimientos durante el desplazamiento, posición en el cubículo, encuentros sociales entre los animales y relaciones entre el ganadero y sus animales.

En el proyecto europeo Welfare Quality®, desarrollado entre diferentes centros de investigación de Europa entre 2004 y 2009, se han desarrollado sistemas estandarizados para valorar el bienestar animal en fincas de bovinos tanto de ceba como de leche, de porcino y de gallinas ponedoras. Este sistema se ha apoyado principalmente en valoraciones basadas en el animal, midiendo el tiempo que tardaban las vacas en tumbarse y donde se tumbaban los animales, comportamientos agonísticos y distancia de huida para valorar el nivel de miedo de las vacas.





### 10.3.5 Libres de estrés y miedo

El miedo y la ansiedad son estados emocionales indeseables en los animales domésticos, pues conducen al estrés y la consiguiente reducción del bienestar. Para valorar el miedo de los animales, un buen indicador es la medición de la distancia de fuga. La distancia de fuga hace referencia a la distancia a la cual un animal presentará una respuesta de escape frente a un acercamiento de otro animal u objeto.

**La distancia de fuga será mayor o menor dependiendo de que el ganado bovino esté inquieto o calmado y sea más o menos agresivo. Los animales muy tranquilos pueden presentar distancia de fuga cero. Un animal se alejará de la persona cuando esta penetra en su zona de fuga (Grandin, 2000).**

Los indicadores fisiológicos que más han sido usados en los métodos para evaluar el bienestar animal son los relacionados con la respuesta al estrés. Las variables más usadas incluyen la frecuencia cardíaca, la frecuencia respiratoria y los niveles de corticoesteroides. Recientemente, para tomar algunas de estas medidas se ha recurrido a la radiotelemedicina, o bien a medir el nivel de corticoesteroides de forma no invasiva a partir de la saliva, la orina o las heces, en

vez de la sangre. Estas metodologías son muy importantes, ya que no molestan al animal permitiendo así disminuir el sesgo de los resultados obtenidos debido a la respuesta de estrés producida por los métodos convencionales, normalmente invasivos (venipunción para obtención de muestras sanguíneas).

Debido al problema que supone establecer el nivel a partir del cual se puede considerar que el animal presenta una respuesta de estrés y esta es negativa, se ha planteado que la mejor valoración es cuando se producen cambios en las funciones biológicas y el animal puede encontrarse en un estado prepatológico; es decir, en vez de medir la respuesta de estrés se miden las consecuencias de dicha respuesta, tales como la inmunodepresión y la disminución de índices reproductivos. En uno de los primeros trabajos realizados en Colombia sobre el tema de bienestar animal en ganado bovino, se encontraron 44 variables para valorar niveles de bienestar animal en vacas de lecherías especializadas, donde algunas relaciones encontradas reflejaron la importancia de ofrecer en buen estado caminos, praderas e instalaciones y brindar limpieza a los animales para poder lograr una óptima producción y un adecuado bienestar animal (García *et al.*, 2012).

## REFERENCIAS

- Ahrén D, Ursing B y Tunlid A. 1998. Phylogeny of nematode-trapping fungi based on 18S rDNA sequences. *FEMS Microbiology Letters* 158: 179-184.
- Alonso-Díaz MA, Torres JF, Sandoval CA, Aguilar AJ, Hoste H. 2008. *In vitro* larval migration and kinetics of exsheathment of *Haemonchus contortus* larvae exposed to four tropical tanniniferous plant extracts. *Veterinary Parasitology* 153: 313-319.
- Álvarez LI, Mottier ML, Lanusse CE. 2007. Drug transfer into target helminth parasites. *Trends in Parasitology* 23(3): 97-104.
- Amarante A. 2014. Sustainable worm control practices in South America. *Small Ruminant Research* 118: 56-62.
- Animut G, Puchala R, Goetsch AL, Patra AK, Sahlu T, Varel VH, Wells J. 2008. Methane emission by goats consuming different source of condensed tannins. *Animal Feed Science and Technology* 144(3-4): 228-241.
- Anziani OS, Suárez V, Guglielmone AA, Wranke O, Grande H, Coles GC. 2004. Resistance to benzimidazole and macrocyclic lactone in cattle nematodes in Argentina. *Veterinary Parasitology* 122: 303-306.
- Anziani OS, Zimmermann G, Guglielmone AA, Suárez VH, Vásquez AR. 2001. Avermectin resistance in *Cooperia pectinata* in cattle in Argentina. *Veterinary Record* 149: 58-59.
- Armour J. 1980. The epidemiology of helminth disease in farm animals. *Veterinary Parasitology* 6: 7-46.
- Assis RCL, Luns FD, Araújo JV, Braga FR, Assis RL, Maercelino JL, Freritas, P.C, Andrade MAS. 2013. Comparison between the action of nematode predatory fungi *Duddingtonia flagrans* and *Monacrosporium thaumasium* in the biological control of bovine gastrointestinal nematodiasis in tropical southeastern Brazil. *Veterinary Parasitology* 193: 134-140.
- Barger IA, Lewis RJ, Brown GF. 1984. Survival of infective larvae of nematode parasites of cattle during drought. *Veterinary Parasitology* 14: 143-152.
- Barron GL. 1977. The nematode-destroying fungi. *Topics in Mycobiology* N° 1. Canadian Biological Publications, Guelph, Ontario. 140 pp.
- Bartram DJ, Leathwick DM, Taylor MA, Geurden T, Maeder SJ. 2012. The role of combination anthelmintic formulations in the sustainable control of sheep nematodes. *Veterinary Parasitology* 186: 1151-158.



