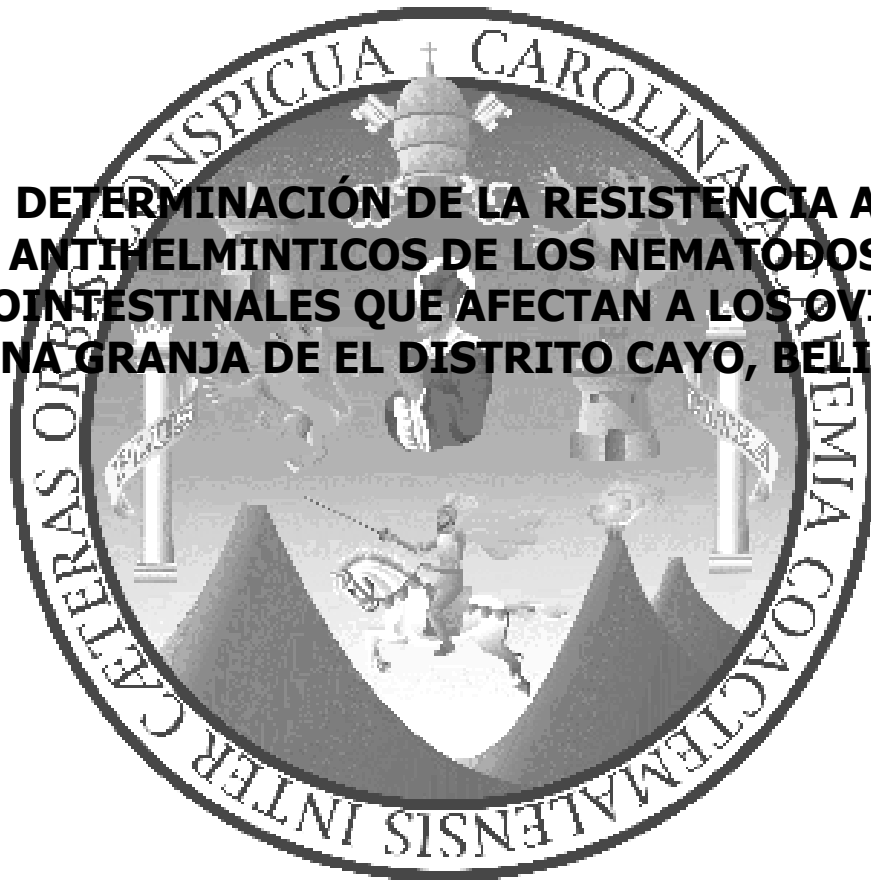


**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA  
ESCUELA DE MEDICINA VETERINARIA**

**DETERMINACIÓN DE LA RESISTENCIA A  
ANTHELMINTICOS DE LOS NEMATODOS  
GASTROINTESTINALES QUE AFECTAN A LOS OVINOS DE  
UNA GRANJA DE EL DISTRITO CAYO, BELICE**



**JESSICA PAMELA TON HO**

GUATEMALA, MAYO 2008

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA  
ESCUELA DE MEDICINA VETERINARIA**

**DETERMINACIÓN DE LA RESISTENCIA A ANTIHELMINTICOS DE  
LOS NEMATODOS GASTROINTESTINALES QUE AFECTAN A LOS  
OVINOS DE UNA GRANJA DE EL DISTRITO CAYO, BELICE**



Al conferírsele el Grado Académico de

**MÉICA VETERINARIA**

GUATEMALA, MAYO 2008

## **HONORABLE TRIBUNAL EXAMINADOR**

EN EL CUMPLIMIENTO DE LO ESTABLECIDO POR LOS ESTATUTOS DE  
LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA, PRESENTO A  
CONSIDERACIÓN DE USTEDES EL TRABAJO TITULADO:

**DETERMINACIÓN DE LA RESISTENCIA A ANTIHELMÍNTICOS  
DE LOS NEMATODOS GASTROINTESTINALES QUE AFECTAN  
A LOS OVINOS DE UNA GRANJA DE EL DISTRITO CAYO,  
BELICE.**

**Que fuera aprobado por la Junta Directiva de la  
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia**

COMO REQUISITO PREVIO A OPTAR EL TITULO PROFESIONAL DE:

**MÉDICA VETERINARIA**

**JUNTA DIRECTIVA DE LA  
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA**

<b>DECANO:</b>	Lic. MARCO VINICIO DE LA ROSA
<b>SECRETARIO:</b>	Med. Vet. MARCO VINICIO GARCIA
<b>VOCAL PRIMERO:</b>	Med. Vet. YERI VELIZ PORRAS
<b>VOCAL SEGUNDO:</b>	Mag. Sc. M.V. FREDY R. GONZALEZ G.
<b>VOCAL TERCERO:</b>	Dr. EDGAR BAILEY VARGAS
<b>VOCAL CUARTO:</b>	Br. JOSE RAMIREZ CHANG
<b>VOCAL QUINTO:</b>	Br. JOSE ANTONIO MOTTA FUENTES

**ASESORES DE TESIS**

Med. Vet. MANUEL EDUARDO RODRIGUEZ ZEA  
Med. Vet. HELIODORO ANTONIO GARCÍA LEMUS  
Med. Vet. CARLOS ENRIQUE CAMEY RODAS

## **ACTO QUE DEDICO**

**A Dios:** Gracias a El, por darme un corazón tan lleno de vida, por guiarme y mostrarme tu voluntad, de lo que es el camino de la carrera veterinaria, por iluminarme y compartirme la sabiduría de tu palabra. Gracias por estar a mi lado en las buenas y en las malas, gracias por tu perdón y por tu manera tan peculiar de corregirnos en el camino para mantenernos salvos y no olvidarnos de ti.

**A mis padres: Alfonso Ton Lay (†)** A ti papi, tú que te encuentras en las manos de Dios, aun sigues en nuestros corazones y en nuestros recuerdos, sigues siendo un gran ejemplo de humildad para nosotros, nos enseñaste que existe gozo cuando damos, que para poder servir con amor y bondad se tiene que poner a un lado los intereses personales, de que si quieres ver el cielo celeste que te cueste, tus palabras y tu alegría han sido motivo para apoyo mío, para luchar y crecer en la vida, hoy que se que te encuentras presente, te quiero dedicar un minuto de silencio. Inés Ho de Ton, a ti mami linda, gracias por dedicarme tu paciencia, tiempo y amor para enseñarnos lo que es la cultura china, tu ejemplo de madre nos conduce a ser mas responsables, a tener mas valor y actitud ante los problemas, y a ser una mejor mujer cada día. Los amo mucho.

**A la memoria de:** Augusto Chuy (†)  
Dr. José Victor Roma Batres (†)

## TESIS QUE DEDICO

A Dios

A la Tricentenario Universidad de San Carlos de Guatemala

A la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

A mis Asesores:     Dr. Manuel Eduardo Rodríguez Zea  
                           Dr. Heliodoro Antonio García Lemus  
                           Dr. Carlos Enrique Camey Rodas

A mis Padres:

                           Alfonso Ton Lay (†)  
                           Inés Ho de Ton

A mis Hermanos:

                           Luis Alfonso Ton Ho, Brenda Lisseth Ton Ho, Carlos Alberto Ton Ho,  
gracias por sus consejos, los buenos tiempos que compartimos y su apoyo moral para  
ayudarme a crecer y desarrollar íntegramente en la vida. Especialmente a ti coco,  
por tu generosidad e iniciativa para la realización de mi tesis.

A mis Tíos y Primos:

                           Familia Ton y familia Ho, gracias por el cariño que me han dado.

A mi novio:

                           Arthur Wu, gracias por tu ayuda, apoyo y consejos en los momentos  
que más lo necesitaba.

A mis amigos:

Marta Cuevas, Fabiola Maribel Taracena, Rosario Barrios, Karina Colindres, Thelma Cruz, Dina Galindo, Ana Sam, Katty Jo, Annely y Meylin Caballeros, Angela Tsui, Alicia Mo, Jose María Jo Jr.

A mis maestros de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, y Hospital Veterinario:

Dra. Dora Chang, Dra. Blanca de Romillo, Dra. Virginia de Corzo, Dra. Vivian Gonzales, Dra. Andrea Portillo, Dr. Cesar Cardona, Dr. Jorge Orellana, Dr. Otto Lima, Dr. Rolando Gudiel, Dr. Fredy Gonzales, Dr. Sergio Veliz, Dr. Gustavo Taracena, Dr. Hugo Perez.

## **AGRADECIMIENTOS**

A la Tricentennial Universidad de San Carlos de Guatemala

A la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

A mis Asesores: Dr. Manuel Eduardo Rodríguez Zea

Dr. Heliodoro Antonio García Lemus

Dr. Carlos Enrique Camey Rodas

Al propietario de la finca en Belize, donde se realizó el estudio

Al personal administrativo y de campo de Belize Agricultural Health Authority

Al personal de laboratorio del Departamento de Salud Animal de BAHA

Al personal administrativo de Reimers Food de Spanish Lookout del Distrito Cayo, Belice.

En especial A: Margaret Hsia, Steve Wu, Susane de Wu, Amy Wu, Arthur Wu, Dr. Villeda, Lic. Amilcar, Lic. Edgar Polanco, Dr. Yeri Veliz, Dr. Juan Prem, Dr. Miguel de Paz, Dr. Góngora, Dr. Joe Myers, Dr. Miguel Figueroa, Dr. Michael D' shield.



# ÍNDICE

<b>I. INTRODUCCIÓN</b>		1
<b>II. HIPÓTESIS</b>		2
<b>III. OBJETIVOS</b>		3
General		
Específicos		
<b>IV. REVISIÓN DE LITERATURA</b>		4
SITUACIÓN DE LA OVINOCULTURA EN BELICE		4
RAZAS DE OVEJAS EN BELICE		6
Pelibuey	6	
Barbados Blackbelly	6	
Dorper	6	
Katahdin	7	
GENERALIDADES SOBRE LOS NEMATODOS		8
LOS NEMATODOS QUE PARASITAN CON MAYOR FRECUENCIA A LOS OVINOS		9
<i>Haemonchus contortus</i>		9
<i>Trichostrongylus axei</i>		11
<i>Nematodirus spathiger</i>		11
TIPOS DE PARASITISMO		12
Parasitismo subclínico	12	
Parasitismo clínico	13	
ANTIHELMÍNTICOS		13
Ivermectina	15	
Benzimidazol	17	
4.6.2.1 Albendazol		18
Levamisol	19	

FACTORES QUE PREDISPONEN AL DESARROLLO DE RESISTENCIA A DROGAS ANTIHELMÍNTICAS		22
Resistencia antihelmíntica	22	
<b>V. MATERIALES Y MÉTODOS</b>		29
METODOLOGÍA DE CAMPO		30
Selección de grupos experimentales	31	
Identificación de los animales	32	
METODOLOGÍA DE LABORATORIO		32
Recuento de huevos previo al comienzo del ensayo		33
METODOLOGÍA ESTADÍSTICA		33
Evaluación de la infestación parasitaria	33	
Evaluación de la resistencia parasitaria	34	
Evaluación de la eficacia de los antihelmínticos	35	
FINANCIAMIENTO		36
<b>VI. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>		37
<b>VII. CONCLUSIONES</b>		41
<b>VIII. RECOMENDACIONES</b>		42
<b>IX. RESUMEN</b>		43
<b>X. BIBLIOGRAFÍA</b>		44
<b>XI. ANEXOS</b>		61

## ÍNDICE DE ANEXOS

1. Programa RESO, plantilla de cálculo para determinar la resistencia antihelmíntica	45
2. Plantilla de Control para determinar la eficacia antihelmíntica, para la prueba de Kruskal Wallis	46
3. Recuento de huevos de Nematodos día 0	47
4. Recuento de huevos de Nematodos día 5	48
5. Recuento de huevos de Nematodos día 15	49
6. Recuento de huevos de Nematodos día 30	50
7. Recuento de huevos de Nematodos día 60	51
8. Tabla de comparación de ganancia de peso	52
9. Tabla de Resultados a la Prueba de Kruskal Wallis	52
10. Detección de Resistencia utilizando programa RESO Tabla No. 3	53
11. Detección de Resistencia utilizando programa RESO Tabla No. 4	53
12. Detección de Resistencia utilizando programa RESO Tabla No. 5	53
13. Detección de Resistencia utilizando programa RESO Tabla No. 6	53
14. Gráfica No.1: Recuento de huevos de nematodos para los 3 grupos antihelmínticos, a los 5 días postratamiento	54
15. Gráfica No.2: Recuento de huevos de nematodos para los 3 grupos antihelmínticos, a los 15 días postratamiento	55
16. Gráfica No.3: Recuento de huevos de nematodos para los 3 grupos antihelmínticos, a los 30 días postratamiento	56
17. Gráfica No.4: Recuento de huevos de nematodos para los 3 grupos antihelmínticos, a los 60 días postratamiento	57
18. Gráfica No.5: Comparación del grado de infestación de huevos de nematodos durante el día 5 y día 60	58
19. Gráfica No.6: Grado de infestación de huevos de nematodos dado en una finca de el Distrito Cayo, Belice, mayo-junio 2007	59
20. Gráfica No. 7: Comparación de ganancia de peso entre el inicio y final del estudio en una finca de Distrito Cayo, Belice	60

## I. INTRODUCCIÓN

Los últimos treinta años se han caracterizado por el desarrollo y aplicación en distintas áreas ecológicas del mundo, numerosas estrategias de control de endo y ectoparásitos que afectan la producción animal. La mayoría de ellas mostraron ser altamente eficaces, prácticas y económicas para el control de parásitos, pero incapaces de prevenir y/o controlar el constante desarrollo de resistencia a los antiparasitarios (antihelmínticos, acaricidas, insecticidas).

En las regiones tropicales como lo es en Belice, el problema parasitario se agudiza por la alta humedad y temperatura prevalecientes, que favorecen la proliferación de los parásitos durante la mayor parte del año. Por lo tanto, se propicia mayor contacto de los animales con los parásitos, siendo la principal causa de los bajos índices productivos y la alta mortalidad (3).

Por muchos años se han utilizado productos químicos para el control de los parásitos gastrointestinales en ovinos y, su uso no controlado, ha originado resistencia antihelmíntica, debido a que los compuestos químicos, son la única herramienta que los productores han utilizado para el combate de nematodos gastrointestinales en los pequeños rumiantes, por lo que, su uso ha traído como consecuencia una disminución de la eficacia y un avance significativo en el camino de la resistencia parasitaria (38,25).

El objetivo de esta investigación es el de evaluar la reducción de huevos de nematodos en ovinos de la raza Dorper y Blackbelly en una finca que colinda con la aldea de Georgeville, Belice, en los que se utilizarán distintos productos (ivermectina, levamisol y albendazol).

