



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

SITUACION DEL PROBLEMA DE LA RESISTENCIA A LOS
ANTHELMINTICOS EN LA NEMATODIASIS GASTROENTERICA OVINA
(REVISION BIBLIOGRAFICA)

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA
P R E S E N T A :
EDGAR DELGADO ESTRELLA

ASESOR:
M.C. JORGE ALFREDO CUELLAR ORDAZ

CUATITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

2005



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
 UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
 DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

U. N. A. M.
 ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS
 SUPERIORES CUAUTITLAN



DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
 DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
 P R E S E N T E

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
 Jefe del Departamento de Exámenes
 Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicarle a usted que revisamos la TESIS:

Situación del problema de la resistencia a los antihelmínticos
en la nematodiasis gastroentérica ovina (Revisión bibliográfica).

que presenta el pasante: Edgar Delgado Estrella
 con número de cuenta: 09509197-8 para obtener el título de :
Médico Veterinario Zootecnista

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
 "POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 14 de septiembre de 2005

PRESIDENTE	<u>Dr. Guillermo Tomás Oviedo Fernández</u>	
VOCAL	<u>M.C. Jorge Alfredo Cuéllar Ordaz</u>	
SECRETARIO	<u>MVZ. Gloria Josefina Ortiz Gasca</u>	
PRIMER SUPLENTE	<u>QFB. Juana Alicia Alquicira Camacho</u>	
SEGUNDO SUPLENTE	<u>MVZ. Elizabeth Quezada Fraide</u>	

A MIS PADRES

MANUEL Y MARIA ISABEL:

Por haberme dado la vida y si no bastara eso el brindarme toda su confianza, cariño y sobre todo su tiempo y apoyo para lograr esta meta, ahora que soy padre me doy cuenta de todo el esfuerzo que uno tiene que hacer para poder sacar adelante a sus hijos. LOS AMO!!

A VÍCTOR SEBASTIAN Y ALMA:

Muchas gracias Alma por amarme de la forma en que lo haces, por brindarme tu tiempo, cariño y apoyo cuando más lo necesitaba, pero sobre todo por haberme dado ese pedacito de vida que es Víctor Sebastián, por el cuál tengo un motivo importantísimo para seguir adelante.

A MIS HERMANOS ALBERTO Y MANUEL Y SUS ESPOSAS LAURA Y ROSSINA:

Por ser un gran ejemplo de superación personal, pero sobre todo profesional, gracias por estar conmigo y haberme aguantado todo este tiempo.

A MIS SOBRINOS MANUEL, ERIC, DIEGO Y AXEL:

Por haberme brindado esa alegría de tenerlos conmigo, pero sobre todo espero ser un buen ejemplo para ustedes.

A MI HERMANO VICTOR ROMÁN:

Por haberme brindado la dicha de ser mi hermano, se que te habría gustado mucho estar presente físicamente conmigo en este importante paso en mi vida. Quiero decirte que te quiero mucho y que en donde quiera que estés siempre serás alguien muy importante en mi vida.

Agradecimientos

Le agradezco muy especialmente al M.C. Jorge Alfredo Cuéllar Ordaz ya que sin su apoyo no hubiera sido posible la culminación de este trabajo, muchas gracias por compartir sus conocimientos conmigo pero sobre todo el brindarme su amistad y su apoyo cuando más lo necesitaba.

A mis sinodales, Dr Guillermo Oviedo, MVZ Gloria Ortiz, QFB Alicia Alquicira y a la MVZ Elizabeth Quezada por su orientación para poder llevar a buen termino este trabajo.

A mis amigos Mariana, Nadia, Nancy (Coby), Brenda, Adrian, Ximena, Carlos (Coco), Fabiola, Manuel Niño, Joseph y Eliabel, (espero no haber olvidado a nadie) por ser como mis hermanos y el haber compartido grandes momentos de nuestras vidas. Aunque a muchos los conocí en el último año de la carrera, supieron ser realmente mis AMIGOS.

A la FES Cuautitlán y a la UNAM que durante el tiempo que estuve en ella, fue como mi segunda casa.

A mis compañeros de escuela César, Néstor, Edgar Jacome, Hilda, Erika, Guni, Antonio (Gallo), por haber estado conmigo todo este tiempo.

A DIOS por brindarme la dicha de estar aquí y haber conocido a todas aquellas personas especiales en mi vida.

Índice

	Página
Resumen	1
Objetivos	2
Introducción	3
Nematodiasis gastroentérica ovina	4
Etiología	4
Epidemiología	6
Patogenia	10
Signos clínicos	12
Lesiones	14
Diagnóstico	15
Tratamiento	17
Control	19
Prevención	20
Definición de resistencia a los antihelmínticos	21
Tipos de resistencia a los antihelmínticos	21
Causas de la presentación de la resistencia a los antihelmínticos	23
Situación de la resistencia a los antihelmínticos en el mundo	30
Situación de la resistencia a los antihelmínticos en México	33

Diagnostico a la resistencia a los antihelmínticos	35
Técnicas <i>in vivo</i>	
Experimentos de dosis y sacrificio o pruebas controladas	35
Técnica de reducción de conteo de huevos	36
Técnicas <i>in vitro</i>	
Eclosión de huevos	37
Parálisis de huevos	38
Parálisis larval	39
Desarrollo larvario	40
Inhibición de la ingestión larvaria	41
Unión a tubulina	41
Biología molecular	42
Control de la resistencia a los antihelmínticos	44
Manejo del pastoreo	45
Animales resistentes	46
Vacunas	47
FAMACHA	48
Hongos nematófagos	56
Empleo de agujas de cobre	57
Consideraciones finales	60
Bibliografía	62

Resumen

Este trabajo tiene la finalidad de dar a conocer los aspectos generales de la situación actual de la resistencia a los antihelmínticos en la nematodiasis gastroentérica ovina. Se mencionan las principales causas que originan la presentación de la resistencia, así como una descripción de las diversas técnicas que existen para el diagnóstico y control de la resistencia a los antihelmínticos para mejorar la producción ovina mundial.

Objetivos

- Realizar un análisis de la situación del problema de la resistencia a los antihelmínticos en ovinos a nivel mundial.
- Mencionar los principales medios de diagnóstico y control a la resistencia a los antihelmínticos que actualmente están disponibles para mejorar la producción ovina.

Introducción.

Actualmente uno de los principales problemas sanitarios a nivel mundial en la producción animal son las enfermedades parasitarias y dentro de éstas, la nematodiasis gastroentérica o verminosis gástrica es la más común e importante. Esta enfermedad parasitaria ocurre principalmente en los sistemas de pastoreo e igual que en varias partes del mundo su control se basa en la administración de compuestos químicos con actividad antihelmíntica.

Debido a esto, los antihelmínticos se han utilizado de una manera indiscriminada para alcanzar el óptimo estado de salud de los animales, pero desafortunadamente por el uso excesivo y continuo, aplicación de dosis menores a las terapéuticamente recomendada de uno o más antihelmínticos y aunado a los tratamientos cuando los parásitos tienen refugios pequeños (sobrepastoreo) se ha desarrollado una resistencia hacia esos productos. La resistencia a los antihelmínticos (RA), es un problema que tiene una gran repercusión económica, trayendo como consecuencia bajas utilidades al productor y favoreciendo el desaliento y abandono de la actividad pecuaria a nivel mundial.

En la actualidad se han desarrollado algunas medidas para diagnosticar la RA como pruebas *in vivo* e *in vitro* y la técnica de reducción de conteo de huevos de nemátodos gastroentéricos (TRCH).

También se han desarrollado medidas para reducir la frecuencia en el uso de antihelmínticos entre las que se encuentran selección de animales genéticamente resistentes, uso de hongos nematófagos en praderas, así como, el sistema de pastoreo rotacional, el uso de praderas mejoradas, vacunaciones y la desparasitación selectiva de animales mediante la utilización del sistema FAMACHA.

Nematodiasis gastroentérica ovina.

En la actualidad la parasitosis provocada por nematodos gastroentéricos (NGE) representa uno de los problemas sanitarios a nivel mundial que afectan constantemente al ganado ovino, principalmente a los animales jóvenes en desarrollo, afectando su crecimiento y productividad (Barger, 1996; Dynes y col., 1998). La elevada prolificidad, adaptabilidad y resistencia a diversas condiciones climáticas hacen que los NGE tengan una amplia distribución geográfica y alta prevalencia, tanto en regiones con clima tropical como en clima templado (Quiroz, 1989).

Etiología.

La nematodiasis gastroentérica es una enfermedad multietiológica ocasionada por la acción conjunta de varios géneros y especies de parásitos que comparten los bovinos, ovinos y caprinos. Los nematodos gastroentéricos (NGE) de los ovinos constituyen un complejo parasitario causante de un síndrome de mala digestión y en consecuencia de la mala absorción de nutrientes (Levine, 1978; Kimberling, 1988; Cuéllar, 1992)

En el cuadro 1 se enlistan los principales géneros de NGE, así como su localización dentro del hospedador:

Cuadro 1. Nematodos gastroentéricos en ovinos.

Localización	Género y especie
Abomaso	<i>Haemonchus contortus</i> <i>Trichostrongylus axei</i> <i>Teladorsagia ostertagi</i> <i>Teladorsagia circumcincta</i> <i>Mecistocirrus digitatus</i>
Intestino delgado	<i>Strongyloides papillosus</i> <i>Trichostrongylus colubriformis</i> <i>Trichostrongylus vitrinus</i> <i>Nematodirus battus</i> <i>Nematodirus lanceolatus</i> <i>Nematodirus spathinger</i> <i>Cooperia curticei</i> <i>Cooperia punctata</i> <i>Cooperia pectinata</i> <i>Bunostomum trigonocephalum</i> <i>Gaigeria pachyscelis</i>
Ciego	<i>Skrjabinema ovis</i> <i>Trichuris ovis</i>
Colon	<i>Oesophagostomum venulosum</i> <i>Oesophagostomum columbianum</i> <i>Chabertia ovina</i>

(Quiroz, 1989; Soulsby, 1988; Meana y Rojo, 1999)

Por su alta incidencia en todo el mundo y por los efectos que produce en el hospedador, *Haemonchus contortus* es considerado como el género de NGE más

importante de los rumiantes (Quiroz, 1989). En México se han descrito prácticamente todos los géneros, pero en casi todos los ecosistemas del país, el *H. contortus* es el que se encuentra con mayor frecuencia en todos ellos (Cuéllar, 2003).

Epidemiología.

La epidemiología de la nematodiasis gastroentérica depende de factores de los parásitos, factores relacionados con el ambiente y del hospedador.