- Bartussek H. 1999. A review of the animal needs index (ANI) for the assessment of animals' wellbeing in the housing systems for Austrian proprietary products and legislation. *Livestock Production Science* 61: 179-192.
- Bath GF, Van Wyk JA. 2009. The Five Point Check© for targeted selective treatment of internal parasites in small ruminants. *Small Ruminant Research* 86: 6-13.
- Bentounsi B, Merdi S, Cabaret J. 2012. Towards finding effective indicators (diarrhoea and anaemia scores and weight gains) for the implementation of targeted selective treatment against the gastro-intestinal nematodes in lambs in a steppic environment. *Veterinary Parasitology* 187: 275-279.
- Besier RB. 2006. New anthelmintics for livestock: the time is right. *Trends in Parasitology* 23(1): 20-24.
- Bessier RB. 2008. Targeted treatment strategies for sustainable worm control in small ruminants. *Trop. Biomed.* (1 Suppl): 9-17.
- Bessier RB. 2012. Refugia-based strategies for sustainable worm control: Factors affecting the acceptability to sheep and goat owners. *Veterinary Parasitology* 186: 2-9.
- Beynon SA. 2012. Potential environmental consequences of administration of anthelmintics to sheep. *Veterinary Parasitology* 189: 113-124.
- Boom CJ, Sheath GW. 2008. Migration of gastrointestinal nematode larvae from cattle faecal pats onto grazable herbage. 2008. *Vet. Parasitol.* 157: 260-266.
- Bracke MBM, Metz JHM, Udink ten Cate AJ. 1997. Assessment of animal welfare in husbandry systems. In: *Livestock Farming Systems Symposium. More than food production*, edited by Jan Tind Sorensen, EAAP Production 89: 231-237.
- Braga FR, Araújo JV, Araújo JM, Tavela A, Ferreira SR, Freitas FE, Benjamín L, Frassy LN. 2011. Influence of the preservation period in silica-gel on the predatory activity of the isolates of *Duddingtonia flagrans* on infective larvae of cyatostomins (Nematoda: Cyatostominae). *Experimental Parasitology* 122: 460-463.
- Brambell FWR. 1965. Report of the Technical Committee to enquire into the welfare of animals kept under intensive livestock husbandry systems, Command. Report 2836, HMSO, Londres, KU.
- Brooker S, Whawell S, Kabatereine N, Fenwick A, Anderson R. 2004. Evaluating the epidemiological impact of national control programmes for helminths. *Trends in parasitology* 20(11): 537-545.
- Broom DM. 2000. Welfare assessment and problem areas during handling and transport. In: *Livestock, handling and transport*, T. Grandin, ed. CABI Publishing, Wallingford, 43-61.
- Brown LA, Jones AK, Buckingham SD, Mee CJ, Sattelle DB. 2006. Contributions from *Caenorhabditis elegans* functional genetics to antiparasitic drug target identification and validation: Nicotinic acetylcholine receptors, a case study. *International Journal for Parasitology* 36: 617-624.
- Brunsdon R. 1980. Principles of helminth control. *Veterinary Parasitology* 6: 186-215.
- Bueno I, Vitti D, Louvandini H, Abdalla A. 2008. A new approach for *in vitro* bioassay to measure tannin biological effects based on a gas production technique. *Animal Feed Science and Technology* 141: 153-170.
- Burger, L. 2010. En: ([http://www.dairyconnect.co.za/dairyMail/issues/may2010/high\\_dry\\_healthy.djhtml](http://www.dairyconnect.co.za/dairyMail/issues/may2010/high_dry_healthy.djhtml)). Consulta: abril 2014.
- Burke JM, Soli F, Miller JE, Terril TH, Wildeus S, Shaik SA, Getz WR, Vanguru, M. 2010. Administration of copper oxide wire particles in a capsule or feed for gastrointestinal nematode control in goats. *Veterinary Parasitology* 168:346-350.
- Cabaret J. 2008. Pro and cons of targeted selective treatment against digestive-tract strongyles of ruminants. *Parasite* 15: 506-509.
- Calvete C, Uriarte J. 2013. Improving the detection of anthelmintic resistance: Evaluation of faecal egg count reduction test procedures suitable for farm routines. *Veterinary Parasitology* 196: 438-452.
- Campos R, Herrera D, Quiroz H. 1992. Diagnóstico *in vitro* de *Haemonchus contortus* resistente al albendazol, fenbendazol, oxfendazol y febantel en tres rebaños ovinos Tabasco o Polibuey. *Veterinaria Mexicana* 23(1): 51-56.
- Chalmers A. 1990. Science and its fabrication. Open University Press, Milton Keynes, UK.
- Chiejina SN, Fakae BB. 1989. The ecology of infective larvae of bovine gastrointestinal trichostrongylids in dry season contaminated pastures in the Nigerian savanna. *Journal of Helminthology* 63: 127-139.
- Coles G, Bauer C, Borgsteede F, Klei T, Taylor M, Waller P. 1992. World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (WAAVP): methods for the detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance. *Veterinary Parasitology* 44: 35-44.



Coles GC, Jackson F, Pomroy WE, Prichard RK, von Samson-Himmelstjerna G, Silvestre A, Taylor MA, Verruyse J. 2006. The detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance. *Veterinary Parasitology* 136: 167-185.

Coles GC. 2002a. Cattle nematodes resistant to anthelmintics: why so few cases?. *Veterinary Research* 33(5): 481-489.

Coles GC. 2002b. Sustainable use of anthelmintics in grazing animals. *Veterinary Record* 151: 165-169.

Conder, G. 1998. Field efficacy of doramectin pour-on against naturally-acquired, gastrointestinal nematodes of cattle in North America. *Veterinary Parasitology* 77(4): 259-265.

Condi GK, Soutello RGV, Amarante AFT. 2009. Moxidectin-resistant nematodes in cattle in Brazil. *Veterinary Parasitology* 161: 213-217.

Cook RC, Godfrey BES. 1964. Nematode-destroying fungi. *Transaction British Mycological Society* 47(1): 61-74.

Coop RL, Kyriazakis I. 1999. Nutrition-parasite interaction. *Veterinary Parasitology* 84: 187-204.

Craig T. 1996. Anthelmintic resistance. *Veterinary Parasitology* 46: 121-131.

Cuéllar JA. 2013. Desparasitación selectiva por medio del sistema FAMACHA. Serie: Sanidad. <http://www.asmexcriadoresdeovinos.org/sistema/pdf/sanidad/desparasitacionselectiva.pdf>. Consulta: diciembre 2013.

Davicino R. 2003. Residuos de medicamentos veterinarios, anabólicos y plaguicidas en carne, leche y miel. Universidad Nacional de Río Cuarto. Facultad de Agronomía y Veterinaria. Argentina.

Dimander SO, Höglund J, Waller P. 2003. Desintegration of dung pats from cattle treated with ivermectin anthelmintic bolus, or the biocontrol agente *Duddingtonia flagrans*. *Acta Veterinaria Scandinavica* 44: 171-180.

Domínguez JL, Rodríguez RI, Honhold N. 1993. Epizootiología de los parásitos gastrointestinales en bovinos del Estado de Yucatán. *Vet. Mex.* 24(3): 189-193.

Durmic Z, Blache D. 2012. Bioactive plants and plant products: Effects on animal function, health and welfare. *Animal feed science and technology* 176: 150-162.

Echevarría F, Alfredo P. 1989. Avaliação de resistencia anti-helmintica em rebanhos ovinos no município de Bagé, RS. *Pesquisa Veterinaria Brasileira*. 9: 69-71.

Echevarría, F, Borba MF, Pinheiro, AC, Waller, PJ, Hansen, JW. 1996. The prevalence of anthelmintic resistance in nematode parasites of sheep in Southern Latin America: Brazil. *Veterinary Parasitology* 62(3-4): 189-197.

Eddi C, Caracostantogolo J, Peña M, Schapiro J, Marangunich L, Waller, PJ, Hansen RW. 1996. The prevalence of anthelmintic resistance in nematode parasites of sheep in Southern Latin America: Argentina. *Veterinary Parasitology* 62(3-4): 199-206.