## **II. HIPÓTESIS**

Existe resistencia a helminticidas por los nematodos gastrointestinales que parasitan a las ovejas de una granja de el Distrito Cayo, Belice.

## **III. OBJETIVOS**

### **3.1 General**

Evaluar el grado de resistencia a tres helminticidas por los nematodos gastrointestinales que parasitan a las ovejas de una granja de el Distrito Cayo, Belice.

### **3.2 Específicos**

- Obtener información cuantitativa del grado de infestación parasitaria que padecen los ovinos.
- Determinar la resistencia de los nematodos gastrointestinales al desparasitante con base en los resultados de laboratorio.
- Determinar la carga parasitaria en el transcurso del período post-tratamiento.
- Determinar la eficiencia de los tratamientos en diferentes períodos.

## **IV. REVISIÓN DE LITERATURA**

Belice es un país ubicado en América Central, ribereño del Mar Caribe, que colinda al norte con México y al sur oeste con Guatemala. Separada de Honduras por 75 kilómetros de distancia en el punto más cercano entre las dos naciones. Belice era anteriormente conocida como Honduras Británica y el nombre coloquial procede de la Ciudad de Belice (37).

El clima local es tropical y normalmente muy cálido y húmedo. La temporada seca va del mes de febrero, al mes de mayo, y algunas veces durante el mes de agosto. La temporada lluviosa dura desde mayo hasta noviembre durante la cual fenómenos naturales como huracanes e inundaciones son comunes. Este clima es favorable para el desarrollo y crecimiento de los nematodos. La temperatura en Belice varía de 10°C a 35.6°C en la época seca, durante los meses de abril y mayo. La humedad siempre se mantiene alta (16).

### **4.1 SITUACIÓN DE LA OVINOCULTURA EN BELICE**

La población estimada para el año 2006 se encuentra alrededor de 7,700 cabezas de ovejas. La cantidad de productores pecuarios es de 180, cada productor maneja entre 10 a 500 cabezas. El creciente número de ovinos a nivel nacional se inicia en el año 2002 según los animales registrados por el Centro de Asociación Ganadera y Productores de Belice (6).

Históricamente los beliceños locales consumen la carne de oveja solamente durante ocasiones especiales como cumpleaños, casamientos y fiestas. Esto está

cambiando lentamente, en la actualidad hay mayor población beliceña que implementa la carne de borrego en su dieta diaria (6).

El consumo local se vió aumentado desde el año 2000 debido al incremento de las matanzas en el rastro como indicativo. La demanda parece verse también incrementada por el aumento de las visitas turísticas y por el número de inmigrantes asiáticos, árabes e indúes, que viven en Belice. El Ministerio de Agricultura y Pesquería ha iniciado esfuerzos para desarrollar y expandir este ramo de la industria ovejera. El consumo local de carne de borrego va en aumento, aunque muy lentamente. Para el año 2003 era de 535 animales al año, en el 2004 un total de 842 borregos por año. Aunque no son datos exagerados ha demostrado que el aumento y el gusto por su carne está tomando interés. Todo depende de la culturización y el aumento de la población al consumirlo localmente y el de promoverlo a nivel de turismo (6).

El objetivo de este documento es realizar una revisión sobre los conocimientos y experiencias actuales en cuanto a la problemática de resistencia a los antiparasitarios. Se intenta además, explorar las alternativas existentes para el manejo y control de la resistencia a los antiparasitarios para el más importante grupo de parásitos (helmintos) basado en el desarrollo y aplicación de sistemas integrados no dependientes de una sola herramienta de control (36).

El reto radica en encontrar estrategias de control que permitan una combinación del uso prudente y racional de los antiparasitarios disponibles, con la de estrategias no químicas (alternativas) de control, que aseguren mantener las poblaciones parasitarias por debajo de su umbral económico, que no produzcan residuos en carne y leche, y que tengan un mínimo impacto ambiental (36).



## **4.2 RAZAS DE OVEJAS EN BELICE**

### **4.2.1 Pelibuey**

Cercano a la raza West African, Red African, African or Africana breed de Columbia y Venezuela. También es descendiente de la West African Dwarf que fue encontrada luego en Cuba, áreas costeras de México y otras localidades del Caribe. Su color varía de beige a café, café oscuro, rojo, blanco, negro o la combinación de estos (3).

### **4.2.2 Barbados Blackbelly**

El borrego blackbelly o barbados es un ovino de pelo originalmente de áreas tropicales, desarrollado en la isla de barbados. Actualmente se encuentra diseminado por todo el caribe y partes de norte, centro y sur de América. Se considera que comerciantes holandeses introdujeron a barbados borregos de lana los cuales cruzaron con borregos africanos traídos a la isla con los esclavos, dando como resultado el ovino que actualmente se conoce como barbados, panza negra o blackbelly. Ha sido seleccionado por más de 300 años buscando prolificidad, ganancia de peso, carne magra así como resistencia a parásitos y enfermedades (3).

Este borrego se caracteriza por ser un animal muy rústico, prolífico, no estacional, con excelente habilidad materna y abundante producción de leche, condición última, que permiten a las hembras criar dos o tres corderos con facilidad, si cuentan con una adecuada alimentación (3).

### **4.2.3 Dorper**

Esta raza fue desarrollada en Sudáfrica en 1930, es resultante del cruzamiento de las razas Dorset Horn y Black Head Persian. La raza Dorper fue desarrollada para soportar los ambientes más severos, así como climas y temperaturas extremas en las condiciones áridas de Sudáfrica, logrando obtener un excelente animal. Las hembras

cuentan con un instinto maternal fuerte, con una larga vida productiva y facilidad de parto, las crías llegan a tener pesos excelentes al nacimiento y destete. Los animales alcanzan a la edad de 3.5 meses, pesos de 36 kilogramos a 45 kilogramos o más bajo condiciones de pastoreo únicamente. Además las hembras tienen un alto índice en reproducción y fertilidad. La carne es suave, magra y de un sabor que le ha dado actualmente los primeros lugares en calidad, rendimiento y sabor (3).

Los machos maduros alcanzan pesos de los 113 kilogramos a 136 kilogramos, mientras que las hembras oscilan entre los 90 kilogramos y 102 kilogramos. Tolerante a climas extremos de crudos inviernos o altas temperaturas en trópico húmedo o seco. El peso vivo de un cordero en crecimiento, a la edad de cuatro meses y con pastoreo a temprana edad, alcanza hasta 36 kilogramos. Se necesitan ocho meses para llegar a la etapa de maduración sexual, permitiendo así un total de tres partos cada dos años. La cabeza puede ser de color totalmente negra (el Dorper Negro) o totalmente blanca (El Dorper Blanco) (3, 6).

#### **4.2.4 Katahdin**

Proviene de razas que fueron originadas en el Caribe y las Islas Británicas, siendo su casa original el estado de Maine. Estas ovejas presentan varias características económicas deseables. Los estudios de resistencia a los parásitos internos efectuados en Arkansas, demostraron que las ovejas Katahdin poseen un mayor grado de tolerancia a los parásitos que las ovejas lanares con las cuales fueron comparadas. También la tolerancia al calor, demostró el mismo resultado. Otras de las características que se están estudiando en instituciones de investigación incluyen reproducción fuera de estación, factores de proliferación y fertilidad, calidad de los animales listos para el consumo, sabor de la carne y velocidad de crecimiento. Ellas poseen un alto potencial para una pubertad temprana, fertilidad y sobrevivencia de la cría. Los corderos crecen y maduran rápidamente hasta un peso aceptable para el mercado. Producen un animal con buen tejido muscular para el consumo, con poca grasa y de agradable sabor (3).

Las ovejas Katahdin no tienen lana por lo tanto no necesitan esquila. Son de tamaño mediano, criados en una variedad de sistemas de manejo por su utilidad y producción. En tiempo frío, desarrollan una capa de pelo de invierno muy gruesa, la cual la pierden durante las estaciones más cálidas. El peso de una oveja en pie, madura y en buenas condiciones fluctúa usualmente de 54 kilogramos a 72 kilogramos; un carnero maduro debería pesar de 82 kilogramos a 114 kilogramos. El peso promedio de mellizos recién nacidos es de alrededor de 3.5 kilogramos. Las ovejas y carneros exhiben una pubertad temprana y generalmente tiene una larga vida productiva. Las Ovejas maduras usualmente tienen mellizos y, ocasionalmente, producen trillizos o cuatrillizos (3).

Para el mercado americano convencional el peso apropiado para salir al consumidor es de 44 kilogramos a 52 kilogramos (3).

### **4.3 GENERALIDADES SOBRE LOS NEMATODOS**

La clase *Nematoda* es el grupo más numeroso de los parásitos de los animales domésticos y del hombre. Su cuerpo es cilíndrico, no segmentado con un tracto intestinal. Son de forma redonda en sección transversa y están cubiertos por una cutícula más o menos resistente a la digestión intestinal. Los nematodos parásitos de los animales domésticos se localizan en la mayoría de órganos, sin embargo, es en el tracto digestivo en donde se encuentran la mayoría de las especies; ya que es un medio rico en nutrientes, de donde utilizan material digerido o semidigerido. Los elementos nutritivos dependen de la localización del parásito y, ésta, guarda relación con su estado evolutivo. Los nematodos de localización intestinal se alimentan de contenido que puede ser gástrico, quimo, kilo, cecal y del intestino grueso. Otros se alimentan de mucosa gastroentérica o de las vías respiratorias como *Bunostomum*, *Syngamus* y *Dictyocaulus* (10).

El desarrollo evolutivo de los nematodos incluye un estado de huevo, cuatro estados larvarios y el de adulto. Entre cada estado larvario hay una muda o cambio de cutícula. Los ciclos evolutivos de los nematodos varía considerablemente; se pueden dividir en indirecto y directo o monoxeno con uno o más hospederos intermediarios. En los ciclos directos el desarrollo larvario ocurre en el suelo húmedo, en la pradera o el agua. En el ciclo indirecto el desarrollo de la fase infestante ocurre en el hospedero intermediario (10).

En los nematodos con ciclo directo, la infestación generalmente es por vía oral mediante la ingestión de huevos o larvas. En los de ciclo indirecto puede ser por vía oral, mediante ingestión del hospedero intermediario, o por picadura de artrópodos hematófagos que inoculan la fase infestante (10).

Géneros más importantes de acuerdo a su localización:

Abomaso: *Haemonchus, Ostertagia, Trichostrongylus.*

Intestino delgado: *Cooperia, Nematodirus, Trichostrongylus, Bunostomum.*

Intestino grueso: *Oesophagostomum, Chabertia, Trichuris.*

## **4.4 LOS NEMATODOS QUE PARASITAN CON MAYOR FRECUENCIA A LOS OVINOS SON:**

### **4.4.1 *Haemonchus contortus*:**

Conocido comúnmente como "Palo de barbero", debido al color rojo de su intestino con sangre, y al color blanco de los úteros enrollados en espiral. Se encuentran principalmente en el extremo pilórico del abomaso midiendo los machos de 10 mm a 20 mm de longitud y las hembras hasta 30 mm. Es hematófago, presenta una estructura bucal en forma de lanceta, con la que erosiona la mucosa del abomaso del huésped para quedar adherida a ella por 12 minutos aproximadamente

durante su alimentación. Cuando se desprende de la mucosa abomasal la hemorragia sigue por siete minutos. A causa de la Haemonchosis el borrego sufre de anemia, como consecuencia de ello, existen grandes pérdidas económicas, entre ellas se mencionan el retardo de crecimiento, muertes y mermas en la producción (10,34).

El ciclo de vida es directo, prefiere el calor y la humedad para ser pre-infectivo ya que sus larvas no son resistentes a la desecación ni al frío extremo. Un ovino intensamente infectado puede morir antes que los huevos de este parásito hayan pasado a las heces (22).

Whitlock (1957), señala que el nematodo requiere de temperaturas máximas promedio mensuales que se encuentren por encima de 17.8 grados centígrados y una precipitación pluvial promedio mensual superior a los 50 milímetros (1).

La hembra durante su ciclo vital puede poner hasta 10.000 huevos por día, los que son expulsados con las heces en su estado de morula. Las ovejas jóvenes no son capaces de responder inmunológicamente bien como los adultos y, deben alcanzar edades de cuatro a cinco meses antes de ser inmunizadas contra este parásito (22).

Es uno de los nematodos que desarrollan rápidamente resistencia a los antihelmínticos. Estudios realizados en México mencionan que a los tres años de haber ingresado el tiabendazol al mercado se presentaron los primeros informes de resistencia, y a los cuatro años se encontró el mismo resultado para la ivermectina (1).

La población susceptible de *Haemonchus contortus* posee dos subtipos de beta tubulina: una de alta afinidad (High Afinito beta –HAB-) y otra de baja afinidad (Low afinito beta –LAB-) (21).

#### **4.4.2 *Trichostrongylus axei* :**

Es de las especies más pequeñas entre los nematodos, conocido comúnmente como "Verme pequeño del estómago", transparentes y delgados, se localizan en la sección posterior del abomaso, y rara vez, en el intestino delgado, las infestaciones severas pueden causar anemia moderada, hiperemia, necrosis, diarrea profusa, anorexia, emaciación y una inflamación aguda del abomaso que puede producir la muerte. Es un verme que prospera en invierno con climas húmedos y fríos. Se relaciona la parasitosis por *Trychostrongylus sp.* al estado nutricional del animal, también se dice que las ovejas jóvenes están incapacitadas para desarrollar resistencia a la infección, pero esta habilidad aumenta conforme ellas crecen y se desarrollan completamente a las 36 semanas de edad (22).

#### **4.4.3 *Nematodirus spathiger* :**

Parásito del intestino delgado que se presenta tanto en zonas de praderas naturales secas como en las de mayores lluvias. Las hembras miden de 15 mm a 25 mm de longitud, y los machos de 10 mm a 15 mm. Sus huevos son grandes 200 micras x 100 micras comparados con las demás especies. La larva desarrolla hacia el estado infectivo dentro del huevo en, aproximadamente 10 días a 14 días, siendo resistente a la congelación y la sequedad, pudiendo permanecer en las heces depositadas en los pastos, durante más de un año. Las larvas del tercer estadio constituyen mayor problema en corderos y animales jóvenes, ya que éstas alcanzan ese estado con rapidez, y los huevos depositados en primavera pueden constituirse en fuente de infección para las ovejas al término de esa infección (22).

Estos helmintos tienen un ciclo evolutivo directo y, por lo tanto, no requieren de un huésped intermediario. El estado parasitario está representado por la presencia de estados inmaduros y formas adultas de los nematodos en el huésped, los cuales a través de la eliminación de los huevos constituyen la fase de contaminación de las praderas. El desarrollo de estos huevos en el medio ambiente (en condiciones de temperatura y humedad adecuadas) dan origen a diversas formas larvianas hasta

llegar al grado de larva infectante. Todo este período se conoce como el estado de vida libre. Finalmente, el huésped al consumir el forraje contaminado con estas larvas (fase de infección) permite la continuación del ciclo evolutivo, ya que ellas alcanzarán posteriormente el estado adulto del parásito (10, 34).