Factores relacionados con el parásito:

El ciclo biológico de los NGE es directo, como se puede observar en la figura 1, consta de dos fases, una exógena que comienza con la eliminación de huevos hasta la formación de la fase infectante (L₃) y una fase endógena, que inicia por la ingestión de la L₃ (fase infectante) hasta el desarrollo de los adultos y la subsecuente producción de huevos, todo esto dentro del hospedador. Para que la L₃ sea ingerida por el hospedador, ésta debe subir a la punta de los pastos, por lo que requiere de tres mecanismos de migración larvaria, hidrotropismo positivo, fototropismo negativo a luz intensa y geotropismo negativo (Soulsby, 1988).

El ciclo completo comprendido de las dos fases, exógena y endógena, tiene una duración aproximada de entre 28 y 35 días, lo que indica que pueden ocurrir entre 10 y 12 ciclos anuales de estos parásitos.

La excreción de huevos es muy variable y depende del hospedador (edad, estado inmunitario, consistencia fecal) y del parásito (prolificidad de las hembras), en este sentido, algunos parásitos son muy prolíficos como *H. contortus* (5,000-10,000 huevos/día); moderadamente prolíficos, *Trichostrongylus* y *Ostertgin* (100-

200 huevos/día) y poco prolíficos como *Nematodirus* (50 huevos/día) (Meana y Rojo, 1999).

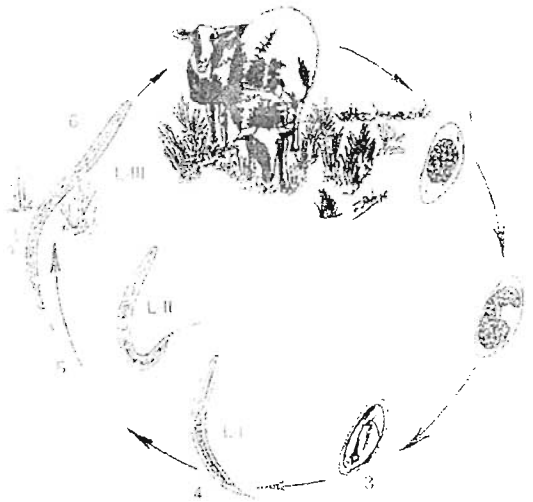


Fig. 1 Ciclo biológico de *Haemonchus contortus*

1, 2 y 3 desarrollo del huevo

4, 5 y 6 eclosión de L-I y desarrollo hasta L-III (Fase infectante) junto con sus dos mudas

Fuente: Meana y Rojo (1999)

Las larvas infectantes parecen ser capaces de sobrevivir en condiciones adversas sobre el suelo, permanecen enterradas en la tierra y, cuando la temperatura ambiental aumenta, emigran hacia la hierba (Meana y Rojo, 1999).

La fase exógena del ciclo biológico comienza con la eliminación de huevos en el excremento de los animales infectados, los cuales tienen forma ovoide e incoloros, su tamaño oscila entre 70-100 μm de longitud por 40-60 μm de anchura, excepto los de *Nematodirus* que miden más de 130 μm de longitud, salen en fase de

blástula con un número variable de blastómeros, según la especie, *Nematodirus* se reconoce fácilmente por tener ocho blastómeros. El desarrollo de la larva de primer estadio (L₁) ocurre entre 24 y 30 horas posteriores a la eliminación, evoluciona en un periodo de 2 a 3 días a larva de segundo estadio (L₂) y de 4 a 7 días hasta la formación de la larva infectante, en la que en la mayoría de los géneros de NGE es la larva de tercer estadio (L₃). Por su parte, la fase endógena, inicia con la ingestión de la L₃ por el hospedador, las larvas penetran la membrana mucosa (*H. contortus* o *Trichostrongylus*) o entran en las glándulas gástricas (*Teladorsagia*) y en un periodo de 1 a 2 días se transforman en larvas de cuarto estadio (L₄), donde permanecen por un periodo de 10 a 14 días, pasado este tiempo, emergen a la luz del órgano en donde se transforman en L₅ (adultos inmaduros) y después en adultos maduros, realizan cópula y comienzan a producir huevos en un periodo de 21 días posinfección (Lapage, 1981; Soulsby, 1988; Quiroz, 1989; Cuéllar 1992).

En algunas circunstancias el desarrollo larvario se detiene dentro del hospedador en L₄ durante 4 ó 5 meses, debido a algunos factores genéticos (tipo racial del hospedador), fisiológicos (gestación) e inmunológicos propios del hospedador, factores ambientales como meses fríos o épocas de secas; y también por la cantidad de parásitos existentes dentro del hospedador; a este mecanismo se le conoce como hipobiosis (Meana y Rojo, 1999; Quiroz, 1989).

Además, la L₃ requiere para su supervivencia de una humedad relativa alta, temperatura entre 10 y 20°C y ausencia de luz solar directa (Cuéllar, 1992),

Factores ambientales:

La nematodiasis gastroentérica es una enfermedad que se favorece por el pastoreo, ya que la larva infectante (L₃) está presente en la punta de los pastos para ser ingeridas por el animal cuando éste se alimenta (Vázquez y Nájera, 1987;

Cuéllar, 1992). Es una enfermedad propia de los sistemas productivos de pastoreo, los cuáles, son denominados extensivos o semiextensivos, además de que es un gran problema frecuente en los sistemas intensivos de praderas irrigadas (Cabaret y col., 1989; Cuéllar, 2002).

En México la presencia de los NGE se hace más crítica debido a que las zonas de pastoreo del país son comunales, esto quiere decir, que en la misma zona se pueden encontrar pastoreando tanto ovinos, bovinos y caprinos, o el que la zona esta sobrepastoreada por lo que se da una mayor contaminación por las larvas infectantes (Guevara y Romero, 1986; Cuéllar, 2002).

La época de lluvias representa una situación de alto riesgo ya que la humedad presente representa un factor climático determinante para el desarrollo y supervivencia de las larvas infectantes, ya que debido a una alta humedad origina que las larvas infectantes permanezcan en las pequeñas gotas de rocío que se forman al amanecer o al anochecer (Cuéllar, 2002).

Factores relacionados con el hospedador:

Los ovinos se consideran la especie en que con mayor frecuencia se encuentran los NGE y son más sensibles a la presentación de la enfermedad, debido a que pastorean al ras del suelo y son sumamente selectivos consumiendo forraje muy tierno, el cual contiene una gran cantidad de humedad y por lo tanto una mayor posibilidad de tener grandes cantidades de larvas infectantes (Cuéllar, 1992; Cuéllar, 2002)

La presentación de la enfermedad ocurre tanto en animales jóvenes como adultos, sin embargo, la presentación clínica de la enfermedad es casi exclusiva de

los animales jóvenes de aproximadamente seis u ocho meses de edad (Cuéllar, 1992).

También se presenta en mayor grado en animales subnutridos, ya que estos presentan cargas parasitarias mayores en relación con aquellos que están en un estado nutricional óptimo, esto se da en base a la cantidad y calidad del alimento suministrado, sobre todo en relación a la cantidad de proteína del alimento, ya que el nivel del suplemento proteico en la dieta influye en la habilidad del hospedador para desarrollar inmunidad sobre los NGE (Cuéllar, 1992; Coop y Kyriazakis, 1999).

La presentación de NGE también puede estar influenciada por los factores fisiológicos del hospedador, el más importante es el *alza posparto* o *alza lactacional*, que se refiere a un aumento en la eliminación de huevos de NGE en las ovejas que están cerca del parto y/o lactando, se tienen reportes que el pico de eliminación de HNGE ocurre dentro de las cuatro y ocho semanas después del parto, esto se debe a la presencia de la hormona prolactina que favorece el desarrollo masivo de larvas de NGE en estado de hipobiosis debido a una inmunosupresión del animal producida por dicha hormona, la cuál está presente hacia el final de la gestación y durante toda la lactación (Cuéllar, 2003).

Patogenia.

Algunos nematodos como el *H. contortus*, *Oesophagostomum* sp. y *Bunostomum* sp. son hemátofagos, pero para los otros géneros su alimentación se da por ingestión de tejidos del hospedador, fluidos tisulares o por el alimento ingerido por el hospedador (Cuéllar, 2002)

Dependiendo de factores como el número de parásitos presentes, géneros involucrados, edad del hospedador y el estado nutricional, los NGE pueden producir la presentación clínica de la enfermedad en el animal, la presencia de NGE en el tracto digestivo del animal hace que se alteren funciones como la digestión y absorción de nutrientes, lo que provoca un cuadro clínico de desnutrición o en el caso de los géneros hematófagos presenta un síndrome anémico, caracterizado por pérdida del apetito y palidez de las mucosas, ambos casos pueden afectar la producción de carne, leche o lana, así como la disminución de los parámetros reproductivos y pueden originar la muerte del animal (Dargie, 1980; Fox, 1997; Cuéllar, 2002).

La posible causa en la reducción de la ingesta de alimento por el animal es la variación en las concentraciones hormonales de la colecistoquinina y la gastrina, las cuales están involucradas fisiológicamente en la regulación del apetito, esta variación es inducida por los NGE en el tracto digestivo del animal (Cuéllar, 2002).

La presencia de parásitos en el abomaso o intestinos provoca importantes cambios estructurales en la mucosa, los NGE que se encuentran en el abomaso provocan modificaciones en las glándulas gástricas, las células parietales (productoras del HCl) y las cimogénicas (productoras de pepsina) son reemplazadas por células no diferenciadas y no funcionales, lo que trae como consecuencia una elevación del pH abomasal provocando una reducción en el número de células parietales fúndicas lo que origina que las condiciones locales sean menos favorables para la transformación de la proenzima pepsinógeno a su forma activa, pepsina, que da como resultado una digestión incompleta de los nutrientes, principalmente las proteínas (Dargie, 1980; Simpson y col., 1997; Meana y Rojo, 1999; Host, 2000; Cuéllar, 2002). En las infecciones por *H. contortus*, los daños más graves se producen una vez que las larvas han emergido de las glándulas y estas comienzan su acción hematófaga (Meana y Rojo, 1999).

En el intestino delgado las principales lesiones son, abrasiones de las vellosidades e hiperplasia de las criptas de Lieberkühn, estas lesiones se originan como una respuesta de adaptación a la infección por NGE, lo que origina una afectación en la permeabilidad epitelial provocando una disminución o pérdida de proteína plasmática en la luz intestinal (Simpson y col., 1997; Host, 2000; Cuéllar, 2002).

