

# La utilización adecuada de antihelmínticos en ovinos

## Responsabilidad del Médico Veterinario

Armando Nari,

MV; BSc; MSc Director de División Parasitología DILAVE "Miguel C. Rubino". MGAP

Juan Salles,

MV; Departamento Endoparásitos. División Parasitología DILAVE "Miguel C. Rubino". MGAP

### INTRODUCCION

La utilización correcta de antihelmínticos no es un problema de fácil solución si se pretende dar al productor agropecuario una respuesta seria y global al control de los parásitos internos del ovino.

La resistencia antihelmíntica (RA) lentamente nos va impulsando a cambiar nuestro enfoque sobre el control antihelmíntico de las endoparasitosis, creando la necesidad de una atención cada vez más personificada del establecimiento agropecuario (a lo sumo de pequeños grupos), en donde el éxito terapéutico dependerá cada vez más de un correcto diagnóstico de situación a nivel de predio, a la utilización de medidas de manejo complementarias y a la adecuada capacitación del productor (3).

La correcta selección de un antihelmíntico comienza por la elección del grupo y principio activo efectivo de acuerdo a las circunstancias epidemiológicas que vive cada establecimiento en particular.

Luego, y no antes del diagnóstico, es necesario prestar atención a la mejor calidad de elaboración y control de producción

de las drogas con características similares que ofrece el mercado.

La RA es en definitiva la consecuencia de un comportamiento humano, que mantenido en el tiempo, se ha transformado en un problema genético animal de muy difícil solución.

La RA no permite la universalización de la acción de drogas que, hace 20 años, eran efectivas en todo el territorio nacional y que ahora pueden serlo en un establecimiento y fallar en el lindero.

Los grupos químicos de más reciente introducción seguirán el mismo camino ya que hasta ahora no se ha inventado (posiblemente nunca se haga) el antihelmíntico "resistente a la resistencia".

Ese comportamiento humano puede ser modificado con una adecuada capacitación del productor de manera que entienda y participe del cambio de los criterios convencionales sobre la utilización de los antihelmínticos. Dicha tarea difícil, pero no imposible, debe ser liderada por la profesión veterinaria, en estrecha colaboración con el destinatario final que es el productor agropecuario.

Esta afirmación lejos de ser caprichosa, se basa en una realidad ampliamente confirmada en Australia, Nueva Zelanda, Sudáfrica y más recientemente en los cuatro países del Mercosur (4),(8).

El equipo de parasitología y los centros regionales de la DILAVE "Miguel C. Rubino", han introducido la prueba de reducción de contaje de huevos conocida comúnmente como "Lombritest", la cual viene siendo ampliamente difundida por colegas del ejercicio liberal, del SUL, compañías comercializadoras de específicos veterinarios y de la propia DILAVE. Con las limitaciones que pueda tener el "Lombritest", ha mostrado ser una herramienta idónea para hacer un correcto diagnóstico de la eficacia antihelmíntica/género parasitario a nivel de campo.

Dicha herramienta no sólo orienta futuras medidas de control, sino que permite al productor visualizar en su propio establecimiento, el comportamiento de los distintos grupos antihelmínticos y/o combinaciones, e incluso, la acción de las distintas vías de administración de una misma droga.

Es objetivo de esta publicación, comentar el marco teórico y la

aplicación práctica de medidas de manejo complementarias a la administración oral de drogas pertenecientes al grupo bencimidazole y lactonas macrocíclicas

## EL ANTIHELMINTICO EN EL OVINO

Cuando un antihelmítico es introducido en el animal, en forma independiente al grupo químico a que pertenezca y a su vía de administración, cumple tres fases sucesivas.

Durante la primera fase, conocida como *farmacéutica*, el producto formulado se desintegra, solubiliza y absorbe. En la segunda fase o *farmacocinética*, la droga desnuda se ioniza, se transporta a través de membranas y humores, se metaboliza y excreta. En la tercera fase o *farmacodinámica*, el antihelmítico ejerce su eficacia siempre y cuando no exista RA.

La eficacia se ejerce a través de concentraciones apropiadas del antihelmítico en el sitio de ubicación de los nematodos (biofase) y de su concentración en sangre.