El conocimiento de este sencillo esquema de la biología de estos nematodos adquiere bastante importancia, pues en cada uno de los estados o fases, se pueden adoptar medidas que permitan la prevención de este parasitismo (34).

## **4.5 TIPOS DE PARASITISMO**

La frecuencia de las enfermedades parasitarias varía notablemente de un lugar a otro y depende de muchos factores, tales como, el microclima y el macroclima del medio, sombras de árboles, volumen y altura de los pastos, hábitos de pastoreo y manejo de potreros, estado inmunológico y nutritivo del hospedero, población del hospedero intermediario y número de huevos y larvas infectivas en el ambiente (21, 22).

### **4.5.1 Parasitismo subclínico**

Con este nombre se conoce a un grado de parasitismo que no es evidente al examen físico, ni visual del paciente, pero que sí interfiere en la producción eficiente del mismo. La carga parasitaria durante este período subclínico, es el resultado de infestaciones bajas producidas por ingestión de larvas que mantienen la población de parásitos adultos en equilibrio con el hospedero (25, 32).

La frecuencia de las enfermedades parasitarias varía notablemente de un lugar a otro, y depende de muchos factores tales como el micro y el macroclima del medio, sombras de árboles, volumen y altura de los pastos, hábitos de pastoreo y manejo de

potreros, estado inmunológico y nutritivo del hospedero y, población en el medio ambiente (33).

La importancia económica del parasitismo subclínico está en las pérdidas reportadas por disminución de la producción láctea y diferencias en ganancias de peso con relación a animales sanos (21,31).

#### **4.5.2 Parasitismo clínico**

Es aquel que cursa con toda la sintomatología apreciable a simple vista (enflaquecimiento, diarrea, pelaje opaco e hirsuto, etc.). En la parasitosis clínica por nematodos gastrointestinales engloban aquellas producidas por diversos nematodos como: parásitos del abomaso e intestinos delgado y grueso. Entre éstos se encuentran distintos parásitos pertenecientes a los géneros *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Ostertagia*, *Cooperia* y *Nematodirus* que tienen como características morfológicas comunes el ser de pequeño tamaño (entre los dos milímetros de los *Trichostrongylus spp* a los tres centímetros de los *Haemonchus spp*). Clínicamente se puede observar que el ganado ovino que sufre la invasión de las larvas, reacciona con manifestaciones como: presentar pérdida de apetito, diarrea, laxitud y las mucosas pálidas, quedando los animales afectados, retrasados y separándose del rebaño (21, 23).

#### **4.6 ANTIHELMÍNTICOS**

Durante años, una práctica recomendada para el control de las parasitosis ha sido la administración de un antihelmíntico. Dentro de sus variedades se clasifican en Nematocidas (contra gusanos redondos -nematodos-), Cesticidas (contra gusanos planos segmentados -cestodos-), Trematocidas (contra gusanos planos no segmentados -trematodos-), Protozoocidas (contra



organismos unicelulares), Ectoparasiticidas (para el control de ácaros, pulgas, piojos, moscas, etc.) y Endectocidas (contra nematodos y ectoparásitos) (32).

El éxito de un tratamiento antiparasitario depende de los siguientes factores:

- Tipo de parásito y patogenicidad.
- Especie animal y grado de infestación.
- Alimentación y estado de salud del animal.
- Tipo de explotación y personal con que se cuenta.
- Equipo existente en la explotación e incluso de las costumbres de la zona.
- Tipo de fármaco y presentación farmacéutica adecuada (35).

Características deseables de un antiparasitario para uso veterinario:

- Amplio margen terapéutico y disponibilidad de su antídoto para casos de sobredosis.
- Efecto potente y rápido.
- Efecto residual bien definido y de preferencia prolongado.
- Baja toxicidad.
- Razón costo-beneficio favorable.
- Amplio espectro.
- Baja incidencia y gravedad de problemas causados por los residuos en productos de origen animal.
- Fácil administración.
- Baja o nula generación de resistencia.
- Escaso o nulo efecto sobre el ecosistema (22,32,35).

La facilidad que tienen los helmintos para generar resistencia contra los fármacos a los que son expuestos se debe a los siguientes factores:

- Uso indiscriminado y continuo de los fármacos.
- Administración de dosis subterapéuticas y períodos de aplicación muy cortos.
- Falta de alternancia de fármacos, en especial cuando ésta se basa en nombres y no en grupos de fármacos.
- Condiciones zoonositarias inadecuadas.
- Inexistencia de un plan técnicamente elaborado para el control de las parasitosis (13).

La invasión de los tejidos por los helmintos produce una infección que da como resultado diversos procesos patológicos, así como también severas alteraciones estructurales y bioquímicas de la submucosa y tejidos profundos del tracto respiratorio y gastrointestinal. Son frecuentemente el resultado de esta invasión, las infecciones bacterianas secundarias (27).

#### **4.6.1 Ivermectina**

En las últimas décadas, el uso de ivermectina (IVM) se ha convertido en una de las alternativas de tratamiento de mayor eficacia y uso frecuente, por parte de los ganaderos, debido a que se trata de un antihelmíntico de amplio espectro y activo, frente a formas adultas e inmaduras de nemátodos que afectan a los animales de producción (8,15).

La IVM es una lactona macrocíclica que deriva de productos de fermentación de la dihidroavermectina, antihelmíntico que presenta una alta eficacia sobre endoparásitos y ectoparásitos de las diferentes especies animales. Su mecanismo de acción involucra tanto la potenciación de los efectos del ácido alfa-amino butírico (GABA), un neurotransmisor inhibitorio de las respuestas motoras de los parásitos, como la interacción con canales glutamato-cloruro independientes de GABA, incrementando la permeabilidad de la membrana celular de las neuronas del parásito

a los iones cloruro. De esta manera la ivermectina causa bloqueo neuromuscular, resultando en parálisis flácida y la eventual muerte del parásito (28).

Las propiedades físico-químicas de la IVM incluyen un alto peso molecular y una elevada lipofilicidad, las que le confieren características farmacocinéticas de un alto volumen de distribución, con una gran afinidad por la grasa corporal y prolongada persistencia de sus concentraciones en el organismo. La IVM se excreta principalmente por las heces. Sin embargo, en hembras en lactancia una fracción significativa del fármaco se excreta por la leche, en donde tiene una prolongada vida media (2, 28).

Debido a sus características farmacocinéticas y al hecho de que una fracción muy significativa del fármaco se elimina a través de la leche (5% de la dosis) su uso está prohibido en animales en lactancia, cuyo producto sea destinado a consumo humano y se recomienda que su utilización en gestantes se realice a lo menos con una anticipación de 28 días previos al parto (2).

Estudios demuestran que existe concentración de ivermectina en el plasma de corderos lactantes, cuyas madres recibieron tratamiento con IVM. Ha sido equivalente al cuatro por ciento de la dosis administrada por vía oral a las ovejas (28).

Diversos métodos analíticos han sido desarrollados para la detección y cuantificación de bajas concentraciones de IVM en diferentes matrices como plasma, tejidos y alimentos de consumo humano. La Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC), con extracción en fase sólida y formación de un derivado fluorescente por derivatización con N-metilimidazol y anhídrido trifluoracético, ha permitido reducir significativamente el límite de detección de este fármaco y el tiempo de preparación de las muestras (28).

El tiempo de retiro para las formas inyectables en ovejas es de 11 días a 14 días después de haberse administrado el producto (35) y en otras literaturas se dice que el producto ovino puede ser consumido hasta después de 42 días de retiro. (7)

#### **4.6.2 Benzimidazol**

El mecanismo de acción o Farmacodinamia es inhibir la polimerización de la tubulina y la enzima reductasa de fumarato, lo que produce deficiencia en la generación de energía (Adenin trifosfato –ATP-) y así, la muerte del parásito. Comenzó a comprenderse cuando se observó que la desintegración de las estructuras microtubulares era el principal efecto de mebendazole sobre las células intestinales de *Ascaris suum* (14,35).

De esta manera se confirmó que los compuestos BZD actúan ligándose selectivamente a la proteína beta tubulina de nematodos y cestodos, modificando el patrón de polimerización para la formación de los microtúbulos (21, 30).

Esto origina una pérdida de la homeostasis celular que, si persiste en el tiempo, puede resultar letal para el parásito. Los microtúbulos están formados por dos subunidades proteicas muy relacionadas, alfa tubulina y beta tubulina (36).

Los microtúbulos son estructuras intracelulares que poseen una amplia variedad de funciones celulares, entre ellas: movimiento de cromosomas durante la división celular, soporte estructural de la célula, motilidad, movimiento de partículas intracelulares como metabolitos energéticos, absorción de nutrientes, exocitosis y comunicación célula-célula (16, 36).

En consecuencia, se produce una acumulación de sustancias secretoras en el aparato de Golgi del parásito, disminuyendo la captación de glucosa y la depleción de los depósitos de glucógeno. Como muchas de las sustancias secretoras presentes en el aparato de Golgi son enzimas proteolíticas que se liberan intracelularmente, la

consecuencia final es la autólisis de la célula intestinal y, finalmente, la muerte del gusano (16).

El efecto farmacológico de los antihelmínticos BZD requiere mayor período de latencia, siendo más lento que aquellos que actúan sobre la coordinación neuromuscular del parásito e incluye déficit energético del parásito por disrupción de las células intestinales e inhibición de la producción de huevos (23).

Estas diferencias en el mecanismo de acción farmacológico determinan que la acción antihelmíntica *in vivo* de los BZD no sea inmediata. Se requieren concentraciones sostenidas en el tiempo para asegurar la eliminación de los parásitos de su sitio de localización, razón por la cual, es relevante el conocimiento de las propiedades farmacocinéticas de los mismos (18).

De acuerdo a Dobson y Le Jambre, la resistencia a BZD en *H. contortus* es autosómica (no ligado al sexo), recesivo/dominante incompleta y poligénica es posible que un único gen esté relacionado con resistencia, y que la variabilidad genética entre helmintos, origine la falsa apariencia de que varios genes están involucrados. Si la resistencia es poligénica, no todos los alelos que confieren resistencia necesitan ser idénticos en dos poblaciones resistentes (4, 5, 21, 31, 32).

#### **4.6.2.1 Albendazol**

Su nombre químico es [5-(propiltio)-1H-bensimidazol-2-i] ácido carbámico metil-éster. Es un Bensimidazol, insoluble en agua y soluble en el alcohol (35).

En ovinos, después de administrarlo por vía oral no se absorbe completamente, ya que es degradada parcialmente por el líquido ruminal, y no se detecta en el plasma debido al efecto de primer paso. Se sabe que sigue cuatro rutas metabólicas que son sulfoxidación, hidroxilación (con las cuales se forman metabolitos embriotóxicos y teratógenos), acetilación y reducción (21, 22).

La resistencia ocurre cuando los genes que codifican para beta tubulina sufren mutaciones, lo cual causa la pérdida del receptor de alta afinidad por BZD (17).

Esto se ve reflejado en una disminución en la unión específica de BZD a beta tubulina en cepas resistentes de *H. contortus* y *T. colubriformis*, medida por el número de receptores de unión de alta afinidad, aunque la afinidad de unión presenta la misma magnitud en huevos, larvas y adultos de *H. contortus* resistentes, comparado con los susceptibles y el contenido total de tubulina por miligramo de proteína de ambas cepas, resulta similar (17).

La resistencia a BZD es común en *H. contortus*, *T. colubriformis* y *Ostertagia circumcincta* (5).

Desde 1984 se ha mencionado que el albendazol es carcinógeno, pero hasta el momento no se tienen las evidencias necesarias para afirmarlo. Se le ha asociado con efectos teratógenos y embriotóxicos en ratas, conejos y ovinos. Con dosis de 200 mg a 300 mg/kg de peso vivo (p.v.) (30 veces la recomendada) causa muerte en ovinos. La dosis recomendada en ovejas es de cinco miligramos a diez miligramos por kilogramos de p.v. y se recomienda aplicarlo antes del empadre o después del primer tercio de la gestación. El tiempo de retiro recomendado es de 21 días para poder ser sacrificado. (35).

#### **4.6.3 Levamisol**

Es el isómero levógiro del tetramisol y tienen un margen de seguridad más amplio. Su nombre químico es (S)-2,3,5,6-tetrahidro-6-fenilimidazol[2,1-b] tiazol y su forma condensada se expresa de la siguiente manera C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>S de 204Da de peso molecular. Es muy soluble en metanol y prácticamente insoluble en éter y acetona, es muy soluble en agua. Es un polvo cristalino de color blanco o amarillo

muy pálido, inodoro o casi sin olor. La temperatura superior a 40 grados centígrados suele acidificarlo y entibiario si se encuentra en solución y puede formar precipitados. Esta disponible en dos sales: fosfatos y clorhidrato (esta ultima la mas usada) (35).

El levamisol (LVM) actúa rápido y selectivamente como agonista colinérgico sobre receptores nicotínicos sinápticos y extrasinápticos de los ganglios simpáticos y parasimpáticos de las membranas de las células musculares de los nematodos. Existe una población heterogénea de receptores colinérgicos nicotínicos. Cuando LVM se une a estos receptores nicotínicos se abren estos canales iónicos, aumenta la conductancia al sodio y se despolarizan las membranas de las células musculares, resultando en contracción muscular y parálisis espástica, interfiriendo en el metabolismo de los carbohidratos bloqueando irreversiblemente la enzima reductasa de fumarato y la oxidación de succinato en efecto el parásito es expulsado vivo. (23, 17).

Las cepas mutantes de *H. contortus* y *T. colubriformis* resistentes a LVM lo son también a las drogas relacionadas, morantel (MRT) y pirantel (PRT), que aunque químicamente diferentes, poseen un mismo mecanismo de acción que LVM sobre helmintos susceptibles (21, 30).

Las cepas de *H. contortus*, *C. elegans* y *O. dentatum* resistentes a LVM tienen menor número de receptores nicotínicos activos (23).

Los canales activos de los nematodos resistentes se encuentran modificados y permanecen menos tiempo abiertos, se produce una menor despolarización y consecuentemente menor contracción. (24, 31).

La resistencia a LVM está ampliamente distribuida y es un serio problema que limita el tratamiento de diferentes parásitos helmintos. La resistencia a LVM es

relativamente rara en *H. contortus*, pero común en *T. colubriformis* y *O. circumcincta* (4, 5).

La lenta diseminación de resistencia a LVM en *H. contortus* puede explicarse por el carácter autosómico completamente recesivo, y posiblemente determinado por más de un gen, no ligado ni influenciado por el sexo, con que la misma es heredada; mientras que un carácter recesivo monogénico ligado al sexo interviene en la herencia de resistencia en *T. colubriformis* (4, 5, 8).