Además de los cambios en el apetito y en la fisiología intestinal se afecta drásticamente el metabolismo del nitrógeno, energía y de los minerales del hospedador, por ejemplo, los aminoácidos son desviados de su incorporación al músculo o piel hacia el hígado o epitelio digestivo con el consecuente resultado en la afectación en la producción de carne o lana (Dargie, 1980; Simpson y col., 1997; Host, 2000; Cuéllar, 2002).

Signos clínicos.

La nematodiasis gastroentérica está asociada a una serie de signos clínicos entre los que destacan una menor ganancia en peso, debilidad, mucosas pálidas mal estado general, inapetencia y frecuentemente diarrea (Cuéllar, 1992; Cuéllar, 2002).

En los animales jóvenes y adultos subnutridos, los cuáles llegan a albergar una mayor carga parasitaria a diferencia de los animales adultos con un óptimo nivel nutricional, hay una presentación de signos clínicos variables, dentro de los cuales se puede encontrar dos formas de cuadro clínico:

- Forma aguda. Se presenta diarrea, deshidratación y los corderos dejan de ganar peso, al presentarse una diarrea muy marcada adelgazan rápidamente y muestran una característica muy importante, la cuál es, la aparición de

animales con los cuartos traseros manchados (Meana, Rojo, 1999; Quiroz, 1989; Cuéllar, 1992; Cuéllar, 2003).

- Forma crónica. Esta presentación clínica es mas frecuente en los adultos, se caracteriza básicamente por emaciación; los animales pierden progresivamente el apetito con la subsiguiente disminución del peso corporal (Meana y Rojo, 1999; Quiroz, 1989; Cuéllar, 1992; Cuéllar, 2003).

La anorexia es un signo común, la reducción del consumo puede ser desde un 20% en infecciones producidas por *Teladorsagia* sp. hasta el 55% en el caso de *Trichostrongylus* (Cuéllar, 2002).

En cuanto a los trastornos digestivos, la diarrea puede aparecer en infecciones causadas por la mayoría de los géneros de NGE a excepción de *H. contortus*, en infecciones causadas por *Teladorsagia* sp. la aparición de la diarrea coincide con la maduración de larvas en adultos. La elevación del pH gástrico favorece el incremento de la población bacteriana, factor que influye en la patogenia de la diarrea (Dargie, 1980; Simpson y col., 1997; Meana y Rojo, 1999; Host, 2000; Cuéllar, 2002).

En las infecciones del intestino delgado ocurre un síndrome de mala absorción, la consecuencia clínica es la diarrea, que se debe a una elevada pérdida de agua fecal y de electrolitos como sodio, potasio, cloruro, bicarbonato, provocando acidosis, deshidratación e insuficiencia renal (Dargie, 1980; Simpson y col., 1997; Meana y Rojo, 1999; Host, 2000).

Los signos clínicos más predominantes en la infección por *H. contortus* son mucosas pálidas y debilidad del animal provocadas por la anemia, siendo la pérdida media de sangre al día de 0.05-0.07 ml, aunque puede observarse anemia

en animales que padecen infecciones con un cuadro clínico crónico por NGE no hematófagos, cuya causa se debe más a deficiencias nutritivas asociadas a la anorexia y a la excesiva pérdida de proteínas plasmáticas a través de la mucosa digestiva, que a una pérdida real de sangre (Meana y Rojo, 1999; Cuéllar, 2002). Las infecciones causadas por *H. contortus* presenta tres formas de cuadro clínico que son:

- Hemoncosis sobreaguda. Aparece en animales muy jóvenes expuestos a una infección masiva, la anemia se desarrolla rápidamente hasta llegar a la muerte del animal. Se presenta una eliminación de huevos en heces mayor a los 150,000 huevos por gramo de heces (hgh) (Meana y Rojo, 1999; Quiroz, 1989; Cuéllar, 1992; Cuéllar, 2003).
- Hemoncosis aguda. Se da por infecciones menos masivas y se caracteriza por anemia y edema en algunas zonas, como en la región submandibular, la cantidad de huevos en la heces es alta (100,000 hgh) (Meana y Rojo, 1999; Quiroz, 1989; Cuéllar, 1992; Cuéllar, 2003).
- Hemoncosis crónica. Es la más común y la más importante por la pérdida económica que provoca en el animal, se caracteriza por la pérdida gradual de peso y la cantidad de huevos eliminado no supera los 2,000 hgh (Meana y Rojo, 1999; Quiroz, 1989; Cuéllar, 1992; Cuéllar, 2003).

Lesiones.

En la necropsia se puede observar una gastritis con erosión superficial de la mucosa e hiperemia, lo que provoca una hipoproteinemia, debido a la disminución de las proteínas y a la pérdida de plasma a través de la mucosa lesionada en las infecciones por *Trichostrongylus*, en infecciones por *Teladorsagia* sp. hay dos tipos de

lesiones, en la teladorsagiasis tipo I hay formación de nódulos blancos elevados y umbilicados que rodean a las glándulas parasitadas, esto se debe a la hiperplasia de las células secretoras de moco, cuando las larvas salen producen una citosis epitelial grave y esto puede hacer que se observe un aspecto diftérico del abomaso, puede haber edema de los pliegues y pérdida de proteínas. En la teladorsagiasis tipo II se presentan cambios celulares intensos con hiperplasia, además se pierden células parietales y el pH del abomaso aumenta de 6 a 7, lo que provoca que el pepsinógeno no se convierta en pepsina y aumenta la cantidad de bacterias en el abomaso. El desprendimiento del epitelio puede ser grave, puede haber placas diftéricas, inflamación y congestión (Blood y Radostits, 1992).

En las infecciones por *H. contortus* se presenta degeneración grasa y anasarca. La migración de las larvas a las cavidades de las glándulas gástricas en la pared del abomaso y la lesión causada en la mucosa por la fijación de los adultos provoca abomasitis, lo que interfiere en la digestibilidad y absorción de proteínas, calcio y fósforo (Blood y Radostits, 1992).

Poco después de la infestación se aprecia un aumento considerable del pH abomasal debido a la pérdida de la acidez gástrica. En infecciones por *Chabertia ovina* se observa un engrosamiento, edema y petequias en la pared del colon y a veces contenido hemorrágico en la luz intestinal (Blood y Radostits 1992).

Diagnóstico.

El diagnóstico en la nematodiasis gastroentérica debe realizarse en base a los signos clínicos de la enfermedad, la historia clínica y los análisis de laboratorio, etcétera.

Diagnostico clínico.

Aunque los signos más frecuentes son la diarrea, falta de apetito, adelgazamiento y anemia que se presentan en la nematodiasis gastroentérica, estos también pueden aparecer también en otros procesos, por lo que se recomienda realizar un adecuado diagnóstico para descartar otras causas, por ejemplo, se debe sospechar de infecciones intensas en rebaños que pastorean o que han sido recientemente estabulados, en los que se aprecia un gran deterioro en el estado general de los animales (Meana y Rojo, 1999; Quiroz, 1989).

Diagnóstico de laboratorio.

Se realiza mediante análisis coprológicos a muestras colectadas del recto de los animales en las que se detectan los huevos que son eliminados por los parásitos, esto debe realizarse en forma cuantitativa (Técnica de Mc Master) y cualitativa (cultivo larvario), este último permite el estudio de las características morfológicas de las L₃ para poder detectar el género de NGE existente en la explotación animal (Cuéllar, 1986; Meana y Rojo, 1999; Quiroz, 1989).

Se recomienda realizar estudios hematológicos (valor de hematocrito) para conocer el estado general del animal y evaluar el efecto parasitario, ya que hay ocasiones en que el animal puede estar bien en su estado corporal pero con una anemia subclínica muy marcada, causada por géneros hematófagos (Cuéllar, 1986). Sin embargo, lo más confiable es realizar la necropsia de un caso clínico representativo del rebaño e identificar a los parásitos adultos (Soulsby, 1988).

Diagnóstico diferencial.

Se deben tener en cuenta varios procesos infecciosos parasitarios y nutricionales que coinciden en sus manifestaciones clínicas con los cuadros producidos por NGE, la diarrea y la anemia se presentan en otras parasitosis como en la cestodosis, fasciolosis, babesiosis y coccidiosis, así como enfermedades metabólicas y carenciales (hierro y cobalto) e intoxicaciones por plomo y selenio.

Cuadros clínicos que llevan a la caquexia se observan en las parasitosis ya indicadas y en otras, como en la verminosis pulmonar e infecciones por ectoparásitos. Se debe realizar un adecuado y certero diagnóstico diferencial en un proceso infeccioso como la paratuberculosis, que muy frecuentemente está enmascarada por infecciones intensas causadas por nematodos gastrointestinales (Meana y Rojo, 1999).

Tratamiento.

El tratamiento de los NGE debe contemplar un conjunto de acciones que combinen los tratamientos antihelmínticos estratégicos con prácticas de control que limiten los riesgos de la infección, en el cuadro 2 se presentan los principales grupos de antihelmínticos que existen en el mercado

Cuadro 2. Principales grupos de antihelmínticos existentes en el mercado.

Grupo	Principio activo	Dosis mg/kg	Vía de administración
Bencimidazoles	Tiabendazol	44.0	Oral
	Albendazol	5.0	Oral
	Fenbendazol	5.0	Oral
	Oxfendazol	5.0	Oral
Probencimidazoles	Febantel	6.0	Oral
	Tiofanato	50.0	Oral
	Netobimín	7.5	Oral
Imidazotiazoles	Levamisol	7.5	Subcutánea
Lactonas macrocíclicas	Ivermectina	0.2	Subcutánea y oral
	Moxidectina	0.2	Subcutánea
	Doramectina	0.2	Subcutánea
Nitrofenoles	Nitroxinil	10	Subcutánea
Salicilanilidas	Closantel	10	Subcutánea y oral

(Cuéllar, 1986; Meana y Rojo, 1999).

Los mecanismos de acción que presentan los grupos de antihelmínticos son diferentes. En el caso de los bencimidazoles impiden la unión de la alfa y beta tubulina para formar los microtúbulos de las células intestinales de los nemátodos, en los imidazotiazoles es actuando como un agonista en los receptores nicotínicos de la acetilcolina causando un acoplamiento de la placa neuromuscular de los NGE provocando una parálisis espástica (Wolstenholme y col., 2004); las lactonas macrocíclicas tienen dos efectos en los NGE, el primero es causando parálisis de la musculatura reduciendo con ello la motilidad del parásito, esto debido a que incrementan la liberación del GABA el cual es un neurotransmisor inhibitorio de los estímulos nerviosos de la placa neuromuscular y el segundo causan parálisis de la faringe del parásito provocando un estado de inanición que declina el almacenamiento de energía.