Cuanto mayor sea el porcentaje de antihelmítico que llega a la biofase, mayor será su biodisponibilidad y en consecuencia sus posibilidades de ser eficaz.

La biodisponibilidad se estima a través de la medida de la máxima concentración de antihelmítico en

plasma ( $C_{max}$ ), el tiempo en que dicho nivel se alcanza luego de su administración ( $T_{max}$ ) y del área bajo la curva generada por la concentración en plasma versus tiempo (fig. 1).

La biodisponibilidad es influenciada por las características fisicoquímicas del antihelmítico/grupo químico, por lo que el caso

reflejo de la "gotera esofágica" que se produce parcial o totalmente, en un porcentaje pequeño de animales, aunque puede llegar a ser hasta de un 40% (1). Dicho fenómeno es especialmente estimulado en animales jóvenes, dosificados en forma lenta con volúmenes grandes de producto en los primeros 10 cm de la cavidad bucal (5).

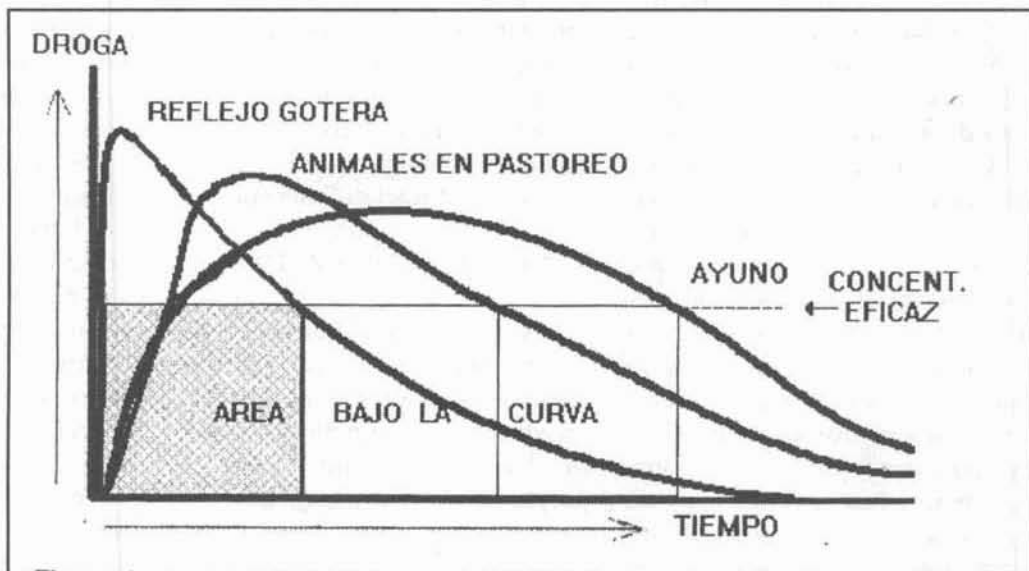


Fig. 1 Concentraciones plasmáticas relativas de helmintos en ovinos. Su relación con el área ocupada bajo la curva

que nos ocupa, es aplicable sólo al grupo bencimidazoles y lactonas macrocíclicas en aplicación oral (Hennessy, D; comunicación personal, 1995). No obstante esta apreciación, las cualidades fisicoquímicas de un producto no son lo único que determinan la biodisponibilidad de un antihelmítico y su vida media en el ovino. Estas características pueden ser modificadas en el propio diseño del producto y de alguna manera, a través del manejo previo a la administración del antihelmítico (6).

Un ejemplo muy conocido es el

En estos casos el área bajo la curva se reduce drásticamente, como consecuencia del rápido pasaje del producto al abomasum y de su absorción/excreción más rápida en orina y materias fecales (Fig. 1).

## LOMBRITEST Y MANEJO DEL ANTIHELMINTICO

Cuando persiste la susceptibilidad en las poblaciones parasitarias, fenómenos como el "reflejo de gotera esofágica" se ve disimulado por la propia eficacia del producto en los demás

integrantes de la majada. A nivel de campo dichas variaciones de eficacia son casi imposibles de visualizar y generalmente son tomadas como un error de dosificación, incluso por colegas que realizan muestreos de materias fecales 10 días posteriores al tratamiento. Algunos fenómenos similares al "reflejo de gotera" son conocidos desde hace mucho tiempo, aunque más recientemente se les ha encontrado la aplicación práctica a estos conceptos considerados más o menos teóricos.