El mecanismo que determina el sexo en estos nematodos es XX en hembras y XO en machos, lo que significa que un recesivo ligado al sexo es recesivo en hembras, pero efectivamente dominante en machos debido a que tienen sólo una copia del cromosoma X (4).

Se sabe además que el levamisol tiene efecto inmunoestimulante, se cree que restablece la función de las células inmunitarias (principalmente linfocitos T) y estimula la fagocitosis. Estos efectos son evidentes en animales inmunodeprimidos. El levamisol al aplicarse vía IM o SC, la biodisponibilidad del compuesto es tres veces mayor que cuando se administra por vía enteral (oral), sobre todo contra los helmintos a nivel de vías respiratorias, si es SC en 30 minutos está actuando y se detecta en plasma tres a cuatro horas después. Se elimina por orina, heces, leche y moco bronquial y es metabolizada menos del 6% en el hígado (35).

Los ovinos son la especie más sensible al fármaco, dosis de 25 mg/kg de p.v. es tóxica para el animal, presentando síntomas de depresión, hiperestesia y salivación. Puede causar dolor local por vía SC. Se debe inyectar vía intramuscular profunda en la dosis de cinco miligramos por kilogramos de peso vivo, en la práctica un mililitro de un producto a concentración de 12 % por cada 30 kg de peso vivo. En dosis bajas de un mililitro por 60 kg de peso. Dosis vía oral ocho miligramos por kilogramos en agua o bebida (35).



## **4.7 FACTORES QUE PREDISPONEN AL DESARROLLO DE RESISTENCIA A DROGAS ANTIHELMÍNTICAS**

### **4.7.1 Resistencia antihelmíntica:**

Se define como un estado de no susceptibilidad o susceptibilidad disminuida al efecto de una concentración determinada de un fármaco, que en condiciones normales causa inhibición del crecimiento o muerte celular.

La resistencia antihelmíntica está diseminada mundialmente, y es un serio problema principalmente en parásitos nematodos de ovinos, caprinos y equinos (11, 21).

La evolución de resistencia antihelmíntica está determinada por la extensión con que los individuos sobrevivientes al tratamiento antihelmíntico contribuyen con sus genes a las generaciones futuras, puesto que ningún tratamiento antiparasitario tiene una eficacia del 100 %. Por algún tipo de cambio genético en el organismo (bacterias, virus, parásitos) o población de células implicadas (neoplásicas) se hace posible evadir o resistir el efecto inducido por un determinado fármaco (29).

La resistencia puede clasificarse como:

#### **1. Intrínseca**

Un microorganismo o parásito que es naturalmente insensible al efecto de una droga es decir, intrínsecamente resistente. Este fenómeno puede deberse a la falta de receptor o a que la droga no puede entrar en la célula y así llegar a su sitio de acción. Por ejemplo, los trematodos y cestodes son intrínsecamente resistentes a la acción de los fármacos endectocidas (29).

## 2. Adquirida

La resistencia adquirida se da cuando poblaciones que son inicialmente susceptibles a la acción de un fármaco, dejan de serlo tras la ocurrencia de cambios o modificaciones genéticas heredables de generación en generación. La resistencia adquirida es percibida cuando una droga que es inicialmente efectiva para un fin terapéutico determinado deja de serlo (29).

Los mecanismos que operan estas modificaciones genéticas en resistencia adquirida son:

### a) **Mutación:**

Donde el ADN de una célula susceptible sufre una alteración que induce modificaciones en la producción o función normal de un componente celular, que es crucial para que la droga produzca su efecto farmacológico. La mutación va siempre acompañada de selección hacia la población mutante o resistente, entonces las generaciones próximas serán hijas de las resistentes. Las modificaciones genéticas que confieren resistencia se traducen en diferentes modificaciones bioquímico-moleculares que determinan la disminución del efecto de un fármaco en la célula u organismo resistente (29).

Estas alteraciones moleculares representan las bases farmacológicas por las cuales se genera el fenómeno de resistencia y, se pueden resumir tal como sigue:

- Cambios celulares estructurales y/o funcionales que modifican la captación (llegada) de una droga al sitio de acción o incrementan su metabolismo inactivación y/o flujo celular, afectando la capacidad de la droga para acumularse intracelularmente.
- Alteración de sistemas enzimáticos necesarios para que se produzca el efecto farmacológico de la droga.

- Alteración de los receptores celulares, por disminución en el número o en su afinidad, lo cual afecta la unión del fármaco con su sitio de acción y, por lo tanto, su efecto farmacológico.
- Variaciones en diferentes procesos celulares que compensan o contrarrestan el efecto inducido por un fármaco (29).

**b) Amplificación genética:**

Existe una multiplicación exagerada de ciertos genes que inducen a la célula a sintetizar cantidades elevadas de un producto celular normal, de relevancia, en la acción de una droga, lo que las convierte en resistentes a concentraciones de dicha droga, que es altamente efectiva bajo condiciones normales (29).

**c) Transferencia genética:**

Una célula o microorganismo susceptible adquiere de otro, material genético que induce resistencia hacia el efecto de una droga o grupo de drogas. Para que se realice la transferencia génica de resistencia lo hace por medio de tres mecanismos básicos:

1. transformación.
2. transducción.
3. y conjugación (29).

En transformación, pequeñas piezas de ADN conteniendo los genes para resistencia a drogas son captados del ambiente por una célula sensible a la droga e incorporada en su cromosoma.

En transducción, los genes de resistencia son transportados desde una célula bacteriana a la otra por bacteriófagos; este mecanismo de resistencia es de

importancia clínica, particularmente en bacterias Gram positivas como los estafilococos resistentes a la penicilina.

En conjugación, los genes de resistencia a drogas contenidos en un plásmido son pasados desde una célula a otra a través de una conexión directa formada en bacterias por un pili sexual; este es el principal mecanismo por el cual las enterobacterias, como *Shigella* y *Escherichia coli*, transfieren sus genes de resistencia (29).

Esta contribución está influenciada por la frecuencia y el tiempo de tratamiento, la eficacia de la droga, la fecundidad de los parásitos adultos, la tasa de larvas consumidas, la deposición de huevos, el manejo de las pasturas, y de los animales y el clima (4).

Por estas razones, se realizan tratamientos antihelmínticos supresivos frecuentes, los cuales, aumentan la presión de selección. Aunque el mayor problema está relacionado con la resistencia del género *Trichostrongyloideo* (ovinos y caprinos) a los compuestos BZD, existen ahora evidencias de la aparición de ciertos nematodos resistentes a la acción de levamisol, morantel, pirantel, closantel y fármacos endectocidas (12, 19, 25).

Se ha postulado que cuando la frecuencia de genes para resistencia es baja, si la misma es heredada como un carácter dominante y/o determinada por un único gen, responderá a la selección mucho más eficientemente y la resistencia se desarrollará más rápido que aquella que es heredada como un carácter dominante/recesivo incompleto (donde el heterocigota tiene mayor similitud a su progenitor susceptible) y/o determinada por dos ó más genes (4, 32).

Esto ocurre así, porque cuando la resistencia es poligénica, varios genes necesitan trabajar todos juntos para expresar el carácter, y hay más genotipos

conteniendo alelos S que no son completamente removidos por el tratamiento antihelmíntico y pueden contribuir con aquellos alelos S en futuras generaciones. Por lo tanto, es de esperarse que la resistencia a lactonas macrocíclicas en *H. contortus* se desarrolle más rápido que la resistencia a BZD bajo las mismas condiciones (4).

En general, la selección para resistencia ocurre con aquellos fármacos que alcanzan concentraciones que matan la mayoría de los homocigotas susceptibles y algunos heterocigotas, pero permiten que sobrevivan los homocigotas resistentes (4, 33).

La subdosificación de antiparasitarios (por debajo de sus niveles de eficacia) dada entre otras causas por el uso de preparaciones farmacéuticas de baja calidad, inadecuado cálculo de peso y/o dosis, y falta de identificación de factores que pueden modificar la absorción de un fármaco, favorecen la selección de heterocigotas y el aumento progresivo de tipos de resistencia poligénicos. Lo ideal sería que dentro de la población parasitaria prevalezcan las homocigotas susceptibles y los heterocigotas, lo cual ayudaría a diluir los genes para resistencia, retardando el desarrollo de resistencia (4).

Conservar la susceptibilidad antihelmíntica en algunas poblaciones parasitarias es de fundamental importancia. Se deben admitir algunas pérdidas de producción debidas a parásitos para lograr el mantenimiento de dicha susceptibilidad. Una opción práctica sugerida es no tratar una parte de los animales, o sea, permitir el escape de susceptibles al tratamiento antihelmíntico. Cuando el 20% de los animales no son tratados, se retarda la evolución de resistencia y hay un adicional ahorro en costos de antihelmíntico (1).

La menor frecuencia de tratamientos antihelmínticos y la protección que ofrece la cubierta de la heces a los estadios de vida libre (huevos y larvas "en refugio"), no siendo afectados directamente por el antiparasitario, parecen haber actuado

facilitando una menor presión de selección y un desarrollo mucho más lento de la resistencia en nematodos bovinos, en comparación con ovinos y caprinos. Cuanto mayor sea la proporción de la población que está "en refugio", más lenta será la selección para resistencia en bovinos (31).

Pero los pellets fecales de los pequeños rumiantes se disecan y desintegran más rápido que las heces de los bovinos, por lo que la protección es mucho menor y la presión mucho mayor (21).

Los programas se han basado a lo largo de los años sobre la estrategia de tratar a los animales cuando la mayoría, sino todas, las poblaciones parasitarias estaban en el huésped, no sobre la pastura. Esta estrategia ejerce una severa presión de selección para resistencia (11, 30).

La recomendación sería entonces, aplicar el tratamiento antihelmíntico cuando la mayoría de la población parasitaria estuviese en la pastura. Sin embargo, de esta manera se estaría creando una oportunidad para la reinfección rápida que llevaría a la necesidad de repetir el tratamiento. Si el tratamiento se efectúa cuando la mayoría de la población parasitaria está en el animal, la presión de selección para resistencia es mayor (30).

Una de las formas más frecuentes de ampliar la actividad de los antihelmínticos ha sido la combinación de fármacos. La alternancia en la utilización de antihelmínticos de diferente familia química, o el cambio anual de antihelmínticos, retrasa el desarrollo de resistencias; sin embargo, en la práctica los ganaderos utilizan un antihelmíntico hasta que deja de ser eficaz y cuando cambian no respetan esos plazos. A pesar de los importantes avances alcanzados en la caracterización molecular y genética poblacional de la resistencia de parásitos a la acción de drogas antihelmínticas, existen aún muchas dificultades para proponer soluciones concretas

tendientes a frenar el desarrollo del fenómeno de resistencia en condiciones prácticas (35).

## V. MATERIALES Y MÉTODOS

El trabajo se realizó en una finca de diez acres ubicada en el país de Belice, situada en la milla 63 del Western Highway de el Distrito Cayo. Posee una topografía plana con una longitud de 15 grados 53 minutos 47.237 segundos de latitud Norte y 89 grados 13 minutos 39.306 segundos de longitud Oeste. El manejo aplicado para el destete es de 42 días, desde entonces mantienen un sistema semi-estabulado hasta la edad de cinco meses, para luego salir e iniciar el sistema de rotación de pastoreo, que es cuando mayor grado de infestaciones se producen. Las madres gestantes son estabuladas por casilla individual hasta su parición; por lo general, el borrego es atendido por la madre, en caso contrario es atendido por el cuidador. Los grupos son agrupados por categorías: machos adultos, hembras adultas, destetes de hembras, hembras próximas a parir y machos destetados sin castración.

### **Material de Laboratorio**

1. Microscopio
2. Cámara de McMaster
3. Mortero
4. Gotero
5. Pistilo
6. Solución sobresaturada de sal
7. Colador corriente
8. Beacker de 50ml
9. Tubos de ensayo
10. Pipeta
11. Gradillas



## **Material de Campo**

1. Bolsas de polietileno para recolección de heces fecales
2. Maskin tape
3. Marcador para identificar las muestras
4. Hielera
5. Pistola dosificadora oral
6. Jeringas 3 ml y 5 ml
7. Agujas No. 16 de media pulgada.
8. Corral, manga y tramos para manejo de los animales
9. Productos antihelmínticos (Ivermectina, levamisol y albendazol)
10. Botas de hule
11. Overol
12. Aretes para identificar a los animales
13. Crayón para marcar
14. Calculadora

### **5.1 METODOLOGÍA DE CAMPO**

Para la realización del presente trabajo se tomaron muestras de heces fecales a 28 ovejas con el objeto de determinar la carga parasitaria de huevos de nematodos en los animales, de las cuales se seleccionaron las ovejas positivas a la prueba. El experimento se efectuó con borregos de raza Dorper y Blackbelly que van de las edades de cinco meses a 12 meses. Se dividieron en cuatro grupos de siete individuos entre hembras y machos. El estudio consistió de 28 animales y se procesaron un total de 140 muestras para los meses de estudio.

Se les administraron los antihelmínticos de forma intramuscular o vía oral dependiendo del instructivo del medicamento. Las dosificaciones se hicieron de forma individual y de acuerdo al peso vivo de cada individuo.

Los antihelmínticos estudiados fueron: Albendazole, Ivermectina y Levamisol.

Grupo A: se administró Albendazole

Grupo B: se administró Levamisol

Grupo C: se administró Ivermectina

Grupo D: grupo testigo.

El día cero fue el chequeo previo a la clasificación de los grupos según el grado de infestación de los borregos. El primer día del ensayo se administró el antihelmíntico a cada animal de acuerdo al peso vivo. A los cinco días después de la aplicación de los antihelmínticos, se realizó nuevamente la recolección de muestras fecales para el laboratorio, el mismo proceso de recolección y análisis copro-parasitológico se realizaron en los días 15, 30 y 60, esto con el propósito de estudiar y analizar el comportamiento de cada uno de los antihelmínticos en estudio.

El método de laboratorio que se utilizó para detectar la presencia de huevos de parásitos en las heces, es el de McMaster modificado con solución sobresaturada de sal, de manera así obtuvimos datos cuantitativos para el estudio e interpretación.

### **5.1.1 Selección de Grupos experimentales:**

Los animales fueron seleccionados de acuerdo a: edad y grado de infestación parasitaria, tratando así de tener grupos uniformes para cada categoría.

Una vez efectuada la confirmación inicial de recuento de huevos por gramo de heces, se seleccionaron las ovejas que presentaron huevos de parásitos en las heces.