Epe C, Kaminsky R. 2013. New advancement in anthelmintic drugs in veterinary medicine. *Trends in Parasitology* 29(3):129-134.

Errouissi F, Alvinerie M, Galtier P, Kerboeuf D, Lumaret JP. 2001. The negative effects of the residues of ivermectin in cattle dung using a sustained-release bolus on *Aphodius constans* (Duft.) (Coleoptera: Aphodiidae). *Veterinary Research* 32: 421-427.

Eysker M, Baker N, Kooyman FN, Olde S, Ploeger HW. 2006. Effect of biological control through the daily application of spores of *Duddingtonia flagrans* in lambs kept under an evasive grazing system in the Netherlands. *Veterinary Parasitology* 140: 312-320.

Eysker M, Ploeger HW. 2000. Value of present diagnostic methods for gastrointestinal nematode infections in ruminants. *Parasitology*. 120, 109-119.

Fabiyi JP, Copeman DB. 1988. Inhibited development of trichostrongylid worms in grazing cattle. *Australian Veterinary Journal* 6(66): 240-243.

FAO. 2003. Resistencia a los antiparasitarios. Estado actual con énfasis en América Latina. ISSN 1014-1200. Estudio FAO. Dirección de Producción y Sanidad Animal No.157. Roma, 2003. ISBN 92-5-304967-7. 55p.

FAO. 2004a. Guidelines resistance management and integrated parasite control in ruminants. Animal Production and Health Division Agriculture Department, Roma. 216 p.

FAO. 2004b. Proyecto TCP/RLA/2904. Fortalecimiento de la Gestión de los Comités Nacionales del Codex Alimentarius en los Países Andinos. Taller nacional sobre criterios del Codex para el establecimiento de límites máximos permitidos para aditivos, contaminantes y residuos de plaguicidas y medicamentos de uso veterinario en alimentos. Bogotá, Colombia.

FAO. 2004c. Reglamentos a nivel mundial para las micotoxinas en los alimentos y en las raciones en el año 2003. En: [www.fao.org/es/ESN/index\\_en.stm](http://www.fao.org/es/ESN/index_en.stm); consulta: noviembre 2013.



- FAO. 2004d. Residues of some veterinary drugs in animal and foods. Monographs prepared by the sixty-second meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives Rome, 4–12 February 2004. Paper 41/16. 148p.
- FAO. 2007a. Pesticide residues in food 2007. Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide residues. Report 2007. Paper 191. 418 p.
- FAO/OMS. 2007b. Sistema Nacional de Inocuidad de los Alimentos: análisis de la situación en Colombia. En: Conferencia Regional FAO/OMS sobre inocuidad de los alimentos para las Américas y el Caribe. Tema 5 del programa. En: <ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/meeting/010/af182s.pdf>; consulta: noviembre 2013.
- FAO/WHO. 2006. Evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Technical Reportes series 939. Sixty-sixth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee.
- Farm Animal Welfare Council (FAWC). 1992. Second report on priorities for research and development in farm animal welfare. DEFRA, London.
- Fiel C, Ansían O, Suárez V, Vásquez R, Eddi C, Romero J, Caracostantogolo J, Saunell C, Costa J, Steffan P. 2001. Resistencia antihelmíntica en bovinos: causas, diagnóstico y profilaxis. [http://rafaela.inta.gov.ar/anuario2001/a2001\\_63.htm](http://rafaela.inta.gov.ar/anuario2001/a2001_63.htm). Consulta: marzo 2014.
- Fiel CA, Fernández AS, Rodríguez EM, Fusé LA, Steffa PE. 2012. Observations on the free-living stages of cattle gastrointestinal. *Veterinary Parasitology* 187: 217-226.
- Floate K. 2006. Endectocide use in cattle and fecal residues: environmental effects in Canada. *The Canadian Journal of Veterinary Research* 70: 1-10. Food Additives. 88 p.
- Foster G, Bennett J, Bateman M. 2014. Effects of ivermectin residues on dung invertebrate communities in a UK farmland habitat. *Insect Conservation and Diversity* 7(1): 64-72.
- Fraser D. 1996. Preference and motivational testing to improve animal well-being. *Lab Animal* 25(1):27-31.
- Frutos P, Hervás G, Giráldez FJ, Mantecón AR. 2004. Review. Tannins and ruminant nutrition. *Spanish Journal of Agricultural Research* 2(2): 191-202.
- García FE, Márquez, D., Donado-Godoy, P. y Medrano, C. 2012. Bienestar animal en ganado de leche de la sabana de Bogotá, Colombia. *Corpoica* 114 p.
- Gasbarre LC, Leighton EA, Bryan D. 1996. Reability of a single fecal egg per gram determination as a measure of individual and herd values for trichostrongyle nematodes of cattle. *AJVR*. 57(2): 168-171.
- Gasbarre LC, Smith LL, Lichtenfels JR, Pillit PA. 2009. The identification of cattle nematode parasites resistant to multiple classes of anthelmintics in a commercial cattle population in the US. *Veterinary Parasitology* 166:281-285.
- Geary TG, Hosking BC, Skuce PJ, Samson-Himmelstjerna G, Maeder S, Holdsworth P, Pomroy W, Vercruysse J. 2012. World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P.) Guideline: Anthelmintic combination products targeting nematode infections of ruminants and horses. *Veterinary Parasitology* 190: 306–316.
- Gibbs HC. 1982. Mechanisms of survival of nematodes parasites with emphasis on hypobiosis. *Veterinary Parasitology* 11: 25-48.
- Gibson TE, Everett G. 1976. The ecology of the free living stages of *Haemonchus contortus*. *British Veterinary Journal*. 132: 50-59.
- Githiori JB, Athanasiadou S, Thamsborg SM. 2006. Use of plants in novel approaches for control of gastrointestinal helminths in livestock with emphasis on small ruminants. *Veterinary Parasitology* 139: 308-320.
- Grandin T. 2000. Livestock handling and transport. CABI, Wallingford, U.K.
- Gray GD, Connel JG, Phimphachanhvongsod V. 2012. Worms in smallholders livestock systems: Technologies and practices that make a difference. *Veterinary Parasitology* 186: 124-131.
- Greenberg RM. 2013. ABC transporters in schistosomes and other parasitic flatworms. *Parasitology International* 62: 647-653.
- Guedes da Cruz D, Araújo FB, Molernto MB, DaMatta RA, Santos C. 2011. Kinetics of capture and infection of infective larvae of trichostrongylids and free-living nematodes *Panagrellus* spp. by *Duddingtonia flagrans*. *Parasitology Research* 109(4): 1085-1091.
- Haugland R, Brinkman N, Vespe S. 2002. Evaluation of rapid DNA extraction methods for the quantitative detection of fungi using real-time PCR analysis. *Journal of Microbiological Methods* 50(3): 319–323.
- Hess HD, Noto F, Tiemann T. 2006. Efecto del sitio de producción en la composición química y las características de fermentación ruminal de *Calliandra calothyrsus* var. Patulul. En: Segundo Taller Taninos en la nutrición de rumiantes en Colombia. Memorias. Editores: Hans Dieter Hess, Julia Gómez Q. y Carlos E. Lascano. Publicación CIAT No. 352. ISBN 958- 694-087-X. Cali, Colombia.
- Hoste H, Torres-Acosta JFJ. 2012. Non chemical control of helminths: Adapting solutions for changing worms in a changing world. *Veterinary Parasitology* 180: 144-154.