La utilización de los antihelmínticos se puede clasificar de acuerdo a su momento de aplicación, y este puede ser, curativo cuando es aplicado en el

momento en que la enfermedad a sido diagnosticada y algunas muertes se han presentado; táctico, cuando se tiene conocimiento de la epidemiología de la enfermedad y es aplicado durante la época de condiciones óptimas para el desarrollo de las fases infestantes; estratégico el cual tiene como objeto reducir contaminaciones de los pastos teniendo el conocimiento de los cambios estacionales de la infección y extendido cuando se aplican dosis de ataque o supresivas en momento cuando las poblaciones parasitarias declinan tanto en los pastos como en los animales, esto resulta en beneficio porque habrá menos contaminación de los potreros (Cuéllar, 2002).

Control.

Debido a la cantidad de factores que intervienen en la NGE es imposible indicar una receta especial para una situación dada. Sin embargo, se deberá buscar siempre el costo beneficio óptimo para lo cual es necesario además de las consideraciones epidemiológicas, inmunológicas, zootécnicas, llevar registro de ganancia de peso, producción de lana, leche, crías y relacionarlos con el programa o calendario de desparasitación ensayado (Quiroz, 1989).

La separación por edades permite introducir a los animales jóvenes a pastos nuevos con menor carga de larvas infectantes (Quiroz, 1989). Otra opción es evitar manejar el pastoreo con diferentes especies de animales (equinos, bovinos, ovinos), esto evitará el sobrepastoreo y por lo tanto el consumo de un alto número de larvas infecciosas (Torres y col., 2000). Así como el uso de sistemas de rotación de potreros, el cual puede ser utilizado para el control de NGE (Cuéllar, 1986; Quiroz, 1989).

La henificación o el ensilaje de la pradera permiten cortar el ciclo por medio de la muerte de las larvas. Esta condición ocurre durante la estación de sequía en

zonas tropicales en donde los rayos solares materialmente esterilizan desde el punto de vista parasitológico a la pradera (Quiroz, 1989).

Prevención.

En la actualidad se ha invertido una importante cantidad de recursos en el desarrollo y evaluación de vacunas eficaces para la prevención de NGE, este punto se tratará más ampliamente adelante.

Como se pudo observar la infección causada por NGE es una de las limitantes de mayor importancia en la producción ovina, esta enfermedad ha sido controlada casi exclusivamente con el uso de antihelmínticos, situación que ha ocasionado el desarrollo de Resistencia Antihelmíntica (RA) en los principales géneros de parásitos involucrados contra los diferentes grupos de antihelmínticos existentes en el mercado (Hounzangbe y col, 2005).

Definición de resistencia a los antihelmínticos.

En la ovinocultura mundial la Resistencia a los Antihelmínticos (RA) se está convirtiendo en un grave problema ya que este fenómeno se ha desarrollado rápidamente hacia uno o hacia todos los grupos de antihelmínticos existentes en el mercado (Jackson, 1991).

La Resistencia a los Antihelmínticos (RA) se define como el aumento significativo de los individuos de una población parásita, capaz de tolerar niveles de droga que ha probado ser letal para la mayoría de los individuos de la misma especie (Nari, 1987). Es el resultado de la selección activa hecha por los propios antihelmínticos, de los genes que regulan los mecanismos fisiológicos y bioquímicos responsables de evadir el efecto letal de estos fármacos (Coles y Simkins, 1977).

Tipos de resistencia a los antihelmínticos

Hay diferentes tipos de RA (Nari, 1987; Salles, 1998):

- Resistencia única: Cuando hay resistencia a un solo antihelmíntico.
- Resistencia colateral: Se presenta cuando la selección a un antihelmíntico es el resultado de la selección de otra droga con un modo de acción similar.
- Resistencia cruzada: Es el resultado de la selección de otra droga con modo de acción diferente.
- Resistencia múltiple: Se presenta hacia uno o más grupos de antihelmínticos, ya sea como consecuencia de la selección de individuos dentro de un mismo grupo de drogas o como resultado de la resistencia colateral.

Definición de resistencia a los antihelmínticos.

En la ovinocultura mundial la Resistencia a los Antihelmínticos (RA) se está convirtiendo en un grave problema ya que este fenómeno se ha desarrollado rápidamente hacia uno o hacia todos los grupos de antihelmínticos existentes en el mercado (Jackson, 1991).

La Resistencia a los Antihelmínticos (RA) se define como el aumento significativo de los individuos de una población parásita, capaz de tolerar niveles de droga que ha probado ser letal para la mayoría de los individuos de la misma especie (Nari, 1987). Es el resultado de la selección activa hecha por los propios antihelmínticos, de los genes que regulan los mecanismos fisiológicos y bioquímicos responsables de evadir el efecto letal de estos fármacos (Coles y Simkins, 1977).

Tipos de resistencia a los antihelmínticos

Hay diferentes tipos de RA (Nari, 1987; Salles, 1998):

- Resistencia única: Cuando hay resistencia a un solo antihelmíntico.
- Resistencia colateral: Se presenta cuando la selección a un antihelmíntico es el resultado de la selección de otra droga con un modo de acción similar.
- Resistencia cruzada: Es el resultado de la selección de otra droga con modo de acción diferente.
- Resistencia múltiple: Se presenta hacia uno o más grupos de antihelmínticos, ya sea como consecuencia de la selección de individuos dentro de un mismo grupo de drogas o como resultado de la resistencia colateral.

- **Reversión de resistencia:** Consiste en la disminución de individuos resistentes dentro de una población a la que se ha evitado presionar con el agente causal de su selección.
- **Selección contraria:** Es un tipo de reversión en la cual se refuerza e induce la selección a través de una droga de un modo de acción diferente a la que indujo resistencia.

Los grupos de antihelmínticos donde se ha reportado la RA son:

- **Probencimidazoles:** febantel, netobimín y tiofanato.
- **Bencimidazoles:** tiabendazol, oxfendazol, fenbendazol, albendazol, parbendazol, cambendazol y mebendazol.
- **Imidazotiazoles:** morantel, tetramisol y levamisol.
- **Derivados salicilanílicos:** rafoxanida, closantel.
- **Lactonas macrocíclicas:** abamectina, doramectina, ivermectina y moxidectina.

Causas de presentación de la resistencia a los antihelmínticos.

A partir de los años 60's cuando aparece el primer antihelmíntico de amplio espectro (Tiabendazol), se origina una nueva era en el control de los NGE, caracterizada por el uso exclusivo de antihelmínticos y la ausencia de un método de diagnóstico adecuado, lo que origina el uso indiscriminado de dichos antihelmínticos, aunado a esto existen diversos factores que pueden favorecer la presentación de la RA, entre los cuales se pueden citar:

- La falta de comprensión o interés en el problema de la nematodiasis gastroentérica que el productor tiene, lo que hace que el diagnóstico para la RA sea muy lento y en ocasiones nunca se realice por parte de éste (FAO, 2003).
- La falta de infraestructura necesaria para llevar los problemas sanitarios ocurridos a nivel de campo al laboratorio para lograr un diagnóstico adecuado de la RA, lo que conlleva a una gran falta de información del gobierno sobre los grandes problemas sanitarios y una mala planeación para tomar las medidas de control adecuadas (Coles y col., 1992; Nari y Hansen, 1999).
- La mayoría de los productores no pesan a sus animales antes de desparasitar, sino que dosifican de acuerdo al peso promedio del lote de animales calculado por ellos, esto implica que se provoque una subdosificación a todos aquellos animales que estén arriba del peso promedio calculado, esto se debe a que la mayoría del personal no ha sido capacitado para aplicar dosis completas a los animales (Torres, 2001)

- La mayoría de los laboratorios fabricantes de antihelmínticos no indican en sus etiquetas las dosis adecuadas para ovinos, ya que la dosis recomendada esta 1.5 o 2 veces abajo de la dosis requerida por los animales (Jackson, 2000b).
- El incremento en la frecuencia de desparasitaciones para el control de la nematodiasis gastroentérica realizada por el productor o por el MVZ parecen estar fuera de control, sobre todo en las explotaciones de climas tropicales, ya que los gobiernos de países donde se realiza este tipo de explotaciones han sugerido en sus programas de extensionismo que los pequeños rumiantes deben ser desparasitados con frecuencias mensuales o bimestrales (Torres, 2001).
- Un inadecuado diagnóstico permite el uso de una sola familia de desparasitantes, lo que permite a los NGE resistentes sobrevivir y prevalecer sobre las poblaciones que no son resistentes (Torres, 2001).
- El usar desparasitantes con eficacia reducida ha sido también una de las causas para la presentación de la RA, en ocasiones se han encontrado antihelmínticos que pueden tener concentraciones de principio activo menores o en algunos casos las concentraciones son nulas a las indicadas en las etiquetas (Torres, 2001).
- Un factor que hasta cierto punto puede parecer irrelevante es el movimiento de animales que contienen NGE resistentes a varias familias de antihelmínticos, este punto se puede considerar el más importante para la transmisión de cepas de NGE resistentes (Coles y col., 1992; Cuéllar, 2002).

- La subpoblación de estados libres, especialmente de huevos y larvas (refugio) no son afectadas directamente por el antihelmíntico dependiendo del tipo de resistencia, en NGE la precisión del tratamiento solo se realiza sobre una pequeña parte de la población de parásitos, por esta razón, el efecto de dilución del refugio es importante cuando el antiparasitario es aún efectivo. Muchos individuos del refugio suelen perderse por condiciones ambientales (deseccación), depredadores naturales o porque simplemente no encontraron el hospedador apropiado y llegaron al límite de sus reservas y mueren. Una vez en el hospedador los parásitos susceptibles y los resistentes estarán sujetos a las pérdidas provocadas por la defensas inmunitarias del hospedador lo que ocasiona que todos aquellos individuos que lograron superar todas estas barreras y el tratamiento con el antihelmíntico tendrán una gran importancia para la presentación de la RA, ya que por el gran potencial biótico de los parásitos les permite cambiar progresivamente la composición genética del refugio (Nari, 2001).
- La desparasitación en épocas críticas para los NGE es un factor importante en las zonas donde las condiciones del medio causan la destrucción natural de los NGE del refugio, cuando los animales son desparasitados en el momento en que la pradera se encuentre limpia solamente los NGE que sobrevivan a esta desparasitación van a infectar a esa pradera provocando la selección de cepas de NGE resistentes. (Coles y col., 1992; Nari, 2001; Cuéllar, 2002).
- En praderas donde se encuentran juntos ovinos y caprinos se presenta un gran problema, ya que los caprinos requieren una mayor cantidad de antihelmíntico que los ovinos, el desparasitante que se administra por vía oral es eliminado más rápidamente de la sangre en las cabras y lo más importante es que los caprinos son más susceptibles que los ovinos a las

infecciones por NGE en sistemas de pastoreo, todo lo anterior origina que los caprinos requieran con mayor frecuencia de tratamientos que los ovinos y por lo tanto se origina una mayor selección de cepas de NGE resistentes (Bogan y col., 1987; Jackson, 1991).