Además se estudió en el establecimiento, los antiparasitarios que preferentemente eran de uso corriente y, que potencialmente, por el tiempo de uso, puedan haber originado cepas resistentes. En este caso para conocer el entorno y su manejo, se elaboró un cuestionario para la granja, evaluando así el tipo de manejo, desparasitante que utilizan, frecuencia de administración de los antihelmínticos,

realizan o no la prueba de laboratorio para determinar presencia de huevos de nematodos, de manera que se pueda obtener más datos cualitativos y cuantitativos de referencia.

En todos los casos, los antiparasitarios que se evaluaron fueron de marca reconocida, y fueron administrados a las dosis recomendadas en el prospecto en uso.

Para la administración de los antiparasitarios se utilizaron jeringas descartables que permitieron la dosificación con mayor exactitud que las pistolas dosificadoras.

### **5.1.2 Identificación de los animales:**

Se marcaron con crayón a todos los ovinos que participaron en la prueba, en modo tal, que pudieron reconocerse a que grupo de tratamiento correspondían cada uno.

## **5.2 METODOLOGÍA DE LABORATORIO**

En todos los casos se utilizó la técnica de McMaster (Modificación de Robert O'Sullivan teniendo en cuenta que un huevo contado en la cámara, representa de 10 a 50 huevos por gramo de heces (hpg) de acuerdo a la dilución que se empleó).

Para implementar el test se tomó en cuenta que se cumpliera los siguientes puntos:

Se trabajaron con grupos entre las edades de cinco meses a 12 meses. No existió dificultad alguna en que animales de ambos sexos participaran, siempre que los grupos resultaran homogéneos entre sí en cuanto a su conformación, además ya presentaban por lo menos dos meses sin desparasitaciones previas.

### **5.2.1 Recuento de huevos previo al comienzo del ensayo:**

Se enviaron al laboratorio, un total de 28 muestras individuales de materia fecal; aproximadamente de diez gramos a 15 gramos por muestra, el cual, al estudio microscópico y con la aplicación de la técnica de McMaster resultaron con presencia de huevos de nematodos gastrointestinales.

## **5.3 METODOLOGÍA ESTADÍSTICA**

### **5.3.1 Evaluación de la infestación parasitaria:**

Para evaluar los datos de acuerdo a cada especie parasitada, se compararon los resultados de cada grupo utilizando FERCT (TRCH), en cada grupo y en los días 0, 5, 15, 30 y 60. Aunque el FECRT no es capaz de detectar bajos niveles de resistencia, su utilización conjunta con un copro-cultivo pre y post-tratamiento permite una adecuada valoración de la resistencia, siendo una de las técnicas más adecuadas para emplear en estudios de campo.

La Reducción del número de huevos en las heces (Fecal Egg Count Reduction Test: FECRT o TRCH : test de reducción de huevos).

El FECRT valora la eficacia de un antihelmíntico mediante la comparación del recuento de huevos fecales de un grupo de animales antes y después del tratamiento.

Fórmula:

$$\text{FECR (\%)} = (\text{hpg}_{\text{at}} - \text{hpg}_{\text{DT}}) \times 100 / \text{hpg}_{\text{at}}$$

FECR: reducción de oviposición

at: antes del tratamiento

hpg: huevos por gramo de materia fecal

dt: después del tratamiento (días 5, 15, 30 y 60 post tratamiento)

El método permitió evaluar varios antihelmínticos a un mismo tiempo, permitiendo conocer el estado actual de la resistencia a los antiparasitarios en el establecimiento en estudio, a la vez que proveyó información para dar una respuesta al problema (13).

### **5.3.2 Evaluación de la resistencia parasitaria:**

Para evaluar la resistencia parasitaria se utilizó en todo caso el programa RESO, otra prueba de reducción de huevos en heces, que determinó el grado de resistencia antihelmíntica en los nematodos.

Los datos de hpg obtenidos los días 5, 15, 30 y 60, se procesaron empleando el programa RESO (desarrollado por la División de Salud Animal de CSIRO) (13).

Para que los resultados se consideraran indicativo de resistencia, se debía cumplir con dos condiciones:

- Que la reducción en la media aritmética de hpg en el grupo tratado sea menor de 95% en comparación con el grupo control.
- Que el límite inferior del intervalo del 95% de confianza para el porcentaje de reducción, sea menor de 90%.

El análisis estadístico indica que si el verdadero porcentaje de reducción estimado es 95%, la probabilidad de declarar resistencia ligera empleando solo el primero de los dos criterios es 50-50.

Por ejemplo, empleando sólo el primer criterio, si el verdadero porcentaje de reducción es de 95%, la mitad de las veces la estimación puede llegar a ser un poco mayor por lo que se llegará a diagnosticar susceptibilidad de la cepa al antiparasitario y la otra mitad de las veces la estimación será un poco menor por lo que se declarará resistencia.

Sin embargo, si se toma en consideración ambos criterios, el diagnóstico de resistencia, se efectúa con seguridad.

El análisis de los datos experimentales en pruebas llevadas a cabo en Australia, indicó que si ambos criterios se tienen en cuenta, se debe declarar resistencia presente. Si se cumple sólo uno de los dos criterios, entonces debe sospecharse resistencia (13).

### **5.3.3 Evaluación de la eficacia de los antihelmínticos:**

Para comparar la eficiencia de cada tratamiento se compararon los resultados de los huevos encontrados en las heces de los animales utilizando la prueba de Kruskal Wallis.

## FINANCIAMIENTO

**Apoyo de Instituciones**

- Transporte, servicio apoyado por vehículos de del departamento de Salud Animal Belize Agrigultural Health Authority (BAHA).
- Laboratorio, espacio de trabajo prestado por el Departamento de Salud Animal.
- Medicamentos, donación por Reimers Food de Spanish Lookout distrito Cayo Belice.

**PRESUPUESTO DE MATERIAL**

<b>Insumos</b>	<b>Valor en Quetzales</b>
200 bolsas de polietileno para recolección de heces fecales	30.00
1 rollo de maskin tape	15.00
1 marcador para identificar las muestras	15.00
50 Jeringas de 3 ml	20.00
50 Jeringas de 5 ml	20.00
1 caja de guantes de látex pequeño	75.00
1 Tablero	45.00
100 agujas No. 16 de media pulgada de largo	40.00
10 libras de sal	50.00
Hielo	30.00
1 Crayón para marcar	35.00
Calculadora	20.00
100 hojas de papel bond tamaño carta	35.00
3 Lápiz 3B	5.00
3 cartuchos de tinta para impresora	100.00

Los costos de la investigación corrieron a cargo de la investigadora.

## VI. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La investigación requirió dos meses de trabajo de campo en la cual se procesaron muestras de heces en el laboratorio los días 0, 5, 15, 30 y 60. Se administraron los antihelmínticos 2 días después del día cero (lo que permitió determinar la carga parasitaria).

Los resultados obtenidos en el presente estudio se detallan a continuación:

Se determinó el grado de infestación al día cero, habiéndose encontrado la siguiente carga parasitaria: *Haemonchus sp.* 82 %, *Trichostrongylus sp.* 36% y *Ostertagia sp.* 14%. Para el día cinco, posterior a la administración de nematicidas, fue la siguiente: *Haemonchus sp.* 35% y *Trichostrongylus sp.* 3.6%. En el día 15, fue la siguiente: *Haemonchus sp.* 43% y *Trichostrongylus sp.* 7%. Para el día 30: *Haemonchus sp.* 28% y *Trichostrongylus sp.* 7%, y en el día 60, la siguiente: *Haemonchus sp.* 32%, *Trichostrongylus sp.* 22% y *Ostertagia sp.* 46%.

La especie que mayor predominó en la carga parasitaria de las ovejas fue *Haemonchus sp.* con un 82% y la menor carga la tiene *Ostertagia sp.* con un 14%. Se observa un descenso del porcentaje de carga parasitaria por *Haemonchus sp.* en el día 30, empero, la parasitosis por *Haemonchus sp.* sigue presente en el transcurso de todo el estudio. En conclusión, la carga parasitaria durante los muestreos fecales realizados en los días 0, 5, 15, 30 y 60, nos indica que sí existe reducción de la presencia de huevos de nematodos, pero a lo largo del estudio se mantuvo constante la presencia de parásitos gastrointestinales.

Para determinar la resistencia antihelmíntica en este estudio nos basamos en el programa "RESO" de la CSIRO y se detallan de la siguiente manera:

Los resultados obtenidos en el porcentaje de reducción de huevos (% RCH o o TRCH o FECRT) en el día cinco (Tabla 3), fue la siguiente: para el grupo albendazol



fue del 90.9%, para el grupo levamisol el 88.2% y para el grupo ivermectina del 95.2%. Por lo tanto concluimos que el grupo que presentó mayor reducción de huevos de nematodos fue la ivermectina.

En el día 15 (Tabla 4), fue la siguiente: para el grupo albendazol el porcentaje de reducción fue del 95.7%, para grupo levamisol es del 99.5% y grupo ivermectina es del 96.8%. Por lo tanto, al día 15 concluimos, que el grupo que presentó mayor reducción de huevos de nematodos, fue el levamisol.

En el día 30 (Tabla 5), los resultados fueron los siguientes: para el grupo albendazol 89.2%, para el grupo levamisol del 100% y para el grupo ivermectina el 96.2%. Por lo tanto, al día 30 concluimos, que el grupo que presentó mayor reducción de huevos siguió siendo el levamisol.

En el día 60 (tabla 6), fue la siguiente: para el grupo albendazol no presentó reducción de huevos, para el grupo levamisol del 66% y para la ivermectina del 59.7%. Por lo tanto al día 60, el producto antihelmíntico que presentó mayor reducción de huevos de nematodos fue el levamisol.

En resumen, el desparasitante que presentó mejor acción para el día cinco, fue ivermectina, y a partir del día 15 el levamisol mantuvo su efecto antihelmíntico a lo largo del estudio hasta el día 60; para el último día del estudio de la presencia de huevos, éste aumentó considerablemente para los grupos albendazol e ivermectina.

Los resultados obtenidos en el límite inferior del intervalo de confianza para el día cinco (Tabla 3), fue la siguiente: para el grupo albendazol 53%, para el grupo levamisol 16% y grupo ivermectina 95.2%. Para el día 15 (Tabla 4) los porcentajes de límite inferior del intervalo de confianza fueron los siguientes: para el grupo albendazol 70%, para el grupo levamisol del 95% y para el grupo ivermectina del 87%. En el día 30 (Tabla 5) los porcentajes fueron los siguientes: para el grupo albendazol del 6%, para el grupo levamisol del 100% y para el grupo ivermectina del 73%. En el día 60 (Tabla 6), fue la siguiente: para el grupo albendazol y levamisol el cero por ciento, y para el grupo ivermectina el 4%.

Dados estos resultados, para diagnosticar la resistencia antihelmíntica, se deben cumplir estos dos parámetros: el porcentaje RCH debe ser menor al 95% y el límite inferior del intervalo de confianza menor del 90%.

Por lo cual concluimos que para el día cinco (Tabla 3) los grupos albendazol y levamisol presentan resistencia, y para el grupo ivermectina una resistencia ligera. En el día 15 (Tabla 4), el grupo levamisol es susceptible, y para los grupos albendazol e ivermectina presentan resistencia ligera. En el día 30 (Tabla 5), el grupo levamisol sigue siendo susceptible al desparasitante, para ivermectina una resistencia ligera y para el grupo albendazol marcada presencia de resistencia. En el día 60 (Tabla 6), los tres grupos antihelmínticos presentaron resistencia.

En conclusión, los parásitos encontrados en el grupo tratados con levamisol, presentan una mayor susceptibilidad antihelmíntica durante el transcurso del período de estudio.

Como es posible observar, a pesar de que en un momento determinado la ivermectina, redujo la presencia de huevos, indica que eliminó a las hembras adultas que en ese momento se encontraban ovipositando, pero no las hembras inmaduras, ya resistentes al producto, quienes continuaron su oviposición posteriormente, ya que el producto no fue capaz de eliminarlas.

En el caso del albendazol, la reducción del número de huevos fue mayor que para el caso de la ivermectina, pero sólo el hecho de que siguió habiendo presencia de huevos, indica que existe ya una mediana resistencia al producto.

En el caso del levamisol, a pesar de que fue posible encontrar algunos huevos en algunos días a través del estudio, esto es indicativo que unas pocas hembras fueron resistentes pero cuando completaron su período normal de ovipostura, murieron por un proceso normal lo que permitió la ausencia total de huevos al día 30 del estudio.

El factor de resistencia a nematocidas es un proceso que lleva mucho tiempo, porque las cepas de los parásitos deben de sufrir muchas mutaciones, hasta que alcanzan los alelos ideales de resistencia. Para el presente estudio, podemos afirmar, que los alelos de resistencia contra nematocidas en las ovejas de una granja de Belice, se encuentran en mayor desarrollo, basados en la capacidad de reducción de

el número de huevos, para la ivermectina, luego para el albendazol y con nivel más bajo, el levamisol.

Los resultados obtenidos por la prueba de Kruskal Wallis para los tres grupos tratados, arrojan los siguientes resultados: para el día 5 post tratamiento, los grupos se comportan de igual forma, para el día 15, 30 y 60 se afirma que sí existe diferencia estadística en al menos uno de los tratamientos aplicados a las ovejas. En consecuencia, concluimos que el desempeño de los productos antihelmínticos difieren uno del otro, según su duración de acción, principio activo, farmacocinética, medio ambiente y respuesta del organismo de la oveja.

## **VII. CONCLUSIONES**

1. Todas las ovejas a las que se les aplicaron los desparasitantes realizaron su acción nematocida, disminuyendo la carga parasitaria en cierto grado y en algún momento durante el estudio.
2. La resistencia antihelmíntica en las ovejas de una granja de Belice, por los nematodos gastrointestinales es una realidad, pues las estaciones climáticas y de manejo de pastoreo las favorecen; además, los alelos de resistencia contra nematocidas se encuentran en mayor desarrollo, basados en la incapacidad de reducción del número de huevos, para la ivermectina, luego para el albendazol y con nivel más bajo, el levamisol.
3. Los antihelmínticos presentaron un déficit de efectividad en su acción adulticida y larvicida, porque las hembras que siguieron ovipositando poseen alelos de resistencia, en grado alto, medio y bajo, lo que redujo las expectativas sobre un buen accionar de los productos sujetos de la investigación.

## **VIII. RECOMENDACIONES**

1. Para tener un mejor control parasitológico es preciso realizar la prueba fecal a las ovejas previo a la aplicación de un producto antihelmíntico, lo que permitirá conocer y detectar focos de susceptibilidad y de resistencia entre los individuos de una misma población.
2. También es recomendable realizar en nuevos estudios, a nivel de necropsia o rastro, el conteo de larvas de nematodos presentes en el tracto gastrointestinal ya que proporcionaría otra fuente de información para la investigación.
3. Es necesario establecer todas las acciones necesarias para continuar con la detección de resistencia a nematicidas, especialmente en aquellas regiones con alta frecuencia de desparasitación y en donde se han introducido animales con cepas presumiblemente resistentes.