- Hristov S, Stankovic B, Zlatanovic Z, Todorovic JM, Davidovic V. 2008. Rearing conditions, Health and Welfare of dairy cows. *Biotechnology in Animal Husbandry* 24: (1-2). pp. 25–35.
- Iqbal Z, Sarwar M, Jabbar A, Ahmed S, Nisa M, Sohail M, Nisar M, Aftab K, Yaseen M. 2007. Direct and indirect anthelmintic effects of condensed tannins in sheep. *Veterinary Parasitology* 144: 125-131.
- Jackson F, Bartley D, Bartley Y, Kenyon, F. 2009. Worm control in the future. *Small Ruminant Research* 86: 40-45.
- Jackson F, Coop RL. 2000. The development of anthelmintic resistance in sheep nematodes. *Parasitology* 120: 95-107.
- Jackson F, Miller J. 2006. Alternative approaches to control-Quo vadit? *Veterinary Parasitology* 139: 371-384.
- Jackson F. 1993. Anthelmintic resistance-The state of play. *British Veterinary Journal* 149: 123-135.
- James CE, Hudson AL, Davey MW. 2009. Drug resistance mechanisms in helminths: is it survival of the fittest? *Trends in Parasitology* 25(76): 328-335.
- Johnsen PF, Johannesson T, Sandoe P. 2001. Assessment of Farm Animal Welfare at Herd Level: Many Goals, Many Methods. *Acta Agric. Scand., Sect. A. Animal Sci. Suppl.* 30: 26-33.
- Kaplan RM. 2004. Drug resistance in nematodes of veterinary importance: a status report. *Trends in Parasitology* 20(10): 477-481.
- Kaplan RM, Vidyashankar AN. 2012. An inconvenient truth: Global worming and anthelmintic resistance. *Veterinary Parasitology* 186: 70-78.
- Kariuki IW, Norton BW. 2008. The digestion of dietary protein bound by condensed tannin in the gastro-intestinal tract of sheep. *Animal Feed Science and Technology* 142: 197-209.
- Kenyon F, Greer AW, Coles GC, Gringoli G, Papadopoulos E, Cabaret J, Berrag B, Varady M, Van Wyk JA, Thomas E, Vercruysse J, Jackson F. 2009. The role of targeted selective treatments in the development of refugia-based approaches to the control of gastrointestinal nematodes of small ruminants. *Veterinary Parasitology* 164: 3-11.
- Kenyon F, Jackson F. 2012. Target flock/herd and individual ruminant treatment approaches. *Veterinary Parasitology* 186: 10-17.
- Ketzis J. 2006. Evaluation of efficacy expectations for novel and non-chemical helminth control strategies in ruminants. *Veterinary Parasitology* 139: 321–335.
- Ketzis JK. 2002. New parasite control methods. How will they affect livestock nutrition and diets? [www.ansci.cornell.edu/tmplobs/baagzAD7b.pdf](http://www.ansci.cornell.edu/tmplobs/baagzAD7b.pdf). Consultado: abril 2014.
- Kielland C, Ruud LE, Zanella AJ, Osterås O. 2009. Prevalence and risk factors for skin lesions on legs of dairy cattle housed in freestalls in Norway. *Journal of Dairy Science* 92: 5487–5496.
- Klastrup O, Bakken G, Bramley J, Bushell R. 1987. Environmental influences and bovine mastitis. *Bull. Int. Dairy Fed.* 217: 1 – 37.
- Knox MR, Besier RB, Le Jambre LF, Kaplan RM, Torres-Acosta JF, Miller J. 2012. Novel approaches for the control of the helminth parasites of livestock VI: Summary of discussions and conclusions. *Veterinary Parasitology* 186:143-149.
- Köler P. 2001. The biochemical basis of anthelmintic action and resistance. *International Journal for Parasitology* 31: 336-345.
- Kotze AC. 2012. Target-based and whole-worm screening approaches to anthelmintic discovery. *Veterinary Parasitology* 186: 118-123.
- Krecek RC, Waller PJ. 2006. Towards to the implementation of “basket options” approach to helminth parasite control of livestock: Emphasis on the tropics/ subtropics. *Veterinary Parasitology* 139: 270-282.
- Lanusse C, Alvarez L, Lifschitz A. 2014. Pharmacological knowledge and sustainable anthelmintic therapy in ruminants. *Veterinary Parasitology* 204(1-2): 18-33.
- Lanusse C, Prichard R. 1993. Relationship between pharmacological properties and clinical efficacy of ruminants anthelmintics. *Veterinary Parasitology* 49: 123-158.
- Laurenson Y, Kyriasakis I, Bishop S. 2013. Can we use genetic and genomic approaches to identify candidate animals for targeted selective treatment? *Veterinary Parasitology* 197: 379-383.
- Le Jambre L, Gill JH, Lenane IJ, Baker P. 2000. Inheritance of avermectin resistance in *Haemonchus contortus*. *International Journal for Parasitology* 30: 105-111.
- Le Jambre L. 1997. Genetics of anthelmintic resistance in parasitic nematodes. En: 10º Seminario Brasileiro de parasitología veterinaria. Primer seminario de parasitología dos países do Mercosur. *Anais. Brazilian Journal of Veterinary Parasitology* 6(2), 485 p.