- Las cepas resistentes de parásitos que producen una gran cantidad de huevos, como el *H. contortus* puede predominar sobre las cepas de NGE susceptibles (Nari, 2001).
- En *H. contortus* y *Teladorsagia* que presentan hipobiosis en sus fases histotróficas pueden volverse resistentes a diferencia de aquellos géneros de NGE que no presentan este tipo de fases evolutivas (Jackson, 1991).
- La reducción de la hipobiosis podría acortar los ciclos de vida y así reducir el refugio de larvas que no han tenido acceso al antihelmíntico (Wolstenholme y col., 2004).
- Entre lo más importante de los NGE se encuentran las elevadas tasas de evolución en la sucesión de nucleótidos y el gran tamaño de su población lo que les da un nivel excepcionalmente alto en su diversidad genética (Kaplan, 2004).
- La resistencia a los antihelmínticos está basada en el hecho en que los niveles de ésta pueden aumentar rápidamente y que actualmente hay pocos antihelmínticos que se han desarrollado (Kaplan, 2004).
- Otro aspecto es el hecho de que la reversión a la susceptibilidad de los NGE a los antihelmínticos no parece ocurrir, lo que significa que la resistencia es perdurable. En teoría, la reversión a la susceptibilidad ocurre si el uso de un

antihelmíntico se discontinúa y los NGE resistentes a ese antihelmíntico sufren de una disminución en su estado de salud (Kaplan, 2004).

- Igualmente, quizá la reversión a la susceptibilidad pueda ocurrir si la selección en el tratamiento aplicado es con un antihelmíntico diferente, esto debe causar una disminución en la frecuencia de los alelos de resistencia al primer antihelmíntico utilizado (Kaplan, 2004).
- La resistencia puede originarse por diferentes caminos, uno de ellos es el cambio en el blanco molecular, esto quiere decir que el antihelmíntico no puede o tarda en reconocer el blanco y este se vuelve ineficaz; también puede ocurrir por el cambio en el metabolismo que puede inactivar o remover el antihelmíntico por lo que impide su activación; otra posibilidad es el cambio en la distribución del antihelmíntico en el órgano blanco que impide que tenga acceso a su sitio de acción y por último la amplificación de genes que puedan neutralizar la acción del medicamento (Wolstenholme y col., 2004).
- Es probable que los alelos de resistencia genética del parásito sean dominantes, como se ha sugerido para la resistencia a las avermectinas y a las milbemicinas. Si los heterocigóticos son resistentes, entonces la resistencia clínica será aparente o muy baja en aquellos alelos en donde las frecuencias de resistencia sean recesivos. Quizás haya pocos genes, o sólo uno, implicado en la resistencia. (Wolstenholme y col., 2004).
- La alta diversidad genética en los NGE, provoca que aumente la probabilidad de que los alelos de la resistencia estén presentes posiblemente en una alta frecuencia en una población. Si la proporción de NGE resistentes ha aumentado en comparación con los individuos susceptibles, o si la

resistencia está ligada a otros genes, entonces la resistencia tenderá a esparcirse en la población (Wolstenholme y col., 2004).

- Los NGE tienen un tiempo de reproducción corto y una alta fecundidad, por lo tanto, la producción de muchos individuos de varias generaciones en un tiempo corto origina que aumenta la extensión de los alelos de la resistencia a través de la población (Wolstenholme y col., 2004).
- Los ciclos de vida directos de los NGE implican que los alelos de la resistencia no se disipen por el paso a través de un hospedador intermediario. Las poblaciones de parásitos resistentes tienden a ser móviles, esto se agrava especialmente si los hospedadores se mueven (Wolstenholme y col., 2004).

En el cuadro 3 se presentan los principales mecanismos que originaron la presentación de la resistencia de los NGE a las diversas familias de antihelmínticos y entre ellos se encuentran:

Cuadro 3. Principales mecanismos de RA en los NGE.

Familia de antihelmínticos	Mecanismos de resistencia	Comentarios
Bencimidazoles	<p>Mutaciones en el isotipo 1 de la β-tubulina: F200Y, F167Y.</p> <p>Mutaciones en el isotipo 2 de la β-tubulina: F200Y, F167Y. Metabolismo y recepción alterados.</p>	<p>Las mutaciones mejor estudiadas y probablemente la más importante. F200Y parece ser la mutación más importante en el <i>H. contortus</i>, pero esto quizás no sea verdad para las demás géneros.</p> <p>Presente también en el <i>H. contortus</i>, la importancia de campo es desconocida. Quizás sea importante en el triclabendazol: la importancia en NGE es desconocida, pero probablemente secundario.</p>
Avermectinas y milbemicinas	<p>Mutación en los genes GABA-R.</p> <p>Sobreexpresión de glicoproteínas.</p>	<p>Existen evidencias moleculares para <i>Cooperia oncophora</i> y hay evidencias genéticas en poblaciones de <i>H. contortus</i>.</p> <p>Población genética y alguna evidencia farmacológica.</p> <p>La importancia relativa de estos dos mecanismos debe ser más determinada.</p>
Levamisol	Cambios en receptores nicotínicos de la acetilcolina.	Evidencia fisiológica y farmacológica: no hay datos moleculares a la fecha.

(Wolstenholme y col., 2004).

Situación de la resistencia a los antihelmínticos en el mundo.

Antecedentes de resistencia a antihelmínticos.

Los reportes iniciales de resistencia a los antihelmínticos fueron en 1950 hacia la fenotiazina, en donde el género de NGE involucrado fue *H. contortus* y la especie afectada fueron los ovinos (Drudge, 1964).

En el cuadro 4 se muestra los primeros reportes de RA:

Cuadro 4. Primeros reportes de RA en ovinos.

Fármaco	Hospedador	Año de aparición del antihelmíntico	Primera publicación de reportes de RA	Referencia
<i>Tiabendazol</i>	Ovino	1961	1964	Sangster (1979)
<i>Levamisol</i>	Ovino	1970	1979	Van Wyk y Malan. (1988)
<i>Ivermectina</i>	Ovino	1981	1988	Watson y col.(1996)
<i>Moxidectina</i>	Ovino	1991	1995	Leathwich (1995)

En 1961, el tiabendazol fue introducido como el primer antihelmíntico con eficacia de amplio espectro y actividad nematocida con baja toxicidad, la rápida aceptación y el uso extenso del tiabendazol marcó el inicio de la química moderna para el ataque a los helmintos del grupo de los bencimidazoles (Conway, 1964; Drudge, 1964) con lo anterior y hasta nuestros días se han obtenido diversos reportes de RA en el mundo como a continuación se muestra en el cuadro 5:

Cuadro 5. Casos de RA en diversos países del mundo.

País	Especie evaluada	Géneros de NGE involucrados	Fármacos a los que se detectó RA ¹	Autores (año)
Argentina	Ovina	<i>Haemonchus</i> . <i>Trichostrongylus</i> <i>Teladorsagia</i>	ABZ, LEV, IVM	Eddi y col. (1996)
Australia	Ovina	<i>Haemonchus</i> . <i>Trichostrongylus</i>	TBZ, CBZ, MBZ, PBZ.	Coles y Simpkin (1977)
	Ovina	<i>Trichostrongylus</i>	LEV y OXZ	Dash (1986)
Australia (cont.)	Ovina	<i>Haemonchus</i> . <i>Trichostrongylus</i> <i>Teladorsagia</i> <i>Nematodirus</i>	TBZ y LEV	Edwards y col. (1986)
	Ovina	<i>Haemonchus</i> .	ABZ, IVM, CLO, ABM, MOX, LEV	Love y col. (2003)
Brasil	Ovina	<i>Haemonchus</i> . <i>Trichostrongylus</i> <i>Teladorsagia</i>	ABZ., LEV, IVM., LEV-ABZ Y CLO.	Echevarria y col. (1996)
	Ovina	n.d.	CLO, LEV, ABZ, FBZ, IVM, TMS, DSF-TMS	Socol y col. (1996)
Cuba	Ovina	<i>Haemonchus</i> .	LEV, NC	Arece y col. (2004)
Dinamarca	Ovina	<i>Trichostrongylus</i> <i>Teladorsagia</i>	TBZ, LEV	Bjorn y col. (1991)
	Caprina	<i>Trichostrongylus</i> <i>Teladorsagia</i>	TBZ, LEV, IVM	Maingi y col. (1996)
EUA	Caprina	<i>Haemonchus</i>	IVM, FBZ y LEV	Millar y Craig (1996)
	Caprina	<i>Haemonchus</i> . <i>Trichostrongylus</i>	IVM, MOX.	Kaplan y col. (2005)
España	Caprina	<i>Teladorsagia</i>	NBM	Requejo y col. (1997)
Filipinas	Ovina y caprina	<i>Haemonchus</i> . <i>Trichostrongylus</i>	BZ	Ancheta y col. (2004)
Francia	Ovina	<i>Haemonchus</i> . <i>Trichostrongylus</i> <i>Cooperia</i> <i>Teladorsagia</i> <i>Oesophagostomum</i> <i>Chabertia</i>	ABZ, FB, FBZ, LEV., MBZ, OFZ, OIZ, NBM, PYR, TPH	Dorchies y col. (1991)
	Ovina y caprina	<i>Haemonchus</i> . <i>Trichostrongylus</i> <i>Cooperia</i> <i>Teladorsagia</i> <i>Oesophagostomum</i> <i>Chabertia</i>	FBZ, LEV.	Chartier y col. (1998)
India	Ovina	<i>Haemonchus</i>	FBZ, ABZ y TMS	Singh y col. (1995)