## **IX. RESUMEN**

Para el estudio se seleccionaron ovejas de la raza dorper mestizos con blackbelly y puros. Gran parte del grupo selecto provienen de México con una desparasitación de dos meses atrás. Para hacer que el lote fuera más uniforme se dividió en cuatro grupos de siete animales cada uno, comprendido entre las edades de cinco a catorce meses para un total de 28 ovejas. Se identificaron por sus aretes numerados que permitía su registro en la explotación. Tres antihelmínticos se dosificaron para tres grupos de ovejas, en base al peso que presentaba cada animal.

Para determinar la presencia de carga parasitaria de huevos de nematodos gastrointestinales, se utilizó la técnica de McMaster, y se encontró que a lo largo del estudio se presentó casi siempre cierta carga de huevos de nematodos en los animales.

Para confirmar la presencia de resistencia de los nematodos gastrointestinales a los productos antihelmínticos se utilizó el programa RESO (desarrollado por la División de Salud Animal de CSIRO), la cual nos afirma que la resistencia antihelmíntica en las ovejas de una granja de Belice, por los nematodos gastrointestinales es una realidad, la cual concluimos que los alelos de resistencia contra nematocidas se encuentran en mayor desarrollo, para la ivermectina, luego para el albendazol una resistencia ligera y con nivel más bajo, el levamisol.

Se discutió la eficiencia de los antihelmínticos, basados en el comportamiento de la reducción de la carga parasitaria por nematodos gastrointestinales durante el estudio, la cual evidenció un déficit de su acción desparasitante en algún momento, sin poder eliminar al 100% de hembras inmaduras y adultas de nematodos.

## X. BIBLIOGRAFÍA

1. Álvarez, J; Figueroa, J; Méndez, R; Berruecos, J. 2000. Detección de resistencia en *Haemonchus contortus* al sulfóxido de albendazol inyectado mediante la prueba de campo de reducción de huevos en ganado ovino. En línea. Consultado 17 mayo 2007. disponible en <http://www.medigraphic.com/pdfs/vetmex/vm-2000/vm004f.pdf>
2. Alvinerie, M; Sutra, J.F; Galtier, P; Toutain, PL. 1994. Microdose d'ivermectine chez la vache laitière: concentrations plasmatiques et residus dan le lait. *Revue Med Vet* 169, 259-261
3. AMCO (Asociación Mexicana de Criadores de Ovinos, MX). 2007. (en línea). Consultado 17 mayo 2007. Disponible en [http://www.asmexcriadoresdeovinos.org/razas\\_ovinas/](http://www.asmexcriadoresdeovinos.org/razas_ovinas/)
4. Barnes, EH; Dobson, RJ; Barger, IA. 1995. Worm control and anthelmintic resistance: adventures with a model. *Parasitol.* 11: 56-63.
5. Barnes, E; Dobson, R; Stein, P; Le Jambre, L; Lenane, I. 2001. Selection of different genotype larvae and adult worms for anthelmintic resistance by persistent and short acting avermectin/milbemycins. *Int. J. Parasitol.* 341 (7):720-7.
6. BLPA (Belize Livestock Production Association, BE). Consultado 11 mayo 2007. Revista Mensual. Sr. Harold Parham
7. BAYER. Consultado 17 mayo 2007. Disponible en línea <http://www.bayerandina.com/bayerand.nsf/Documentos/baymecprolong?OpenDocument>
8. Campbell, WC; Benz, GW. 1984. Ivermectin: a review of efficacy and safety. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 7: 1-16.
9. Chandrawathani. 1999. Anthelmintic resistance in sheep and goat farms on Peninsular Malaysia (en ingles). 82(4): 305-310.

10. Cordero del Campillo, M; Rojo Vásquez, FA; Martínez Fernández, AR, Sánchez Acedo; MC; Hernández Rodríguez, S; Navarrete LópezCozar,I; Díez Baños, P; Quiroz Romero, H; Carvalho Varela, M. 1999. Parasitología Veterinaria. Enfermedades Parasitarias. España. 156-182 p.
11. Craig, T. 1993. Anthelmintic resistance. *Vet. Parasitol.* 46: 121-131.
12. Eddi, C; Caracostantogolo, J; Peña, M; Schapiro, J; Marangunich, L; Waller, PJ; Hansen, JW. 1996. The prevalence of anthelmintic resistance in nematode parasites of sheep in Southern Latin America: Argentina. *Vet. Parasitol.* 62: 189-197.
13. FAO (Food and Agriculture Organization, IT) Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. Red de helmintología para America latina y el Caribe. En línea. Consultado 17 mayo de 2007. Disponible en <http://cni.inta.gov.ar/helminto/>
14. Friedman, P; Platzer, E. 1980. Interaction of anthelmintic benzimidazoles with *Ascaris suum* embryonic tubulin. *Biochimica et Biophysica Acta.* 630: 271-278.
15. Gill, J; Kerr, C; Shoop, W; Lacey, E. 1998. Evidence of multiple mechanisms of avermectin resistance in *Haemonchus contortus* -comparison of selection protocols. *Int. J. Parasitol.* 28: 783-789.
16. Government of Belize. 2007. Geografía de Belize. (en línea). Consultado 17 mayo 2007. Disponible en <http://www.governmentofbelize.gov.bz>
17. Lacey, E., 1988, The role of the cytoskeletal protein tubulin in the mode of action and mechanism of drug resistance to benzimidazole. *Int. J. Parasitol.*, 18: 885-936
18. Lanusse, CE; Prichard, RK. 1993. Relationship between pharmacological properties and clinical efficacy of ruminant anthelmintics. *Vet. Parasitol.* 49: 123-158.
19. Leathwick, D; Moen, I; Miller, C; Sutherland, I. 2000. Ivermectin resistant *Ostertagia circumcincta* from sheep in the lower North Island and their susceptibility to other macrocyclic lactone anthelmintics. *New Zealand Vet. J.* 48: 151-4.
20. Lewis, S.; Lee, M.G.; Cowan, N.J. 1985, Five mouse tubulin isotopes and their regulated expression during development. *J. Cell. Biol.*, 101: 852-861.



21. Lubega, GW; Klein, RD; Geary, TG; Prichard, RK. 1994. Haemonchus contortus: the role of two b tubulin gene subfamilies in the resistance to benzimidazole anthelmintics. *Biochem. Pharmacol.* 47: 1705-15.
22. Manual Merck de Veterinaria. 2000. Mèxico, Océano/Centrum. p. 1360-1363.
23. Martin, RJ. 1997. Modes of action of anthelmintic drugs. *Vet. J.* 154: 11-34.
24. Moreno-Guzmán, MJ; Coles, GC; Jiménez-González, A; Criado-fornelio, A; Ros-Moreno, RM.; Rodríguez-Caabeiro, F. 1998. Levamisole binding sites in Haemonchus contortus. *Int. J. Parasitol.* 28: 413-418.
25. Nari, A; Franchi, M; Rizzo, E; Marmol, E; Mautone, G. 2000. Evaluación de un programa de control de nematodos gastrointestinales en ovinos. Medidas para dilatar la aparición de resistencia antihelmíntica. Serie FPTA-INIA. 1:5-20.
26. Nari, A; Salles, J; Castell, D; Hansen, J. 1998. Control of gastro-intestinal nematodes in farming systems of a Uruguay. Proceeding of a workshop organized by FAO and the Danish Centre for Experimental Parasitology. Ipoh. 89-94.
27. Neil V, A. 1980. Veterinary Gastroenterology. Concepts of Gastrointestinal Parasitism and strategies for designing corrective-control programs. (4):263-275.
28. Pérez, L; Palma, C; Villegas, R; Vega, R; Pérez, R. 2006. Metodología analítica y detección de residuos de ivermectina en muestras de leche de rebaños de la provincia de Ñuble, Chile. (en línea). Consultado 17 mayo 2007. Disponible en <http://www.scielo.cl/scielo.php>
29. Pratt, W. 1990. Drug resistance and Principles of Drug Action. 3:565-637.
30. Rew, RS; Fetterer, RH. 1986. Modes of action of antinematodal drugs. *Chemotherapy of parasitic diseases.* 1:231-24.
31. Sangster, NC.; Gill, J. 1999. Pharmacology of anthelmintic resistance. *Parasitology.* 15: 141-146.
32. Sangster, NC.; Redwin, JM.; Bjorn, H. 1998. Inheritance of levamisole and benzimidazole resistance in an isolate of Haemonchus contortus. *Int. J. Parasitol.* 28: 503-510.

33. Smith, G; Grenfell, B; Isham, V; Cornell, S. 1999. Anthelmintic resistance revisited: under-dosing, chemoprophylactic strategies, and mating probabilities. *Int. J. Parasitol.* 29: 77-91.
34. Soulsby, E. 1987. *Parasitología y Enfermedades Parasitarias en los Animales domésticos.* México, D.F., 9-12 p.
35. Sumano, H; Ocampo, L. 2006. *Farmacología Veterinaria. Antiparasitarios.* México. (3): 451-526.
36. Waller, PJ.; Echevarria, F; Eddi, C; Maciel, S; Nari, A; Hansen, JW. 1996. The prevalence of anthelmintic resistance in nematode parasites of sheep in Southern Latin America: general overview. *Vet. Parasitol.* 62: 181-187.
37. Wikipedia (Enciclopedia libre que todos pueden editar). 2007. Belize. (en línea). Consultado 17 mayo 2007. Disponible en <http://es.wikipedia.org/wiki/Portada>
36. Xu, M; Molento, M; Blackhall, W; Ribeiro, P; Beech, R; Prichard, RK. 1998. Ivermectin resistance in nematodes may be caused by alteration of P-glycoprotein homolog. *Mol. Biochem. Parasitol.* 91: 327-335.

# **XI. ANEXOS**

**PROGRAMA RESO****Plantilla de cálculo para determinar la resistencia antihelmíntica****(13).**

Planilla de  
Resultados del Test  
de Reducción del  
Conteo de Huevos  
(TRCH)

ESTABLECIMIENTO: tiger run

Propietario: Escander  
Bedran

Encargado: el propietario

	G1 Control	G2 LVM	G3 BZD	G4 IVM
Número en grupo (ni)	7	7	7	7
Media Aritmética (X)	0	0	0	0
Varianza (S <sup>2</sup> )	0	0	0	0
Porcentaje reducción (% RCH)	NO	VALOR	VALOR	VALOR
Varianza de la reducción				
Límite inferior del IC95%		VALOR	VALOR	VALOR
Límite superior del IC95%				

**Susceptible**

Resistencia

ligera

**Resistente**



**RECUESTO DE HUEVOS DE NEMATODOS  
GASTROINTESTINALES DE OVINOS DIA 0, DE UNA GRANJA DE  
EL DISTRITO CAYO, BELICE, MAYO 2007**

No. animal	sexo	haemonchus	strongylus	trichostrongylus	ostertagia
A1	m	500	0	0	0
A2	m	100	0	0	0
A3	m	100	0	0	0
A4	h	200	400	0	0
A5	m	1200	0	300	400
A6	h	400	0	100	0
A7	h	1200	0	300	0
L8	m	100	0	0	0
L9	h	100	0	0	0
L10	h	1700	0	200	100
L11	h	100	0	0	0
L12	h	100	0	0	0
L13	h	100	0	0	0
L14	m	3800	0	600	100
I15	m	1100	0	100	0
I16	m	100	0	0	0
I17	m	100	0	0	0
I18	h	400	0	0	0
I19	m	100	200	0	0
I20	m	6900	100	500	500
I21	h	100	0	0	0
C22	h	100	100	0	0
C23	m	300		200	100
C24	h	700	100	300	300
C25	h	300	100	400	300
C26	h	100	0	0	0
C27	h	800	100	600	200
C28	h	400	100	100	300

A = ALBENDAZOL L = LEVAMISOL I = IVERMECTINA C = CONTROL

**RECuento DE HUEVOS DE NEMATODOS  
GASTROINTESTINALES DE OVINOS DIA 5, DE UNA GRANJA DE  
EL DISTRITO CAYO, BELICE, MAYO 2007**

No. animal	sexo	haemonchus	strongylus	trichostrongylus	ostertagia
A1	m	300	0	0	0
A2	m	0	0	0	0
A3	m	0	0	0	0
A4	h	0	0	200	0
A5	m	1200	0	0	0
A6	h	0	0	0	0
A7	h	0	0	0	0
L8	m	0	0	0	0
L9	h	0	0	0	0
L10	h	2200	0	0	0
L11	h	0	0	0	0
L12	h	0	0	0	0
L13	h	0	0	0	0
L14	m	0	0	0	0
I15	m	200	0	0	0
I16	m	0	0	0	0
I17	m	0	0	0	0
I18	h	0	0	0	0
I19	m	600	0	0	0
I20	m	0	0	0	0
I21	h	0	0	0	0
C22	h	100	100	0	0
C23	m	300		200	100
C24	h	700	100	300	300
C25	h	300	100	400	300
C26	h	0	0	0	0
C27	h	800	100	600	200
C28	h	400	100	100	300

A = ALBENDAZOL L = LEVAMISOL I = IVERMECTINA C = CONTROL

**RECUESTO DE HUEVOS DE NEMATODOS  
GASTROINTESTINALES DE OVINOS DIA 15, DE UNA GRANJA DE  
EL DISTRITO CAYO, BELICE, MAYO 2007**

No. animal	sexo	haemonchus	strongylus	trichostrongylus	ostertagia
A1	m	100	0	0	0
A2	m	0	0	0	0
A3	m	0	0	0	0
A4	h	0	0	0	0
A5	m		0	0	0
A6	h	0	0	0	0
A7	h	0	0	0	0
L8	m	0	0	0	0
L9	h	100	0	0	0
L10	h	0	0	0	0
L11	h	0	0	0	0
L12	h	700	0	0	0
L13	h	0	0	0	0
L14	m	0	0	0	0
I15	m	100	0	100	0
I16	m	0	0	0	0
I17	m	100	0	0	0
I18	h	0	0	300	0
I19	m	0	0	0	0
I20	m	0	0	0	0
I21	h	0	0	0	0
C22	h	100	100	0	0
C23	m	300		200	100
C24	h	700	100	300	300
C25	h	300	100	400	300
C26	h	0	0	0	0
C27	h	800	100	600	200
C28	h	400	100	100	300

A = ALBENDAZOL L = LEVAMISOL I = IVERMECTINA C = CONTROL



**RECUESTO DE HUEVOS DE NEMATODOS  
GASTROINTESTINALES DE OVINOS DIA 30, DE UNA GRANJA DE  
EL DISTRITO CAYO, BELICE, MAYO 2007**