- Leathwick DM, Besier RB. 2014. The management of anthelmintic resistance in grazing ruminants in Australia-Strategies and experiences. *Veterinary Parasitology*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vet.par.2013.12.022>.
- Leathwick DM, Pomroy WE, Heath AC. 2001. Anthelmintic resistance in New Zealand. *New Zealand Veterinary Journal* 49(6): 227-235.
- Leathwick DM. 2014. Sustainable control of nematode parasites – A New Zealand perspective. *Small Ruminant Research* 118: 31-34.
- Lespine A, Alvinerie M, Sutra J, Pors I, Chartier C. 2005. Influence of the route of administration on efficacy and tissue distribution of ivermectin in goat. *Veterinary Parasitology* 128: 251–260.
- Lespine A, Alvinerie M, Vercruisse J, Prichard RK, Geldho P. 2008. ABC transporter modulation a strategy to enhance the activity of macrocyclic lactone anthelmintics. *Trends in Parasitology* 24(7): 293-298.
- Levecke B, Dobson RJ, Speybroeck N, Vercruisse J, Charlier J. 2012. Novel insights in the faecal egg count reduction test for monitoring drug efficacy against gastrointestinal nematodes of veterinary importance. *Veterinary Parasitology* 188: 391-396.
- Liang L, Meng Z, Ye F, Yang J, Liu S, Sun Y, Guo Y, Mi Q, Huang X, Zou Ch, Rao Z, Loum Z, Zhang K. 2010. The crystal structures of two cuticle-degrading proteases from nematophagous fungi and their contribution to infection against nematodes. *The FASEB Journal* 24:1392-1400.
- Lifschitz A, Suárez VH, Sallovitz J, Cristel SL, Imperiale F, Ahoussou S. 2010. Cattle nematodes resistant to macrocyclic lactones: Comparative effects of P-glycoprotein modulation on the efficacy and disposition kinetics of ivermectin and moxidectin. *Experimental Parasitology* 125: 172-178.
- Liu X, Xiang M, Che Y. 2009. The living strategy of nematophagous fungi. *Mycoscience* 50: 20–25.
- Lloberas M, Álvarez L, Entrocasso C, Virkel G, Lanusse C, Lifschitz A. 2012. Measurement of ivermectin concentrations in target worms and host gastrointestinal tissues: Influence of the route of administration on the activity against resistant *Haemonchus contortus* in lambs. *Experimental Parasitology* 131: 304-309.
- Lumaret JP, Errouissi F. 2002. Use of anthelmintics in herbivores and evaluation of risks for the non target fauna of pastures. *Veterinary Research* 33: 547–562.
- Lumaret JP, Martínez I. 2005. El impacto de productos veterinarios sobre insectos coprófagos: consecuencias sobre la degradación del estiércol en pastizales. *Acta Zoológica Mexicana* 21(3): 137-148.
- Lumaret JP. 1986. Deleterious effects of some helminthocides on coprophagous insects and consequences on the disintegration of dung pads. *Acta Oecol. Oec. Appl.* 7: 313–324.
- Maciel S, Jiménez A, Gaona G, Waller P, Hansen J. 1996. The prevalence of anthelmintic resistance in nematode parasites of sheep in Southern Latin America: Paraguay. *Veterinary Parasitology* 62(3-4): 207-212.
- Márquez D, Jaramillo F, Romero A. 2000. Dinámica del parasitismo gastrointestinal en bovinos del hato de Tibaitatá, Colombia. *Revista de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Nacional de Colombia*. 47(2): 49-56.
- Márquez D, Suárez A. 2008. El uso de taninos condensados como alternativa nutricional y sanitaria en rumiantes. *Revista de Medicina Veterinaria. U. de La Salle* 16: 87-109.
- Márquez D. 2003. Resistencia antihelmíntica: origen, desarrollo y control. *Revista Corpoica* 4(1): 55-71.
- Márquez D. 2007. Resistencia a los antihelmínticos en nematodos de rumiantes y estrategias para su control. *Corpoica-Colciencias*. Ed. Produmedios. Bogotá, D.C., Colombia. ISBN978-958-8311-64-7. 166p.
- Márquez D. 2008a. Residuos químicos en alimentos de origen animal: problemas y desafíos para la inocuidad alimentaria en Colombia. *Revista Corpoica* 9(1), 124-135.
- Márquez D. 2008b. Resistencia a los nematodos gastrointestinales de bovinos en municipios de Cundinamarca y Boyacá. *Revista Corpoica* 9(1):113-123.
- Márquez D, Heredia AL, Cubides JA. 2014. Resistencia antihelmíntica en nematodos gastrointestinales en ovinos de Colombia. *Informe técnico Corpoica-MADR*. Bogotá.
- Martin RJ, Murray I, Robertson AP, Bjorn H, Sangster N. 1998. Anthelmintics and ion-channels: after a puncture, use a patch. *International Journal for Parasitology* 28: 849-862.
- Martin RJ, Robertson AP, Buxton SK, Beech RN, Charvet CL, Neveu C. 2012. Levamisole receptors: a second awakening. *Trends in Parasitology* 28(7): 289-296.
- Martin RJ, Robertson AP. 2000. Electrophysiological investigation of anthelmintic resistance. *Parasitology* 120: 87-94.
- Martin RJ. 1996. An electrophysiological preparation of pharyngeal muscle reveals a glutamate-gated chloride channel sensitive to the avermectin analogue milbemycin. *Parasitology* 112: 247-252.



Martínez-Ortiz C. 2010. Mecanismos de acción de las plantas ricas en taninos sobre la población adulta de nematodos gastrointestinales de los pequeños rumiantes. Tesis de doctorado. Universidad de Toulouse. 128p.

McKellar QA, Jackson F. 2004. Veterinary anthelmintics: old and new. Trends in Parasitology 20(10): 456-461.

McKenna PB. 2010. Update of the prevalence of anthelmintic resistance in gastrointestinal nematodes of sheep in New Zealand. New Zealand Veterinary Journal 58:172-173.

McSweeney CS, Palmer B, McNeill D.M, Krause DO. 2001. Microbial interactions with tannins: nutritional consequences for ruminants. Animal Feed Science and Technology 91: 83-93.

Mejía ME, Fernández BM, Schmidt EE, Cabaret J. 2003. Multispecies and multipleresistance on cattle nematodes in a farm in Argentina: the beginning of high resistance? Veterinary Research 34(4): 461-467.

Mendoza de Gives P, Behnke J, Davies K. 2003. Extracellular enzyme production by nematophagous fungi in the presence and absence of nematodes. International Journal of Nematology 13(1): 27-36.

Mendoza de Gives P, Davies K, Clark S, Behnke J. 1999a. Predatory behaviour of trapping fungi against of mutants of *Caenorhabditis elegans* and different plant and animal parasitic nematodes. Parasitology 119: 95-104.

Mendoza de Gives P, Davies K, Morgan M, Behnke J. 1999b. Attachment test of *Pasteuria penetrans* to the cuticle of plant and animal parasite nematodes, free living nematodes and *sfr* mutants of *Caenorhabditis elegans*. Journal of Helminthology 73: 67-71.

Miller JE, Burka JM, Terrill TH, Kearney MT. 2011. A comparison of two integrated approaches of controlling nematode parasites in small ruminants. Veterinary Parasitology 178: 300-310.

Min BR, Atwood GT, McNabb WC, Molan AL, Barry TN. 2005. The effect of condensed tannins from *Lotus corniculatus* on the proteolytic activities and growth of rumen bacteria. Animal Feed Science and Technology 121(1-2): 45- 58.

Min BR, Barry TN, Atwood GT, McNabb WC. 2003. The effect of condensed tannins on the nutrition and health of ruminants fed fresh temperate forages: a review. Animal Feed Science and Technology 106: 3-19.