Como es sabido, la RA no es un fenómeno del "todo o nada", sino la manifestación gradual de un proceso de selección genética, que usualmente se manifiesta en las técnicas diagnósticas como el "Lombritest", dentro de un amplio rango de efectos del antihelmíntico.

En la práctica profesional es posible encontrar establecimientos que mantienen poblaciones de nematodos altamente susceptibles a un antihelmíntico determinado (>95% de control) y otros cuyos porcentajes de control oscilan entre la ineficacia total (% control=0) a valores cercanos al nivel de corte de 95%. En el primer caso la buena eficacia del antihelmíntico(s) nos permite actuar con más tranquilidad, no siendo necesario tomar otras medidas que la rotación anual con otro grupo químico, evitar una alta frecuencia de dosificación y por sobre todas las cosas, utilizar medidas de manejo que maximicen su efecto.

En el segundo caso, porcentajes de control muy bajos (ejem: 0-85%) la decisión pasa por el cambio inmediato a otro grupo químico (siempre y cuando éste sea eficaz).

Otro problema surge cuando la

eficacia de la droga comienza a descender (hasta alrededor de un 85%) y solo queda un grupo efectivo con quien rotar. Si se sigue utilizando sólo el grupo efectivo sin rotación anual, se llegará indefectiblemente a la RA.

En este tipo de situación de emergencia, es necesario comenzar a tomar otro tipo de medidas, que en situaciones normales, pueden resultar imprácticas. Una de ellas es realizar un manejo diferencial de los grupos I (bencimidazoles) y III (lactonas macrocíclicas) tal como se ha venido divulgando en pasados cursos de Educación Continua.

#### DOSIFICACION Y AYUNO

Es sabido que el rumen es un reservorio natural de antihelmínticos aplicados por vía oral, retardando el pasaje de la droga a nivel del tracto gastrointestinal. Su propio volumen (alrededor de cinco veces el del abomasum) y las características de su contenido, hacen que la capacidad de retención en el tiempo sea aproximadamente 12 veces mayor a la del abomasum, no sólo debido al contenido líquido sino porque existe una cierta absorción de droga por parte del material fibroso (6). Dicho tipo de "atrapamiento temporal" puede explicar porqué cuando se compara en el "Lombritest" a un levamisole del mismo origen en sus presentaciones oral e inyectable, se pueden encontrar diferencias hasta de un 20% de control a favor de la formulación inyectable (Nari, A. no publicado, 1991). La acción diferencial entre las dos formulaciones de levamisole, es típica de antihelmínticos que necesitan altas concentraciones en un período corto

de tiempo para expresar su acción neuro-muscular en los nematodos.

También se ha demostrado que variaciones en los niveles y tipo de forraje consumido pueden afectar la velocidad del tránsito digestivo y el perfil farmacocinético de la droga (Hennessy, D., comunicación personal, 1995).

La importancia práctica de aumentar el área bajo la curva en dos grupos de antihelmínticos de acción muy diferente sobre los nematodos, como lo son los bencimidazoles y lactonas macrocíclicas, se basa en el principio de que ambos grupos necesitan dosis altas (dentro de las recomendadas para cada grupo) y persistentes para ejercer y/o aumentar su acción.

Un buen ejemplo es el grupo bencimidazole, que actúa bloqueando la producción de energía anaeróbica del parásito. Durante un lapso de tiempo los parásitos pueden regular el bloqueo, reduciendo sus demandas de energía (ej.: las hembras dejan de poner huevos) o utilizando otras vías alternativas que los hacen menos eficientes. Si el bloqueo metabólico es suficientemente intenso (dosis alta) o persistente (eliminación más lenta) se producirán cambios irreversibles con la muerte de los parásitos. Cuando las poblaciones parasitarias comienzan su camino hacia la RA las necesidades metabólicas también se modifican, por lo que será necesario cada vez más dosis y tiempo de exposición para obtener los mismos resultados. La vía de administración es importante en el grado de eficacia de los bencimidazoles menos solubles como lo son el albendazole, fenbendazole y oxfendazole y los pro-bencimidazoles.

rebantel y netobimin Por el contrario, la vía de administración es menos importante en los bencimidazoles más solubles (ejem. mebendazole) cuando son administrados en dosis altas.