No. animal	sexo	haemonchus	strongylus	trichostrongylus	Ostertagia
A1	m	0	0	0	0
A2	m	0	0	0	0
A3	m	0	0	0	0
A4	h	0	0	0	0
A5	m	1700	300	0	0
A6	h	0	0	0	0
A7	h	0	0	0	0
L8	m	0	0	0	0
L9	h	0	0	0	0
L10	h	0	0	0	0
L11	h	0	0	0	0
L12	h	0	0	0	0
L13	h	0	0	0	0
L14	m	0	0	0	0
I15	m	100	0	0	0
I16	m	0	0	0	0
I17	m	0	0	0	0
I18	h	0	0	0	0
I19	m	0	0	0	0
I20	m	300	300	0	0
I21	h	0	0	0	0
C22	h	100	100	0	0
C23	m	300		200	100
C24	h	700	100	300	300
C25	h	300	100	400	300
C26	h	0	0	0	0
C27	h	800	100	600	200
C28	h	400	100	100	300

A = ALBENDAZOL L = LEVAMISOL I = IVERMECTINA C = CONTROL

**RECUESTO DE HUEVOS DE NEMATODOS  
GASTROINTESTINALES DE OVINOS DIA 60, DE UNA GRANJA DE  
EL DISTRITO CAYO, BELICE, JUNIO 2007**

No. animal	sexo	haemonchus	strongylus	trichostrongylus	ostertagia
A1	m	600	0	0	300
A2	m	1100	0	100	700
A3	m	500	0	100	200
A4	h	700	0	0	200
A5	m	2500	500	0	300
A6	h	0	0	0	0
A7	h	1700	0	0	0
L8	m	700	0	0	100
L9	h	0	0	0	100
L10	h	100	0	0	0
L11	h	800	0	0	300
L12	h	1400	0	0	0
L13	h	0	0	0	0
L14	m	0	0	0	0
I15	m	1400	0	0	0
I16	m	100	0	0	0
I17	m	800	0	0	0
I18	h	2400	0	0	0
I19	m	1000	0	0	200
I20	m	1000	1000	0	700
I21	h	0	0	0	0
C22	h	3000	300	0	300
C23	m	2900	500	200	200
C24	h	1000	0	0	0
C25	h	2100	100	0	300
C26	h	0	0	0	0
C27	h	4200	700	400	1300
C28	h	100	100	0	100

A = ALBENDAZOL L = LEVAMISOL I = IVERMECTINA C = CONTROL

**CUADRO COMPARATIVO DE LA GANANCIA DE PESO DE LAS  
OVEJAS DE UNA GRANJA DE EL DISTRITO CAYO, BELICE,  
MAYO – JUNIO 2007**

kg	Kg	kg	Kg
MAYO	JUNIO	MAYO	JUNIO
30	32	50	55
30	28	50	52
55	60	55	60
50	55	50	54
55	60	60	70
20	26	50	51
20	25	45	47
16	22	50	55
16	20	36	37
18	21	37	40
18	21	26	28
21	23	38	41
23	27	35	38
16	20	35	36

**RESULTADOS DE LA PRUEBA DE KRUSKAL WALLIS, DE UNA  
GRANJA DE EL DISTRITO CAYO, BELICE, MAYO – JUNIO , 2007**

<b>DIA 5</b>	<b>H</b>	<b>df</b>	<b>P</b>
	<b>0.58</b>	<b>2</b>	<b>0.7483</b>

<b>DIA 15</b>	<b>H</b>	<b>df</b>	<b>P</b>
	<b>0.99</b>	<b>2</b>	<b>0.6096</b>

<b>DIA 30</b>	<b>H</b>	<b>df</b>	<b>P</b>
	<b>0.75</b>	<b>2</b>	<b>0.6873</b>

<b>DIA 60</b>	<b>H</b>	<b>df</b>	<b>P</b>
	<b>1.91</b>	<b>2</b>	<b>0.3848</b>

**RESULTADOS DEL PROGRAMA RESO PARA DETERMINAR LA RESISTENCIA ANTIHELMINTICA DE LOS DIAS 5, 15, 30 Y 60, EN UNA GRANJA DE EL DISTRITO CAYO, BELICE, MAYO – JUNIO 2007**

Tabla No. 3

<b>Día 5</b>	<b>ALBENDAZOL</b>	<b>LEVAMISOL</b>	<b>IVERMECTINA</b>
<b>% RCH</b>	90.9	88.2	95.2
<b>&lt; IC 95%</b>	53	16	77
<b>&gt; IC 95%</b>	98	99	99
	<b>Resistencia</b>	<b>Resistencia</b>	<b>Resistencia ligera</b>

RESO (Programa de análisis reducción de conteo de huevos para la resistencia antihelmíntica)

Tabla No. 4

<b>Día 15</b>	<b>ALBENDAZOL</b>	<b>LEVAMISOL</b>	<b>IVERMECTINA</b>
<b>% RCH</b>	95.7	99.5	96.8
<b>&lt; IC 95%</b>	70	95	87
<b>&gt; IC 95%</b>	100	99	99
	<b>Resistencia ligera</b>	<b>Susceptible</b>	<b>Resistencia ligera</b>

RESO (Programa de análisis reducción de conteo de huevos para la resistencia antihelmíntica)

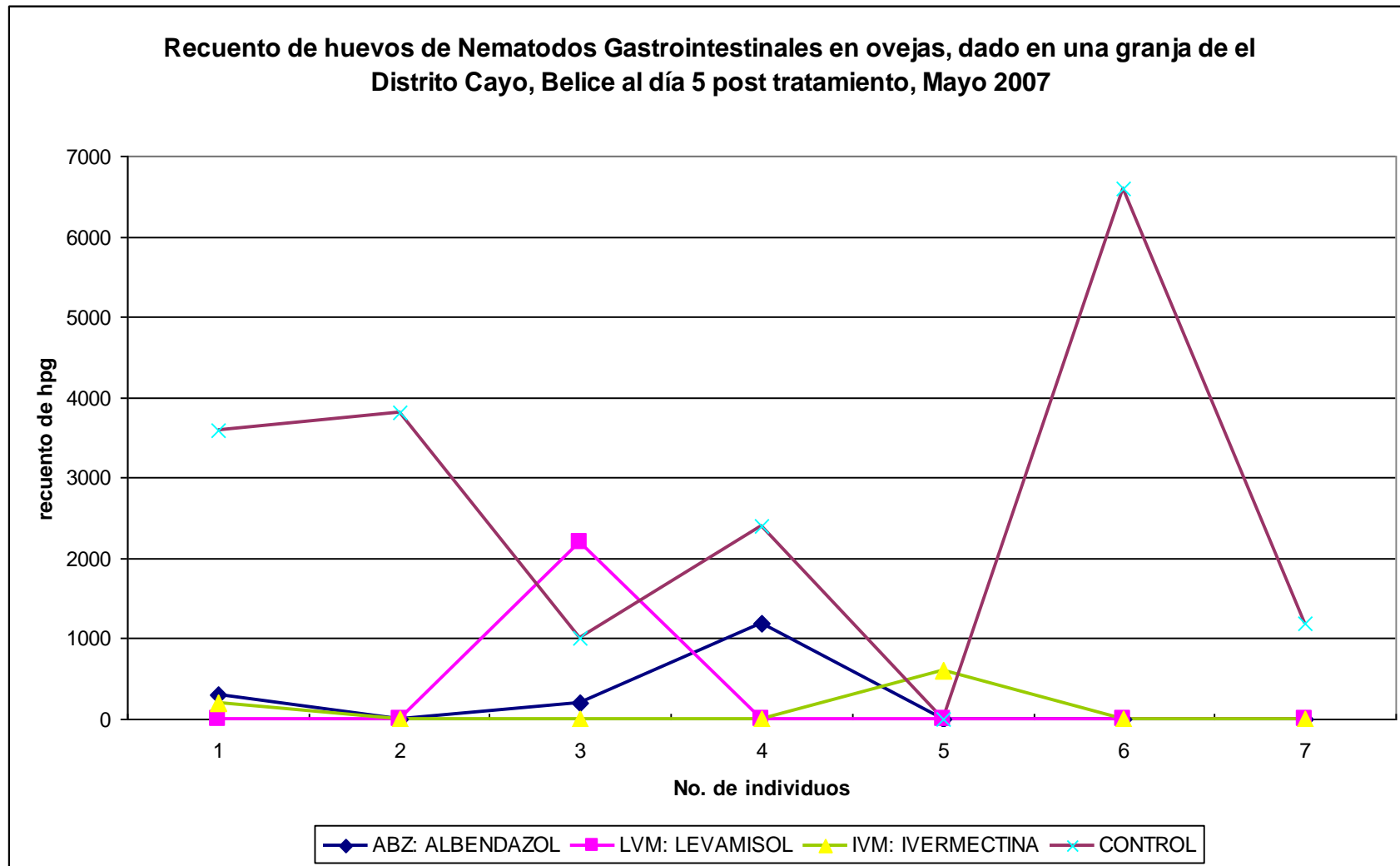
Tabla No. 5

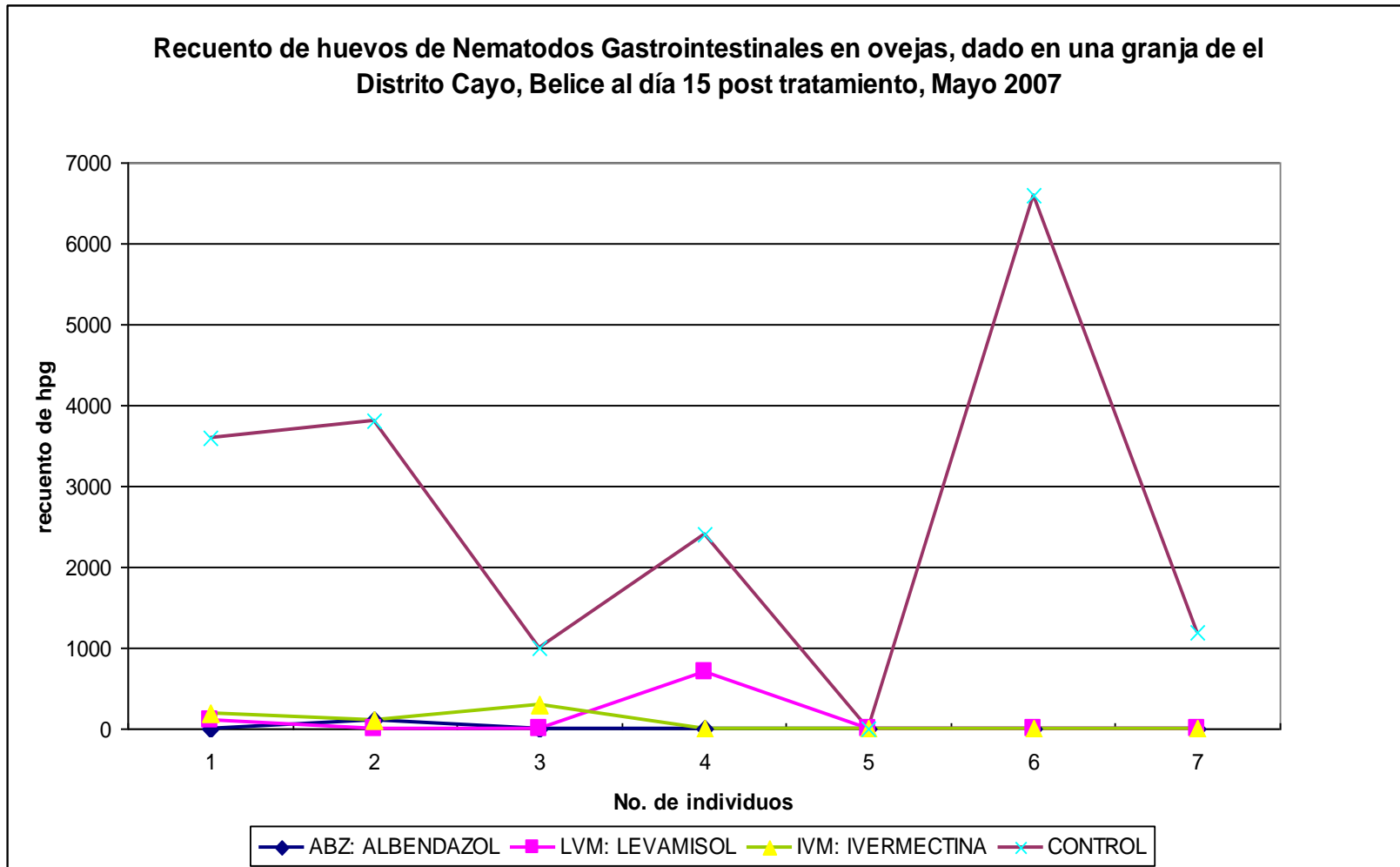
<b>Día 30</b>	<b>ALBENDAZOL</b>	<b>LEVAMISOL</b>	<b>IVERMECTINA</b>
<b>% RCH</b>	89.2	100	96.2
<b>&lt; IC 95%</b>	6	100	73
<b>&gt; IC 95%</b>	99	100	99
	<b>Resistente</b>	<b>Susceptible</b>	<b>Resistencia ligera</b>

RESO (Programa de análisis reducción de conteo de huevos para la resistencia antihelmíntica)