Min BR, Hart SP. 2003. Tannis for suppression of internal parasites. Journal of Animal Science 81(E. Suppl. 2):E102-E109

Molan A, Duncan A, Barry T, McNabb W. (2003). Effects of condensed tannins and crude sesquiterpene lactones extracted from chicory on the motility of larvae of deer lungworm and gastrointestinal nematodes. Parasitology International, Vol. 52, 209-218.

Molento MB, Fortes FS, Araújo D, De Almeida F, De Souza AC, Torres-Acosta JF, Geldhof P. 2011. Challenges of nematode control in ruminants: Focus on Latin America. Veterinary Parasitology 180: 126-132.

Molento MB. 2009. Parasite control in the age of drug resistance and changing agricultural practices. Veterinary Parasitology 163: 229-234.

Moll L, Gaasenbeek C, Vellema P, Borgsteede F. 2000. Resistance of *Fasciola hepatica* against triclabendazole in cattle and sheep in the Netherlands. Veterinary Parasitology 51: 153-158.

Morelly FH, Donald AD. 1980. Farm management and systems of helminth control. Veterinary Parasitology 6: 105-134.

Morton C, Hirsch P, Perry B. 2004. Infection of plant-parasitic nematodes by nematophagous fungi—a review of the application of molecular biology to understand infection processes and to improve biological control. Nematology 6(2): 161-170.

Mottier L, Álvarez L, Ceballos L, Lanusse C. 2006. Drug transport mechanisms in helminth parasites: Passive diffusion of benzimidazole anthelmintics. Experimental Parasitology 113: 49-57.

Mottier L, Lanusse C. 2002. Bases moleculares de la resistencia a fármacos antihelmínticos. [ww1.inta.gov.ar/producto/helminto/pdf%20resistencia/Motier2.pdf](http://ww1.inta.gov.ar/producto/helminto/pdf%20resistencia/Motier2.pdf). Consulta: abril 2014.

Nagesh M, Hussaini SS, Chidanandaswamy BS, Biswas SR. 2005. Isolation, *in vitro* characterization and predaceous activity of an Indian isolate of the fungus, *Arthrobotrys oligospora* on the root-knot nematode, *Meloidogyne incognita*. Nematology Medit. 33: 179-183.

Nari A, Salles J, Gil, A, Waller P, Hansen J. 1996. The prevalence of anthelmintic resistance in nematode parasites of sheep in Southern Latin America: Uruguay. Veterinary Parasitology 62(3-4): 213-222.

Nari A. 2011. Towards sustainable parasite control practices in livestock production with emphasis in Latin America. Veterinary Parasitology 180: 2-11.



- National Research Council. 2001. Nutrient requirements of dairy cattle. Ed. 7, Washington, DC. National Academy Press.
- Nguyen TM, Van D, Orskov ER. 2005. Effect of foliages containing condensed tannins on gastrointestinal parasites. *Veterinary Parasitology* 121: 77-87.
- Nielsen MK, Reinemeyer CR, Donecker JM, Leathwick DM, Marchiondo AA, Kaplan RM. 2014. Anthelmintic resistance in equine parasites-Current evidence and knowledge gaps. *Veterinary Parasitology*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetpar.2013.11.030>.
- Nordbring-Hertz B, Hans-Borge J, Tunlid A. 2006. Nematophagous fungi. *Encyclopedia of life Sciences* 1-11.
- Nordbring-Hertz B, Jansson H, Tunlid A. 2002. Nematophagous fungi. En: *Encyclopedia of life sciences*. Macmillan Publishers Ltd., Nature Publishing Group. [www.els.net](http://www.els.net).
- Nordbring-Hertz B. 2004. Morphogenesis in the nematode-trapping fungus *Arthrobotrys oligospora* - an extensive plasticity of infection structures. *Mycologist* 18: 125-133.
- Norton BW. 1999. The significance of Tannins in Tropical Animal Production. *CIAR Proceedings*. Canberra, Australia, 92: 14-23.
- Novobilsky A, Mueller-Harvey I, Thamsborg SM. 2011. Condensed tannins act against cattle nematodes. *Veterinary Parasitology* 182: 213-220.
- O'Connor LJ, Walkden-Brown SW, Kahn LP. 2006. Ecology of the free-living stage of major trichostrongylid parasites of sheep. *Vet Parasitol.* 142:1-15.
- OIE. 2006. Animal production food safety challenges in global markets. *Rev. Sci. tech. Off. Int. Epiz.* 25 (2): 479-492.
- Orozco AM, Álvarez CV, Jiménez RA, Acuña N. 2009. Evaluación *in vitro* de hongos nematófagos para el control biológico de nemátodos gastrointestinales de rumiantes. *Revista MVZ Córdoba*. 14(3): 1820-1830.
- Orrego A, Aristizábal J, Jaramillo A, López J, Abad G, Tarazona G, Céspedes I. 2003. Residualidad de productos químicos en carne y leche, y su relación con el sistema de producción. *Noticias epidemiológicas veterinarias* 5(2): 1.
- Otero M, Hidalgo L. 2004. Condensed tannins in temperate forages species: effects on the productivity of ruminants infected with internal parasites (a review). *Livestock Research for Rural Development* 16(2): 18-36.
- Ozuir M, Berrag B, Benjouad A, Cabaret J. 2011. Use of pathophysiological indicators for individual decision of anthelmintic treatment of ewes against gastro-intestinal nematodes in Morocco. *Veterinary Parasitology* 180: 372-377.
- Parra MH, Peláez L, Londoño J, Pérez N, Rengifo G. 2003. Los residuos de alimentos en la leche. Su problemática y estrategia para su control. Manual Técnico. En: [www.pronatta.gov.co](http://www.pronatta.gov.co). Consultado febrero 2014.
- Pathak E, El-Borai F, Campos-Herrera R, Johnson E, Stuart R, Graham J, Duncan L. 2012. Use of real-time CJC. PCR to discriminate parasitic and saprophagous behaviour by nematophagous fungi. *Fungal Biology* 116(5): 563-73.
- Peregrine AS, Molento MB, Kaplan RM, Nielsen MK. 2014. Anthelmintic resistance in important parasites of horses: Does it really matter? *Veterinary Parasitology* 201: 1-8.
- Phillips CJC. 2001. Principles of cattle production. Wallingford, United Kingdom, CAB International, 286 p.
- Phillips CJC. 2005. How animal welfare science assists in defining cruelty to animals. *Proceedings of the 2005 RSPCA Australia Scientific Seminar*. Canberra, 22. February 2005, 29-37. At [http://www.rspca.org.au/events/seminars05\\_proc.PDF](http://www.rspca.org.au/events/seminars05_proc.PDF). Consulta: enero 2014
- Pinheiro A, Echevarria FA. 1990. Susceptibilidad de *Haemonchus* spp. em bovinos ao tratamento anto-hemíntico com albendazole e oxfendazole. *Pesquisa Veterinaria Brasileira* 10(1-2): 19-21.
- Ramírez N, Gaviria G, Arroyave O, Sierra B, Benjumea J. 2001. Prevalencia de mastitis en vacas lecheras lactantes en el municipio de San Pedro de los Milagros, Antioquia. *Rev. Col. Cienc. Pec. Vet.* 14: 76 -87.
- Roeber F, Jex AR, Gasse RB. 2013. Impact of gastrointestinal parasitic nematodes of sheep, and the role of advanced molecular tools for exploring epidemiology and drug resistance-an Australian perspective. *Parasites & Vectors* 1-13.
- Rushen J, Taylor A A, de Pasillé AM. 1999. Domestic animals' fear of humans and its effect on their welfare. *Applied Animal Behaviour Science* 65: 285-303.
- Sáenz M, Campos R, Ibarra G, Zapata M, Lizárraga G. 1991. Diagnóstico *in vitro* de una población de *Haemonchus contortus* de caprino resistente al tiabendazol. *Técnica Pecuaria en México* 29(3): 1-5
- Sagüés MF, Purslow P, Fernández S, Fusé L, Iglesias L, Saumell C. 2011. Hongos nematófagos utilizados para el control biológico de nematodos gastrointestinales en el ganado y sus formas de administración. *Revista Iberoamericana de Micología* 26(4): 1243-147.
- Samson-Himmelstjerna G, Blackhall W. 2005. Will technology provide solutions for drug resistance in veterinary helminths? *Veterinary Parasitology* 132: 223-239.