Como se ha dicho anteriormente, la variación de pH en el abomasum puede producir cambios muy importantes en la relación droga ionizada/droga no ionizada (7).

El punto clave en esta medida de manejo es mantener el mayor tiempo posible la droga en el rumen, a los efectos de aumentar la persistencia del antihelmíntico y en consecuencia el área bajo la curva (figura 1).

En este sentido es recomendable :

- \* Mantener durante 24 horas, la categoría que se desee dosificar en un piquete con muy poco o ningún acceso al forraje. Los animales pueden ser encerrados temprano en la mañana y deben tener libre acceso al agua
- \* La dosificación debe ser dada en la mañana siguiente, teniendo en cuenta todas las consideraciones conocidas para un buen tratamiento, pero muy especialmente la de calcular la dosis de acuerdo al animal más pesado. Para lograr un mejor efecto, es conveniente mantener los ovinos en el piquete por alrededor de 6 horas mas, a los efectos de no suspender el ayuno en forma inmediata a la dosificación.

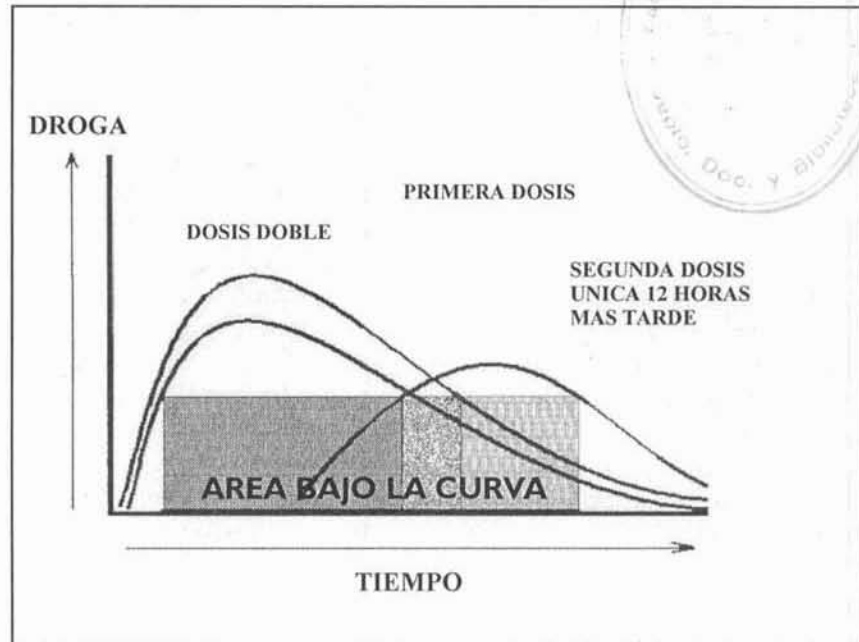


Fig. 2 Concentraciones plasmáticas relativas de antihelmínticos en ovinos. Estrategia para la utilización de dosis doble.

### BAJA EFICACIA Y DOBLE DOSIS

Cuando el profesional advierte una baja en la eficacia del antihelmíntico a la dosis recomendada, es natural que tienda a utilizar dosis dobles del producto para restablecer su efecto. Dicha recomendación parece lógica, si se piensa que, tanto los bencimidazoles como las lactonas macrocíclicas son compuestos que tienen un amplio margen de seguridad y en el caso de este último grupo, ha mantenido a nivel mundial una muy buena acción contra *Trichostrongylus colubriformis*, que es el nematodo mas problemático desde el punto de vista de la R.A. Si bien a través de esta decisión se aumenta la biodisponibilidad de la droga especialmente por un aumento del Cmax en plasma, no se obtiene un

aumento sustantivo del área bajo la curva. Una mucho mejor eficacia, puede ser lograda dividiendo la doble dosis, en dos dosis únicas separadas por 12 horas. Esta medida puede ser complementada por el ayuno previo.(figura 2)

### CONSIDERACIONES GENERALES

El advenimiento de productos de amplio espectro y muy buena eficacia parecía haber terminado con la necesidad del diagnóstico veterinario, ya que el parásito enemigo perdía terreno frente a un arsenal terapéutico cada vez más sofisticado y poderoso. Hoy los tiempos han cambiado y el enemigo ha reaccionado con el arma más poderosa que pueda tener una especie para perdurar en el



tiempo. Dicha arma se llama adaptación...a través de una guerra en donde lo importante es resistir progresivamente al antihelmíntico, sin prestar atención al número de bajas que cada ataque terapéutico produzca.