País	Especie evaluada	Géneros de NGE involucrados	Fármacos a los que se detectó RA ¹	Autores (año)
India (cont)	Ovina	<i>Haemonchus</i>	FBZ, ABZ, MBZ, MOR, LEV	Yadav y col. (1995)
	Ovina	n.d.	ABZ, LEV	Gill (1996)
	Ovina	<i>Haemonchus</i> , <i>Trichostrongylus</i> <i>Teladorsagia</i>	RFX	Singh y col. (1996)
	Ovina y caprina	<i>Haemonchus</i> .	FBZ, TPH	Yadav y col. (1996)
	Ovina	<i>Trichostrongylus</i>	IVM,	Alka y col.(2004)
Reino Unido	Ovina	<i>Teladorsagia</i>	TBZ; OFZ; FBZ, ABZ	Cawthorne y Whitehead (1983)
Reino Unido (cont.)	Ovina	<i>Haemonchus</i> .	TBZ	Cawthorne y Cheong (1984)
	Ovina	<i>Trichostrongylus</i> <i>Teladorsagia</i>	LEV	Coles y Simkins (1996)
Kenia	Ovina	<i>Haemonchus</i>	OFZ, TPH, y TBZ	Waruiru y col. (1996)
	Ovina	<i>Haemonchus</i>	IVM, ABZ, LEV	Waruiru (1997)
Malasia	Ovina	<i>Haemonchus</i>	ABZ, OFZ, FBZ, FB, IVM	Pandey y Sivaraj (1994)
Nueva Zelanda Nueva Zelanda (cont.)	Ovina	<i>Haemonchus</i> , <i>Trichostrongylus</i> <i>Teladorsagia</i>	ABZ	West y Probert (1989)
	Ovina y caprina	<i>Trichostrongylus</i> <i>Teladorsagia</i>	OFZ, LEV, IVM	McKenna (2001)
	Ovina	<i>Teladorsagia</i>	IVM	Pomroy y Whelan (1993)
	Ovina	<i>Teladorsagia</i>	IVM y MOX	Watson y col. (1996)
Paraguay	Ovina	<i>Haemonchus</i> , <i>Trichostrongylus</i> <i>Teladorsagia</i>	FBZ, LEV, IVM	Maciel y col. (1996)
Sudáfrica	Ovina	<i>Haemonchus</i> , <i>Trichostrongylus</i> <i>Teladorsagia</i>	RFX, FBZ, OXZ, CLO, IVM	Van Wyk y Malan (1988)
Uruguay	Ovina	<i>Haemonchus</i> , <i>Trichostrongylus</i> <i>Teladorsagia</i>	ABZ, LEV, IVM.	Nari y col. (1996)

¹ABM. Abamectina; ABZ albendazol, BZ. Bencimidazoles; CBZ, Cambendazol, DSF. Disofenol, FB, Febantel; FBZ. Fenbendazol.; IVM. Ivermectina; LEV. Levamisol; MBZ. Mebendazol; MOR. Morantel; MOX. Moxidectina; NBM Netobimín; OFZ. Oxfendazol; PBZ, Parbendazol; PYR pirantel RFX. Rafoxanide; TBZ. Tiabendazol; TMS. Tetramisol; TPH. Tiofanato; n.d. no determinado.

Situación de la resistencia a los antihelmínticos en México.

Antecedentes de resistencia a antihelmínticos en México.

En México los reportes de NGE resistentes a antihelmínticos son escasos y algunos de ellos se muestran en el cuadro 6. En 1988 se reporta por primera vez la detección de una cepa de *H. contortus* resistente a bencimidazoles, específicamente al albendazol. Esa cepa fue aislada de una explotación ovina de raza Pelibuey, y se empleó una prueba *in vitro* para conocer el factor de resistencia. El rebaño estudiado había sido desparasitado frecuentemente con albendazol y a los pocos días de la aplicación del antihelmíntico, algunos animales morían y poseían grandes cantidades del nematodo (Campos y col., 1988).

En 1992 Manifacio y col. evaluaron cuatro antihelmínticos contra esa cepa de *H. contortus* resistente al albendazol. Emplearon el levamisol (7.5 mg/kg PV por vía intramuscular), ivermectina (200 µg/kg PV por vía subcutánea), netobimín (7.5 mg/kg PV por vía oral) y albendazol (5 mg/kg PV por vía oral). A los 7 días postratamiento, el levamisol, ivermectina y netobimín mostraron una eficacia del 100%, mientras que para el albendazol fue del 68.8%, sin embargo, existió la presencia de huevos de NGE a los 15, 21 y 28 días en los animales tratados con netobimín.

Por otro lado, se ha detectado baja eficacia al tratamiento empleando fenbendazol y oxfendazol en *H. contortus* de Chapa de Mota, Estado de México (Negrete col., 1998) y Tlapacoyan, Veracruz (Salas y col., 1998) respectivamente.

Cuadro 6. Reportes de RA en México.

Lugar	Antihelmíntico ¹	Género de NGE	Autor (año)
Hueytamalco, Puebla	ABZ, FEN, OXF, FEB	<i>Haemonchus</i>	Campos y col. (1992)
Tizimín, Yucatán	ABZ, FEN, OXF, FEB	<i>Haemonchus</i>	Campos y col. (1992)
Tlapacoyan, Veracruz	SO-ABZ	<i>Haemochus</i>	Figueroa y col. (2000)
Este de Yucatán	ABZ	<i>Haemonchus</i>	Torres y col. (2003a)
Centro y sur de Yucatán	FEN, IVM	<i>Haemonchus</i> y <i>Trichostrongylus</i>	Torres y col. (2003b)
Tlaxcala	IVM, FEN	<i>Haemonchus</i> <i>Teladorsagia</i>	Montalvo y col. (2003)
Tabasco	NET, IVM	<i>Haemonchus</i> , <i>Teladorsagia</i> y <i>Oesophagostomum</i>	González y col. (2003)

¹ABZ= Albendazol, FEN= Fenbendazol, OXF= Oxfendazol, FEB= Febantel, SO-ABZ= Sulfóxido de albendazol, NET= Netobimin.

Como se puede observar, la aparición de RA en los rebaños ovinos de México es una realidad, pues existen las condiciones climáticas y de manejo del pastoreo que la favorecen. Por lo anterior es necesario establecer todas las acciones necesarias para continuar con su detección, especialmente en aquellas regiones con alta frecuencia de desparasitación y en donde se han introducido animales con cepas presumiblemente resistentes.

Diagnóstico de la resistencia a los antihelmínticos

Generalmente el diagnóstico de la RA se lleva a cabo mediante comunicados de los diferentes servicios oficiales de sanidad animal en diferentes países, la industria farmacéutica, el médico veterinario y por último y en menor grado por el productor. El diagnóstico de la RA debe estar en manos de profesionales entrenados para realizar las pruebas diagnósticas y/o interpretar los resultados enviados por el laboratorio, lo que hace necesario crear una estrecha relación entre el campo y el laboratorio, ya que es necesario el desarrollo de estudios especializados para determinar el tipo de RA de la cepa problema (Nari, 2001).

En la actualidad se puede diagnosticar la RA con técnicas *in vivo* e *in vitro*, las cuales son:

Técnicas *in vivo*

1. - Experimentos de dosis y sacrificio o pruebas controladas.

En este caso se requiere de animales parasitados artificialmente con los parásitos sospechosos de ser resistentes, los cuales se tratan con el antihelmíntico y posteriormente son sacrificados para aislar y contar los parásitos existentes (Campos, 1991). Esta prueba es costosa y generalmente se utiliza como una herramienta de investigación para confirmar algún caso especial de resistencia (Torres, 2001).

2. - Técnica de reducción de conteo de huevos (*Faecal egg count reduction test* (FECRT).

Es la técnica más utilizada en los diversos estudios de prevalencia e incidencia de NGE con RA en diferentes partes del mundo (Torres, 2001). Esta prueba compara el número de huevos eliminados antes y después del tratamiento con el antihelmíntico. Es necesario incluir un grupo testigo que sirva además de comparación para monitorear cambios que puedan ocurrir en la eliminación de huevos durante el estudio. El porcentaje de eficacia es el único parámetro que se toma en cuenta para medir la resistencia a los antihelmínticos evaluados mediante esta prueba, el cual siempre deberá ser igual o mayor al 95% (Campos, 1991; Torres, 2001).

Los resultados logrados con la prueba de TRCH estiman únicamente la eficacia antihelmíntica sobre la reducción en la eliminación de huevos, puesto que el número de huevos detectados no corresponde con el número de fases adultas de NGE existentes en el animal, aunado a que estrictamente sólo mide el efecto antihelmíntico sobre las hembras sexualmente maduras, las cuales son las responsables de la producción de huevos (Campos, 1991).

Salles (1998) menciona que esta prueba puede dar falsos positivos debido a:

- a. Los géneros de los parásitos presentes.
- b. Edad de los parásitos, periodo prepatente, mayor fertilidad de las hembras jóvenes, etcétera.
- c. Población parasitaria: hembras, machos y larvas y su acción patógena.
- d. Ritmo circadiano de los parásitos.
- e. Efecto multitudinario de infecciones intensas: disminución de la fertilidad de las hembras.

- f. Edad de los animales: la cantidad de huevos por gramo de heces puede ser más elevado en animales jóvenes.
- g. Estado general de los animales: nutricional, fisiológico, estado de salud.
- h. Ayuno previo.
- i. Distribución al azar de los huevos en el tracto digestivo del animal.
- j. Resistencia genética de los animales.
- k. Consistencia de las heces.
- l. Dosis inadecuada del antihelmíntico utilizado.

Hoy en día esta prueba es la más utilizada a nivel de campo para detectar la RA en los rebaños de pequeños rumiantes (Salles, 1998).

Técnicas *in vitro*

1. Eclosión de huevos (*egg hatch assay*)

Esta técnica ha sido desarrollada para la detección de resistencia hacia el grupo de los benzimidazoles (BZD), se basa en las propiedades ovicidas de estos antihelmínticos y en la capacidad de los huevos de las cepas resistentes para embrionar y eclosionar a concentraciones más altas que los de las cepas susceptibles (Campos, 1991; Torres, 2001; Álvarez y col., 2002; Cutullé y col., 2003).

Las desventajas que presenta esta técnica es el requerimiento de huevos no desarrollados, debido a que los BZD sólo actúan sobre el huevo en la primera parte del desarrollo, ya que si se presenta el desarrollo embrionario en los huevos, se vuelven menos susceptibles y pueden originar resultados falsos positivos (Campos, 1991; Torres, 2001; Cutullé y col., 2003).

Para algunos BZD, como el fenbendazol, no es conveniente la utilización de esta técnica debido a su poca solubilidad y por lo tanto su bajo poder ovicida. Cuando están involucrados varios géneros de NGE se presenta una gran dificultad en la interpretación de los resultados, por lo que se requiere utilizar el TRCH y la técnica de desarrollo larvario como pruebas complementarias (Álvarez y col., 2002).