- Samson-Himmelstjerna G. 2006. Molecular diagnosis of anthelmintic resistance. *Veterinary Parasitology* 136(2): 99-107.
- Samson-Himmelstjerna G. 2012. Anthelmintic resistance in equine parasites - detection, potential clinical relevance implications for control. *Veterinary Parasitology* 185: 2-8.
- Sánchez G. 1995. Residuos de fármacos antimicrobianos en alimentos de origen animal. Problemática general. *Revista Acovez*. 20(3): 26-29.
- Sangster N C. 1999. Anthelmintic resistance: past, present and future. *International Journal for Parasitology* 29: 115-124.
- Sargison ND. 2012. Pharmaceutical treatments of gastrointestinal nematode infections of sheep-Future of anthelmintic drugs. *Veterinary Parasitology* 189: 79-84.
- Saumell C, Fusé L, Iglesias L, Fernández S, Fiel C. 2008. Enfoque bioecológico del potencial de los hongos nematófagos en el control biológico de tricostrongilídeos de rumiantes. *Revista de Medicina Veterinaria* 89(2): 45-54.
- Saumell C, Fusé L, Iglesias L, Steffan P, Fiel C. 2006. Alternativas adicionales al control químico de nematodos gastrointestinales en animales domésticos. Área de Parasitología y Enfermedades Parasitarias, Facultad de Ciencias Veterinarias, UNCPBA, Tandil, Argentina.
- Saumell CA, Fernández AS. 2000. Hongos nematófagos para el control biológico de nemátodos parásitos de rumiantes. *Revista de Medicina Veterinaria* 81: 270-273.
- Scott I, Pomroy WE, Kenyon, PR, Smith G, Adlington B, Moss A. 2013. Lack of efficacy of monepantel against *Teladorsagia circumcincta* and *Trichostrongylus colubriformis*. *Veterinary Parasitology* 198: 166-171.
- Shalaby, HA. 2013. Anthelmintic Resistance; How to overcome it? *Iranian Journal of Parasitology* 8(1): 18-32.
- Skipp RA, Yeates GW, Chen LY, Glare TR. 2002. Occurrence, morphological characteristics and ribotyping of New Zealand isolates of *Duddingtonia flagrans*, a candidate for biocontrol of animal parasitic nematodes. *New Zealand Journal of Agricultural Research* 45: 187-196.
- Skrebsky A, Batista J, Bianchin I. 2008. Controle alternativo de nematódeos gastrintestinais dos ruminantes: atualidade e perspectivas. *Ciencia Rural* 38 (7). P. On-line. Consultado: abril 2014.
- Soutello RG, Seno MC, Amarante AF. 2007. Anthelmintic resistance in cattle nematodes in northwestern Sao Paulo State, Brazil. *Veterinary Parasitology* 148: 360-364.
- Steinfeld H. 2004. The livestock revolution - a global veterinary mission. *Veterinary Parasitology* 125: 19-41.
- Stromberg BE, Auerbeck GA. 1999. The role of parasite epidemiology in the management of grazing cattle. *International Journal for Parasitology* 29: 33-39.
- Strong L, Wall R, Woolford A, Djeddour D. 1996. The effect of faecally excreted ivermectin and fenbendazole on the insect colonization of cattle dung following the oral administration of sustained-release boluses. *Veterinary Parasitology* 62(3-4): 253-266.
- Strong L. 1993. Overview: the impact of avermectins on pastureland ecology. *Veterinary Parasitology* 48(1): 3-17.
- Stürm CD, Tiemann TT, Lascano CE, Creuzer M, Hess HD. 2007. Nutrient composition and *in vitro* ruminal fermentation of tropical legume mixtures with contrasting tannin contents. *Animal Feed Science and Technology* 138: 29-46.
- Su H, Hao Y, Mo M, Zhang K. 2007. The ecology, of nematode-trapping hyphomycetes in cattle dung from three plateau pastures. *Veterinary parasitology* 144: 293-298.
- Suárez VH, Cristel SL. 2007. Anthelmintic resistance in cattle nematode in the western Pampeana Region of Argentina. *Veterinary Parasitology* 144: 111-117.
- Suárez VH, Lifschitz AL, Sallovitz, JM, Lanusse, CF. 2003. Effects of ivermectin and doramectin faecal residues on the invertebrate colonization of cattle dung. *Journal Appl Entomology* 127: 481-488.
- Sutherland IA, Leathwick DM. 2011. Anthelmintic resistance in nematode parasites of cattle: a global issue? *Trends in Parasitology* 27(4): 176-181.
- Sutherland IA, Leathwick DM. 2011. Anthelmintic resistance in nematode parasites of cattle: a global issue? *Trends Parasitol.* 27(4): 176-181.
- Swe A Zhang KQ, Pointing SB, Jeewon R, Hyde K.D. 2011. Nematode-Trapping Fungi. *Current Research in Environmental & Applied Mycology* 1(1): 1-26.
- Taylor M, Hunt K, Goodyear K. 2002. Anthelmintic resistance detection methods. *Veterinary Parasitology* 103: 183-194.
- Thomas RJ. 1982. The ecological basis of parasite control: nematodes. *Veterinary Parasitology* 11: 9-24.