El criterio de muerte versus sobrevivencia de la especie, puede tener menos sentido en especies de baja eficiencia reproductiva, pero los nemátodos gastrointestinales pueden darse el lujo de perder miles de millones de soldados en una guerra sin tiempos. Su tremendo potencial biótico les ha permitido sobrellevar con éxito los embates de una tecnología cada vez más perfecta y costosa.

Dicha apreciación lejos de ser derrotista, intenta sacar enseñanzas del pasado, pero con un profundo respeto a ese pequeño y casi insignificante nemátodo quien sin ningún tipo de apoyo conservacionista, es capaz de "poblar" un establecimiento a través de unos pocos sobrevivientes, en un tiempo mucho menor del que utiliza nuestro productor en destetar a sus corderos.

En este sentido, es necesario considerar que la sola sobrevivencia de 200 hembras de *Haemonchus contortus* en una majada de 1000 corderos (0,2 menatodo/animal) representa una contaminación potencial de 60 millones de huevos al mes. Suponiendo que una gran parte de las formas no parasitarias mueran en las pasturas y que sólo el 0.05% logre infestar los corderos nuevamente, la cifra ascenderá a 30 nemátodos/animal (15 hembras/animal). Eso significa que a los dos meses de haber comenzado la historia, un aparente ligero aumento de la car-

ga parasitaria es capaz de producir 9.000 millones de huevos y aumentar 150 veces la tasa de contaminación inicial.

En un seminario reciente organizado por la Universidad de "Nueva Inglaterra" y el CSIRO en Armidale, Australia, se reconoció la importancia del diagnóstico temprano de la RA y de la capacitación del productor para que pueda interpretar los cambios que el conocimiento científico/tecnológico va generando (2).

En países en vías de desarrollo donde cada vez más tendremos que privilegiar al conocimiento adecuado sobre el recurso abundante, el Médico Veterinario, en forma conjunta con el extensionista deberá cumplir con esa función. Nuestra profesión cuenta con todos los argumentos técnicos para hacerlo aunque muchos de nosotros debemos olvidar el rol conservador y pasivo con que usualmente enfocamos el control de las parasitosis gastrointestinales.

## BIBLIOGRAFIA

1. **Anon.** Mode of action of anthelmintics used in sheep, cattle and horses, pp.19-35 In : Proceedingns of the Post-graduate Foundation and Post-Graduate Committee in Veterinary Science. Sydney Australia. 1984.
2. **Anon.** Novel approaches to the control of helminth parasites of livestock. In : Program and Abstracts. International Conference Organized by the University

of New England. Armidale, Australia, 1995.p.61

3. **Hansen, J. and Perry, B.** The epidemiology, diagnosis and control of helminth parasites of ruminants (Handbook). FAO/ILRAD Nairobi. Kenya. 1994 p :171.
4. **Nari, A, et al.** The prevalence of anthelmintic resistance in nematode parasites of sheep in Southern Latin America : Uruguay Veterinary Parasitology 62 (3-4): 213-222, 1996.
5. **Prichard, R. K.** Interaction of host physiology and efficacy of antiparasitic drugs. Veterinary Parasitology 18, 103-110, 1985.
6. **Prichard, R. K.** Strategies for securing the supply of reliable and inexpensive anthelmintics for developing countries 23-27 september. FAO, Rome, 1991.
7. **Sánchez, S. et al.** Incremento en la biodisponibilidad plasmática de albendazole inducido por ayuno en ovinos y bovinos. Revista de Medicina Veterinaria, 76:341-346, 1995.
8. **Waller, P. J. et al.** The prevalence of anthelmintic resistance in nematode parasites of sheep in Southern Latin America: General overview. Veterinary Parasitology 62(3-4): 181-187. 1996.