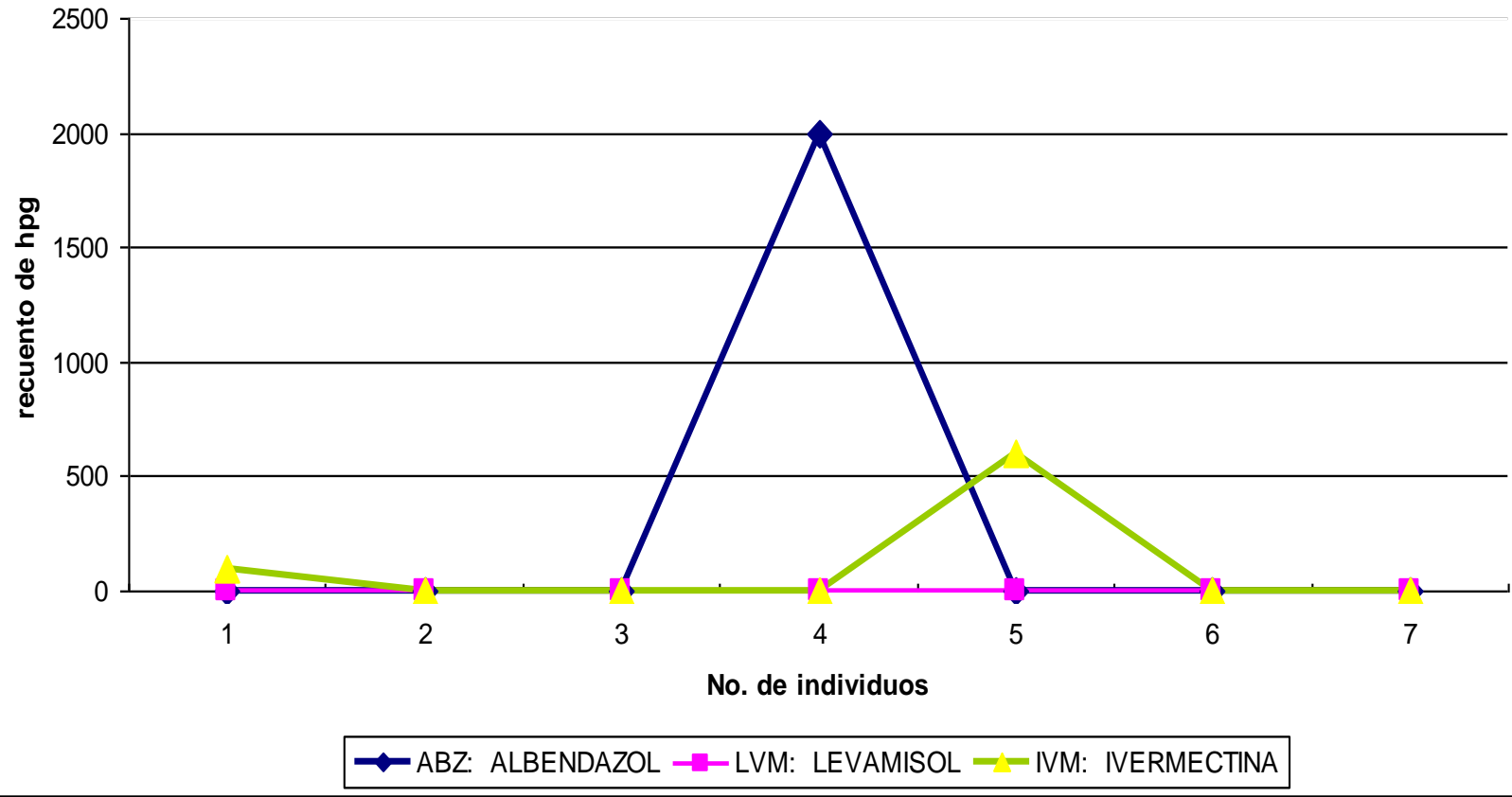
Tabla No. 6

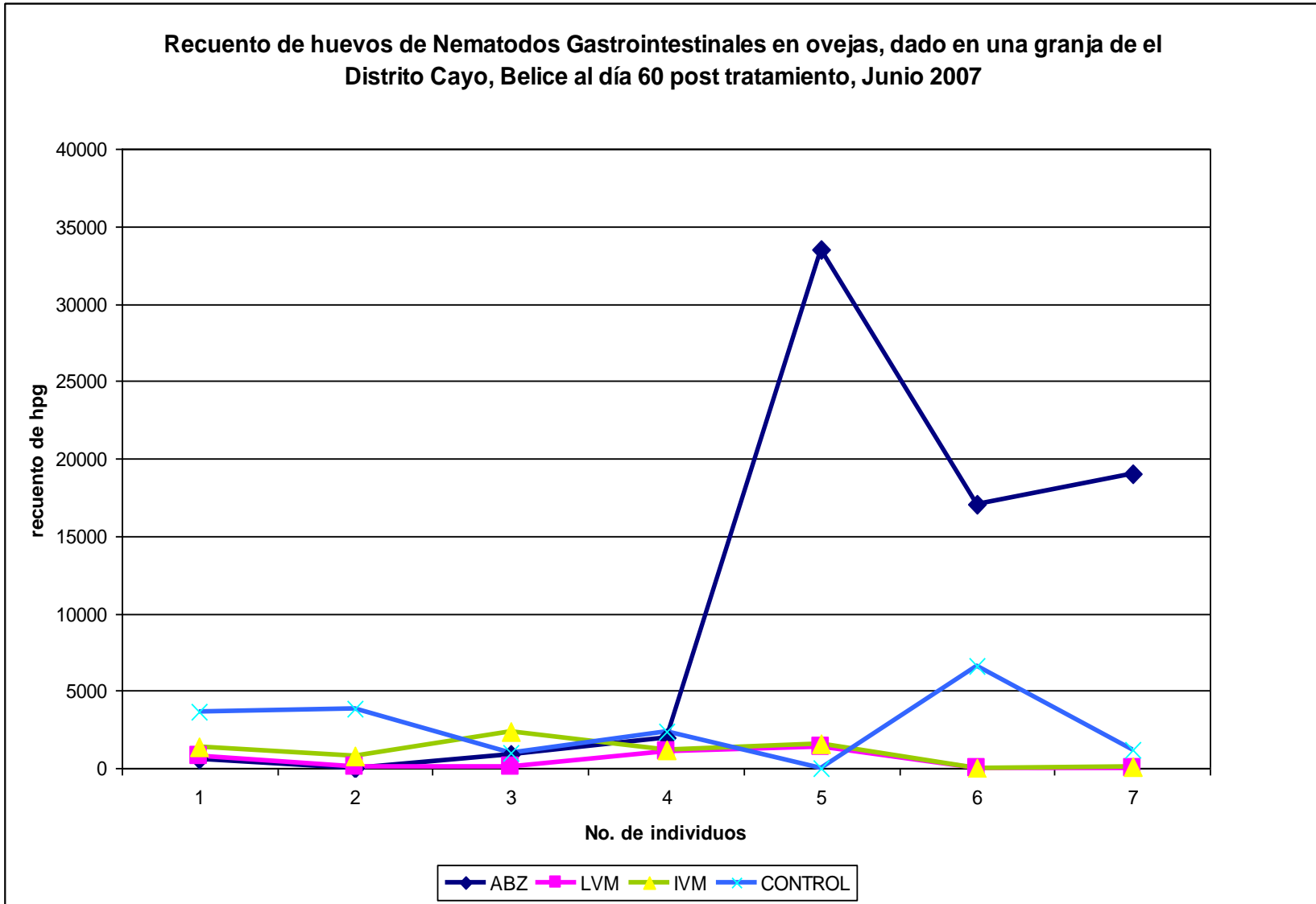
<b>Día 60</b>	<b>ALBENDAZOL</b>	<b>LEVAMISOL</b>	<b>IVERMECTINA</b>
<b>% RCH</b>	0	66.7	59
<b>&lt; IC 95%</b>	0	0	4
<b>&gt; IC 95%</b>	0	1	84
	<b>Resistente</b>	<b>Resistente</b>	<b>Resistente</b>





**Recuento de huevos de Nematodos Gastrointestinales en ovejas, dado en una granja de el Distrito Cayo, Belice al día 30 post tratamiento, Mayo 2007**

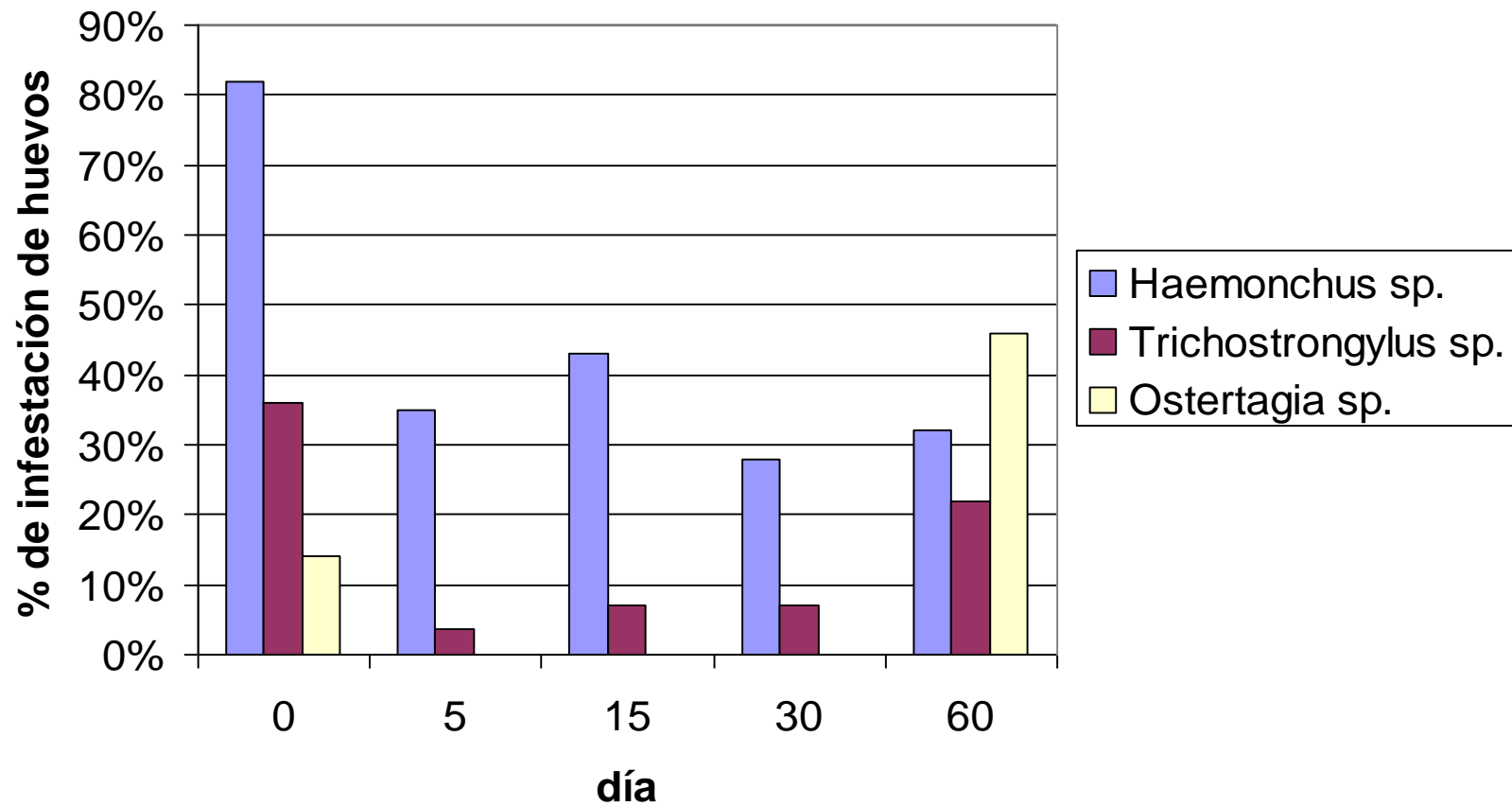




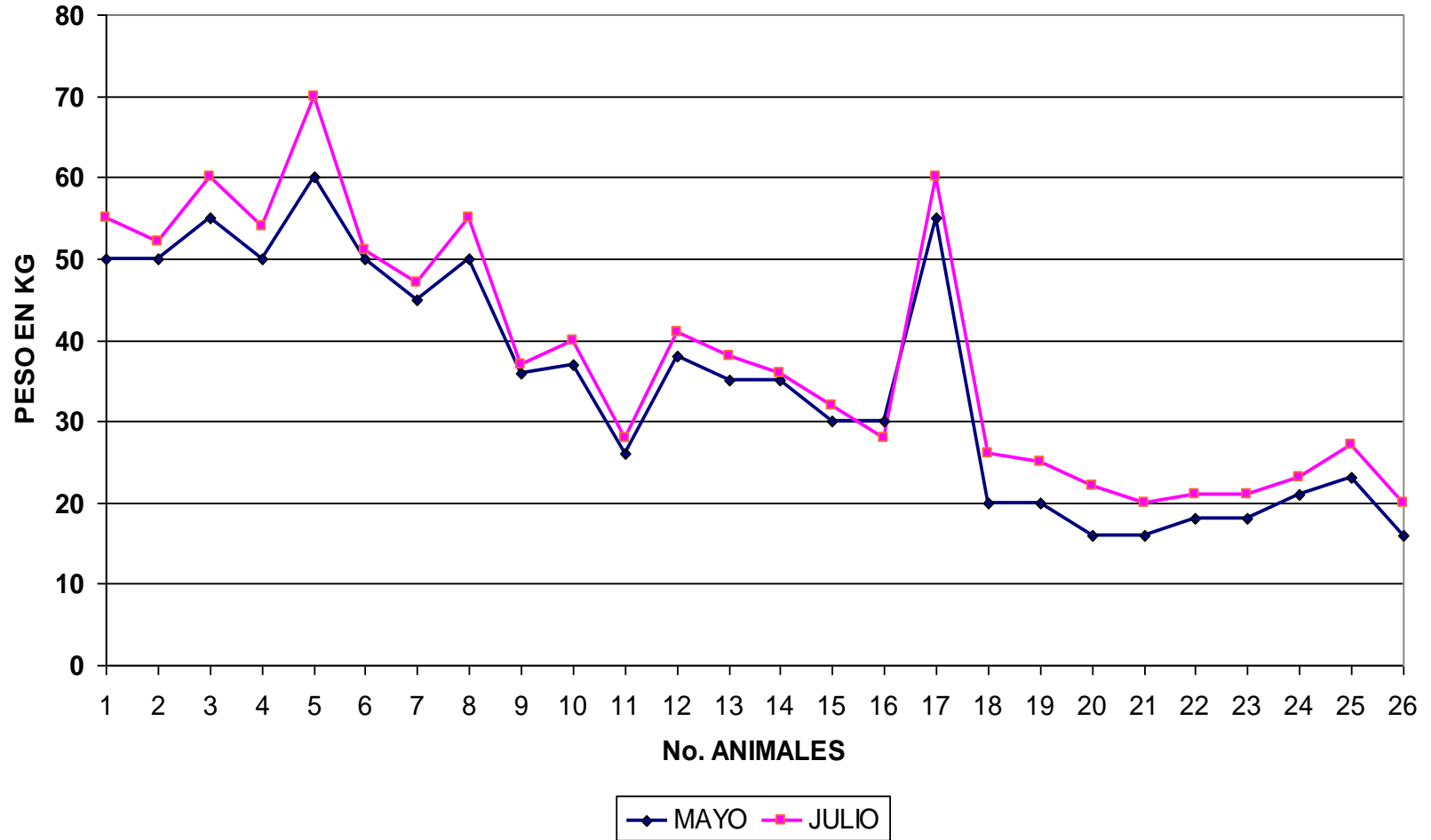




**Grado de infestación de huevos de nematodos,  
dado en una granja de el Distrito Cayo, Belice,  
Mayo - Junio, 2007**



**Comparación de la Ganancia de Peso de los ovinos del mes de Mayo y Junio, en una granja de el Distrito Cayo, Belice 2007.**



BR. JESSICA PAMELA TON HO

DR. MANUEL EDUARDO RODRIGUEZ ZEA

DR. HELIODORO ANTONIO GARCÍA LEMUS

DR. CARLOS ENRIQUE CAMEY RODAS

**IMPRIMASE:** \_\_\_\_\_

**LIC. MARCO VINICIO DE LA ROSA**

**DECANO**