- Tiemann TT, Ávila P, Ramírez G, Lascano CE, Kreuzer M, Hess HD. 2008. *In vitro* ruminal fermentation of tanniniferous plants: plant-specific tannins effects and counteracting efficiency of PEG. *Animal Feed Science and Technology* 146: 222-241.
- Tigano-Milani M, Samson R, Martins I, Sobral B. 1995. DNA markers for differentiating isolates of *Paecilomyces lilacinus*. *Microbiology* 141:239-245.
- Torres-Acosta JF, Hoste H. 2008. Alternative or improved methods to limit gastrointestinal parasitism in grazing sheep and goats. *Small Ruminant Research*. 77:159-173.
- Torres-Acosta JF, Molento M, Mendoza de Gives P. 2012. Research and implementation of novel approaches for the control of nematode parasites in Latin America and the Caribbean: Is there sufficient incentive for a greater extension effort? *Veterinary Parasitology* 186:132-142.
- Tullner F, Roqueme L, Otte J. 1993. Investigaciones sobre la ocurrencia, epidemiología e importancia económica de los helmintos en terneros en el departamento de Córdoba, Colombia. Proyecto ICA-GTZ. Informe Técnico No. 10., 58 p.
- Ueno H, Cabral P. 1998. Diagnóstico das helmintoses. En: Manual para diagnóstico das helmintoses de rumiantes. Japan International Cooperation Agency. Cuarta Edición. Tokio, Japan. 142p.
- University of Guelph. 2010. Handbook for the Control of Internal Parasites of Sheep. Dept Pathobiology, University of Guelph. 50p.
- Vallejo MC. 1993. Residualidad de los plaguicidas en los alimentos. Toxicología y seguridad de los alimentos. Primera Edición. Fondo Nacional Universitario. Bogotá, Colombia. 139-151.
- Van Wyk J, Bath G. 2002. The FAMACHA system for managing haemonchosis in sheep and goats by clinically identifying individual animals for treatment. *Veterinary Research* 33(5): 509-529.
- Van Wyk J, Hoste H, Kaplan RM, Besier RB. 2006. Targeted selective treatment for worm management – How do we sell rational programs to farmers? *Veterinary Parasitology* 139: 336-346.
- Van Wyk J. 2001. Overlooked as perhaps the most potent factor concerning the development of anthelmintic resistance. *Onderstepoort Journal of Veterinary Research* 68: 55-67.
- Vásquez-Morno L, Bermúdez M, García L, Languré A, Flores M, Orantes C. 2002. Estudio de residuos tóxicos en tejidos animales destinados al consumo. *Revista Científica, FCVLUZ*. 12(3): 186-192.
- Vilela VLR, Feitosa TF, Linhares EF, Athayde ACR, Molento MB, Azevedo SS. 2012. FAMACHA© method as an auxiliary strategy in the control of gastrointestinal helminthiasis of dairy goats under semiarid conditions of Northeastern Brazil. *Veterinary Parasitology* 190:281-284
- Villar D, Olivera M, Ruiz J, Chaparro J. 2012. Aproximación al tema de residuos antimicrobianos y antiparasitarios en leche. Límites permisibles y tiempos de retiro. Fondo Editorial Biogénesis. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. 77p.
- Vitela I, Cruz-Vazquez C, Solano J. 2004. Comportamiento de vacas Holstein mantenidas en un sistema de estabulación libre, en invierno, en zona árida, México. *Archivos de Medicina Veterinaria* 37(1): 23–27.
- Vitti DM *et al.* 2005. Do all tannins have similar nutritional effects? A comparison of three Brazilian fodder legumes. *Animal Feed Science and Technology* 119: 243- 361.
- Waghorn G. 2007. Beneficial and detrimental effects of dietary condensed tannins for sustainable sheep and goat production—Progress and challenges. *Animal Feed Science and Technology* 147(1-3): 116-139.
- Waghorn GC, McNabb WC. 2003. Consequences of plants phenolic compounds for productivity and health of ruminants. *Proc. Nutr. Soc.* 62: 383-392.
- Wall R, Beynon S. 2012. Arewa-wide impact of macrocyclic lactone parasiticides in cattle dung. *Medican and Veterinary Entomology* 26: 1-8.
- Waller P. 1997. Anthelmintic resistance. *Veterinary Parasitology* 72: 391- 412.
- Waller P. 2002. Global perspectives on nematode parasite control in ruminant livestock: the need to adopt alternatives to chemotherapy, with emphasis on biological control. In: FAO. Animal Production and Health Division. Biological control of nematode parasites of small ruminants in Asia. Final proceedings. Rome, Italy: FAO, 2002. 104p. (FAO Animal Production and Health Paper).
- Waller P. 2005. Domestication of ruminant livestock and the impact of nematode parasites: possible implication for the reindeer industry. *Rangifer*, 25(1): 39-50.
- Waller P. 1995. Anthelmintic resistance in nematode parasites of sheep: learning from Australian experience. *The Veterinary Record* 22: 411-413.
- Waller P. 1993. Towards sustainable nematode parasite control of livestock. *Veterinary Parasitology* 48: 295-309.



Welfare Quality. 2009. Welfare Quality assessment protocol for cattle. Welfare Quality Consortium, Lelystad, Netherlands. Whay HR, Main DC J, Green LE, Webster AJF. 2003. An animal-based welfare assessment of group-housed calves on UK dairy farms. *Animal Welfare*, 12: 611–617.

Williams J. 1997. Anthelmintic treatment strategies. Current status and future. *Veterinary Parasitology* 72: 461-477.

Wolstenholme AJ, Fairweather I, Prichard R, Samson-Himmelstjerna G, Sangster, NC. 2004. Drug resistance in veterinary helminths. *Trends in Parasitology* 20: 469-476.

Yang J, Tian B, Liang L, Zhang K. 2007. Extracellular enzymes and the pathogenesis of nematophagous fungi. *Appl Microbiol Biotechnol* 75: 21-31.

Yates DM, Portillo V, Wolstenholme A. 2003. The avermectin receptors of *Haemonchus contortus* and *Caenorhabditis elegans*. *International Journal for Parasitology* 33: 1183-1193.

Zhang Z, Schwartz S, Wagne L, Miller W. 2000. A greedy algorithm for aligning DNA sequences, *Journal of Computer Biology* 7: 203-14.

Impresión y encuadernación:  
Carvajal Soluciones de Comunicación S.A.S.



[www.carvajalsolucionesdecomunicacion.com](http://www.carvajalsolucionesdecomunicacion.com)

Terminó de imprimirse  
Diciembre de 2014, Bogotá, DC, Colombia



**BAC**

BIBLIOTECA AGROPECUARIA DE COLOMBIA

**Correo:** [bac@corpoica.org.co](mailto:bac@corpoica.org.co)  
**Teléfono:** (57 1) 4 227300 ext. 1257 o 1274  
**Skype:** biblioteca.agropecuaria

**DISTRIBUCIÓN GRATUITA  
PROHIBIDA SU VENTA**

**[www.corpoica.org.co](http://www.corpoica.org.co)**

ISBN: 978-958-740-191-2



9 789587 401912