El procedimiento de la técnica se lleva a cabo mediante la incubación de huevos de NGE sin embrionar durante 48 horas a 23° C en diluciones seriadas de antihelmíntico, se determina el porcentaje de huevos que eclosionan en cada dilución y se corrige por la mortalidad natural observada en los controles, mediante operaciones estadísticas se calcula la dosis eficaz 50 (DE₅₀), que es la concentración de antihelmíntico necesaria para inhibir la eclosión del 50% de los huevos.

2. Parálisis de huevos (*Egg hatch paralysis assay*)

Esta técnica se utiliza para la diferenciación entre las cepas resistentes y susceptibles evaluando la proporción de recuperación de la parálisis utilizando diferentes concentraciones de levamisol (LEV) en larvas no eclosionadas (Cutullé y col., 2003).

Al igual que la técnica de eclosión de huevos para BZD se necesitan huevos de NGE cultivados bajo condiciones extremadamente controladas, para que el desarrollo larval sólo llegue hasta el primer estadio larval (L₁), es necesario determinar el momento crucial para cada especie, para *T. colubriformis* y *H. contortus* se necesitan de 16 horas a 26° C en incubación y 15 horas a la misma temperatura para *Ostertagia* sp. (Dobson y col., 1996).

La desventaja de esta técnica es que las condiciones del periodo de incubación y administración del antihelmíntico deben ser estrictamente controladas, lo que no permite que esta técnica sea un método rutinario de diagnóstico de resistencia en trabajos de campo (Varady y Corba, 1999).

3. Parálisis larval (*Larval motility assay*)

Esta técnica es utilizada para determinar el porcentaje de L₃ que quedan paralizadas cuando se incuban en diluciones seriadas de antihelmíntico. Esta fue la primera técnica desarrollada para detectar resistencia al LEV y tartrato de morantel (Martín, 1979), actualmente se ha empleado para detectar la resistencia frente a las lactonas macrocíclicas (LM), BZD y closantel.

Se han observado problemas para lograr una buena repetibilidad de la técnica debido a la reversión de la parálisis larvaria cuando se emplea el LEV, sin embargo, esta reversión de la parálisis no se observa cuando se realizan lecturas a las 24, 48 y 72 horas, aún cuando se utilicen concentraciones mayores de 200 mg/ml de LEV, la parálisis es reversible (Álvarez y col., 2002).

Se han desarrollado técnicas de motilidad larval para detectar resistencia a BZD empleando eserina, que es un inhibidor de la acetilcolina; se observó que en presencia mayor de acetilcolina en las cepas resistentes de BZD se reduce la posibilidad de unión de la eserina a los receptores y de este modo retrasa o previene la parálisis (Sutherland y Lee, 1990).

La ventaja de esta técnica es que se utilizan L₃ que son fácilmente obtenidas de cultivos fecales, además de que este estadio se puede almacenar sin problema alguno por largos periodos (Cutullé y col., 2003).

La desventaja es que cuando se utilizan altas concentraciones de levamisol ocurre una dosis-respuesta atípica para inmovilizar a las larvas a diferencia de la utilización de bajas concentraciones (Cutullé y col., 2003). Se recomienda que el periodo de incubación óptimo sea de 24 horas, ya que si se incuba por un tiempo más prolongado se produce un rápido cambio en el porcentaje de motilidad larval entre las cepas susceptibles y resistentes (Martin, 2002).

4. - Desarrollo larvario (*Larval development assay*)

Se utiliza para detectar resistencia en los tres grupos de antihelmínticos. En esta técnica los huevos se desarrollan hasta L₃ en una placa con medio nutritivo y diferentes concentraciones de antihelmínticos, además de manejar placas de control que solo contienen medio nutritivo, los huevos se incuban 7 días a 26°C, tiempo en el que la mayoría de huevos de los diferentes géneros de NGE eclosionan y llegan hasta L₃, pasado este tiempo se adicionan unas pocas gotas de lugol y se procede a la lectura comparando el desarrollo alcanzado de las larvas en las placas control con el resto de las placas con el antihelmíntico (Johnstone, 1995).

La ventaja que presenta esta técnica es la de poder evaluar diferentes grupos de antihelmínticos en forma simultánea como por ejemplo: BZD, LEV, combinación de BZD y LEV y avermectinas/milbemicinas (Cutullé y col., 2003).

Esta técnica es la más utilizada para detectar resistencia en trabajos de campo. Su desventaja es que se requiere de un cuidadoso monitoreo de las placas que se incuban hasta la terminación de la prueba y que requiere de huevos libres de desechos orgánicos por lo que el aislamiento de los huevos es uno de los puntos más críticos e importantes de esta técnica (Le Jambre y col., 1976; Taylor, 1989, Johnstone, 1995).

5. - Inhibición de la ingestión larvaria (*Larval feeding inhibition assay*)

Mediante esta técnica se puede detectar resistencia frente a las LM (Jackson, 2000; Álvarez-Sánchez y col., 2002). Se basa en la actividad que poseen este grupo de antihelmínticos de inhibir la ingestión de alimentos de las L₁ de NGE, debido a que producen una parálisis de los músculos faríngeos (Álvarez y col., 2002).

Lo anterior se realiza mediante la medición del nivel de ingestión de *Escherichia coli* marcada con un compuesto fluorescente (isotiocianato de fluoresceína) por las L₁, las cuáles son incubadas en diferentes concentraciones de antihelmínticos, determinando la dosis que inhibe el 50% de la ingestión de *E. coli* mediante una valoración de la fluorescencia en el intestino de la L₁. La ventaja de esta técnica es que se pueden diferenciar cepas resistentes y susceptibles a estos grupos de antihelmínticos para diferentes géneros de NGE. Además de que es una técnica rápida y fácil de desarrollar ya que no se requieren L₃ (Álvarez y col., 2002).

6. - Unión a tubulina (*Tubulin binding assay*)

Esta técnica está basada en la diferente unión de los BZD a la tubulina obtenida de NGE susceptibles y resistentes (Lacey y Prichard, 1986).

Se desarrolla mediante la producción de un extracto crudo de tubulina de parásitos adultos, larvas infectivas o huevos, que es incubado con BZD marcados con tritio hasta alcanzar un equilibrio. Cuando el antihelmíntico queda libre es removido con carbón vegetal formando el complejo Benzimidazol-tritiado-tubulina (BTI) para ser estimado mediante un espectrofotómetro de centelleo líquido (Lacey y Prichard, 1986).

Los extractos de tubulina de los parásitos resistentes unen menos antihelmíntico (BZD) que aquellos que son susceptibles, por lo que la concentración proteica-tubulina ($\mu\text{g}/\text{ensayo}$) es comparada contra la cantidad de BZD-tritiado unido (Lacey y Prichard, 1986).

Las ventajas de esta técnica están dadas ya que la unión a tubulina está basada en cambios bioquímicos propios del parásito, por lo que ha superado muchos de los problemas inherentes en otras técnicas, además de que se puede utilizar a nivel de campo debido a que está estandarizado y se pueden comparar resultados entre laboratorios con más confianza que otras técnicas *in vitro* (Álvarez y col., 2002). Cuando se cuenta con abundantes géneros de NGE esta técnica es bastante rápida, sensible y segura.

La desventaja más grande es que esta técnica requiere el uso de costosos aparatos de laboratorio, además de que se requiere trabajar con isótopos radioactivos, por lo que se requiere de laboratorios aprobados para la utilización de estos y de personal especializado (Álvarez y col., 2002).

7. - Biología molecular

Actualmente se han desarrollado técnicas moleculares para la detección de RA en NGE, muchas de estas técnicas se basan en la reacción en cadena de la polimerasa (*Polymerase chain reaction* (PCR), la cual es muy útil porque la reacción puede diseñarse para que sea altamente específica, fácilmente reproducible y capaz de amplificar pequeñas cantidades de ADN. Se han desarrollado numerosos métodos basados en la PCR, pero los tres más empleados en la detección de resistencias son la PCR alelo-específica, la PCR-RFLP; PCR-*Restriction fragment length polymorphism*); y recientemente, la PCR a tiempo real (Elard y col., 1999).

Estudios actuales han demostrado que la resistencia a BZD en NGE está asociada con una mutación en el gen que codifica para la β -tubulina (Grant y Mascord., 1996). Esta mutación está dada por una sustitución de fenilalanina por tirosina, presente en las principales especies de NGE, está localizada en el aminoácido 200 del gen que codifica para el isotipo 1 de la β -tubulina (Elard y col., 1996; Elard y col., 1999).

Basándose en estos resultados, se ha desarrollado una prueba de PCR para detectar esta mutación en *H. contortus* y *T. colubriformis*, posteriormente, se desarrolló una PCR alelo-específica a partir de adultos y L₃ de *T. circumcincta* (Elard y col., 1999). Elard y Humbert (1999) modificaron este método y lo utilizaron para identificar los principales géneros de NGE y detectar la resistencia frente a BZD en cada uno de ellas.

Estas técnicas permiten determinar la proporción de cada genotipo en la población: susceptibles y resistentes. Por tanto, el nivel de resistencia en la población viene determinado por la proporción de individuos homocigóticos recesivos (rr), porque son los únicos que sobreviven a la dosis recomendada de antihelmúntico (Elard y col., 1999).

La principal ventaja de estas pruebas en comparación con otras técnicas *in vivo* e *in vitro*, radica en que son capaces de detectar los primeros individuos resistentes que aparecen en la población (Elard y col., 1999).

Control de la resistencia a los antihelmínticos.

La dependencia total a un solo medio de control en la RA ha demostrado ser muy poco sustentable y eficiente a largo plazo, sobre todo en zonas pobres en donde el sustento de los animales se lleva a cabo únicamente mediante el pastoreo (Waller, 1997; Barger, 1996).

Para poder llevar a cabo medidas adecuadas de control se requiere de un diagnóstico adecuado para determinar la presencia o ausencia de resistencia, este problema se favorece por la gran falta de infraestructura necesaria para llevar los problemas sanitarios ocurridos a nivel de campo con el laboratorio, que el productor tiene una gran falta de comprensión/interés en el problema de la RA, la falta de apoyo para la investigación del fenómeno de la RA en salud animal, situación que se ha venido agravando en los últimos años y que cierra el círculo vicioso de la falta de alternativas para disminuir la dependencia a drogas (Besier, 1997; Nari, 2001). La carencia de adecuadas técnicas estandarizadas para la obtención de un buen diagnóstico, conlleva a una gran falta de información del gobierno sobre los grandes problemas sanitarios y una mala planeación para tomar las medidas de control adecuadas y sobre todo la falta de profesionales entrenados para realizar las pruebas diagnósticas y/o interpretar los resultados enviados por el laboratorio (Coles y col., 1992; Nari, 2001).

Dentro de las medidas de control para la RA se encuentran el Control Integrado de Parásitos (CIP), dentro del cual se requiere de componentes importantes, estos son, la disponibilidad de técnicas para el diagnóstico de resistencia, un adecuado control de calidad de antihelmínticos, el conocimiento de la epidemiología parasitaria local, y el cambio en el manejo de métodos menos dependientes de los antihelmínticos (Nari, 2001), como por ejemplo:

1. Manejo del pastoreo

Este puede ser realizado por diferentes técnicas como:

- *Descanso de potreros.*- mediante este se pretende obtener pasturas seguras o eventualmente limpias de parásitos utilizando estrategias de manejo animal donde se busca minimizar la contaminación de praderas con larvas (Barger, 1996), se requiere de un conocimiento epidemiológico de la NGE, ya que se debe conocer la supervivencia de los estadios libres no parásitos de los diversos tipos de praderas y ecosistemas, ya que al no haber contacto del hospedador con el parásito se produce una baja en la reserva de larvas infectantes por acción directa de los rayos solares y de la desecación en los potreros, por lo que se requiere desocupar el potrero por un periodo de tiempo suficiente para que ocurra dicha mortalidad de las larvas (Barger, 1996). La desventaja que presenta este tipo de manejo es que se requiere que los potreros permanezcan libres semanas o meses, por lo tanto, se produce una pérdida en la calidad del forraje y es extremadamente perjudicial en los sitios donde la alimentación de los ovinos es mediante el pastoreo ya que estos, comen pasturas de excelente calidad y palatabilidad.
- *Pastoreo rotativo.*- En este sistema, los animales no ocupan siempre toda el área de pastoreo sino que en momentos determinados, existen áreas que se mantienen libres de animales, los tiempos de pastoreo pueden variar dependiendo la calidad y disponibilidad de forraje. Si bien en estos sistemas las cargas parasitarias aumentan, los periodos de descanso pueden ser extremadamente largos para hacer declinar drásticamente los niveles de contaminación de la pastura, en lugares templados la disponibilidad de L_3 es relativamente lenta, la supervivencia larvaria es mayor y la contaminación declina también más lentamente debido a que se necesita un periodo de descanso de los potreros de aproximadamente 90 días. En climas tropicales, se ha obtenido un adecuado control de NGE con tiempos de pastoreo de cuatro

días y descansos de 30 días, debido a que existe una mortandad de larvas entre las cuatro y seis semanas luego de la contaminación (Barger, 1996). La ventaja que presenta este sistema es la continua reducción de contaminación de las pasturas, una baja utilización de los antihelmínticos, siempre y cuando sea esta técnica acompañada de otra medida de control como el sistema FAMACHA o la utilización de hongos nematófagos.

2. Animales resistentes

Los animales resistentes tienen la habilidad de resistir al establecimiento y posterior desarrollo de la infección parasitaria, el individuo controla, con sus procesos de inmunidad innata o adquirida, el número de parásitos que se multiplican sobre él y disminuye el nivel de producción de huevos. En este punto es necesario establecer una diferencia entre los conceptos de *resistencia*, *resiliencia* y *tolerancia*. El término *resiliencia* indica la capacidad del animal de mantener niveles de producción aceptables a pesar de la infección parasitaria; por su parte, el término *tolerancia* indica la capacidad de mantener niveles productivos aceptables, pero sin la intervención del sistema inmunitario (Bisset, 2000a, Bisset, 2000b). La inconveniencia de tener animales resilientes o tolerantes es que debido a su acción contaminante de los potreros es perjudicial para el resto de los animales, sobre todo en los más jóvenes. La selección de razas más resistentes a los NGE puede contribuir al aumento de la producción, debido a la baja del número de parásitos, en diferentes investigaciones se ha demostrado que en los NGE existen diferencias genéticas entre razas y poblaciones de animales (Barger, 1989; Woolaston, 1991), estas razas/poblaciones de ovinos, cabras y bovinos requieren un mínimo de tratamientos con antihelmínticos. Una vez que está establecida la resistencia a NGE se mantiene de por vida y es efectiva para diferentes grupos de antihelmínticos.

Algunas razas de ovinos que han demostrado ser resistentes a los NGE son: Black belly (Yaswinski y col., 1980), Romanov, Merino (Gill y col., 1991), Saint

Croix, Katahdin (Parker y col., 1993), Florida (Torres y col., 1994), Romney, Red maasai (Mugambi y col., 1996) entre otras.

La ventaja de los animales resistentes es la reducción en la utilización de antihelmínticos, la desventaja es que requiere de un lento proceso de selección de animales resistentes (Parker, 1992).

3. Vacunas

Los avances más importantes en las vacunas para los NGE han sido el caracterizar los antígenos protectores y antígenos ocultos, sin embargo, la vacunación sigue siendo una alternativa atractiva al uso de antihelmínticos, aún cuando no se ha establecido la resistencia múltiple a los antihelmínticos. Sin embargo, las vacunas no logran reducciones rápidas de la intensidad de NGE susceptibles, que si logran conseguir los tratamientos antihelmínticos, los efectos de la vacunación serán más persistentes y los beneficios a largo plazo serán más grandes (Newton y Munn, 1999).

Los corderos muy jóvenes y las ovejas gestantes son los más vulnerables al *H. contortus* y otros géneros de NGE. Sólo el antígeno oculto H11 de *H. contortus* que es la designación abreviada para H110D, que es una glicoproteína integrante de la membrana obtenida de las microvellosidades intestinales de *H. contortus* ha mostrado ser eficaz como una vacuna, probablemente por la relación específica del anticuerpo que inhibe la actividad enzimática del antígeno (Newton y Munn, 1999).

4. FAMACHA

Existe una forma de evaluar un animal/rebaño por medio de informaciones que correlacionan datos clínicos y de laboratorio, Malan (1992) observaron una correlación entre la coloración de la conjuntiva ocular, el valor del Volumen del Paquete Celular (VPC) y la incidencia del *H. contortus*. Van Wyk y col. (1997) asociaron los valores de VPC con diferentes coloraciones de la conjuntiva ocular.

A principios de los noventas en Sudáfrica se investigó si era posible conocer el grado de anemia clínica causado por la infección con los nematodos por la clasificación del color de la mucosa de las membranas oculares (Malan y Van Wyk, 1992; Malan y col., 2001). Para tal fin se evaluaron de forma subjetiva las variaciones de color, sin estándares de color, cuando se obtuvieron los resultados, se desarrolló una carta de colores como se observa en la figura 2, en la cual podían compararse los colores de las membranas de la mucosa ocular del animal (Bath y col., 1996).



Figura 2. Tabla FAMACHA

Estas coloraciones fueron preestablecidas con auxilio de la computación gráfica, representando cinco grados de anemia, incluyendo pequeñas variaciones para cada grado. Estos autores también comprobaron que los diferentes grados de anemia presentaron una correlación de 0.8 con un grado de confiabilidad superior a 95% para las infecciones causadas por *H. contortus*. Fue entonces que estos autores presentaron el método FAMACHA, que es un acrónimo del autor de la idea, Dr. Faffa Malan (FAffa MALan CHArt). El objetivo de este método es identificar clínicamente animales resistentes, resilientes y sensibles a infecciones parasitarias, optimizando el tratamiento de forma selectiva en situaciones reales en el campo, sin la necesidad de recursos de laboratorio.

Cabe señalar que el sistema FAMACHA sólo debe ser utilizado en las infecciones por *H. contortus* en conjunción con otras medidas de control de helmintos (Van Wyk , 2001).

El problema con la estimación de la precisión cuando se usa el sistema FAMACHA, es que sólo son asignadas cinco categorías mientras que los valores de VPC pueden variar de 8 a 40% (más de 30 valores). Sin embargo, una categoría de FAMACHA que es asignada a un animal en el cual el VPC cae en alguna división arbitraria entre las categorías de FAMACHA, podría ser asignada de manera casi igualmente correcta a la más alta o a la más baja. Las evaluaciones incorrectas son entonces relativas al grado en el cual cada evaluación clínica varía del VPC (Van Wyk y Bath, 1998).

Existe un folleto explicativo elaborado por la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Pretoria, The Onderstepoort Veterinary Institute, The World Workshop Veterinary Association e Intervet Sudáfrica y con el apoyo de la FAO que explica lo que a continuación se presenta:

Por qué fue desarrollado el sistema FAMACHA:

- La infección por *H. contortus* (gusano palo de barbería) es el problema de salud más importante en los ovinos y caprinos en la mayoría de lugares que tienen lluvias en verano, particularmente en áreas tropicales y subtropicales. Si no se controla adecuadamente al parásito, hay grandes pérdidas en la producción y hasta la muerte.
- Debido a la sobre utilización de los antihelmínticos por muchos años, la resistencia a los antihelmínticos es un problema que se está incrementando, en muchos rebaños. En varios países hay resistencia a todos los grupos de antihelmínticos y la viabilidad de la producción ovina está amenazada.
- Mientras la mayoría de los ovinos (especialmente adultos) son capaces de sobrellevar los desfavorables efectos de la hemoncosis, una pequeña minoría no puede.
- Ambos, resistentes (habilidad de prevenir o eliminar la infección) y resilientes (habilidad de sobrellevar los efectos de parásitos) han demostrado ser heredables, aunque no altamente. Esto significa que los ovinos pueden ser seleccionados y criados para desarrollar estas características.
- Una vez que son detectados los ovinos incapaces de soportar la hemoncosis, pueden ser identificados para una atención especial sin tener que tratar a todo el rebaño. A largo plazo por medio de la selección de ovinos se puede lograr un rebaño resiliente y genéticamente adaptado al medio.

Principio en que el sistema es basado:

- La sangre consiste en una parte clara y fluida denominada plasma y un componente celular (principalmente células rojas) la proporción de células rojas/plasma determina si el animal esta sano o enfermo. Esta proporción puede ser medida en el laboratorio por métodos especiales, pero con práctica y entrenamiento también puede ser estimada casi con exactitud observando los cambios de coloración de las membranas mucosas de los ojos. Como los *H. contortus* son hematófagos, los efectos de una carga parasitaria severa en animales susceptibles provoca una disminución en las células rojas. Esto se observa en las membranas mucosas como una visible palidez la cual es provocada por la anemia. Monitoreando la anemia, pueden identificarse los animales resilientes y susceptibles. Algunos animales pueden volverse levemente anémicos y luego recuperarse sin tratamiento.

Usos y ventajas:

- Puede esperarse una disminución en la cantidad y frecuencia de las desparasitaciones para la mayoría de los animales del rebaño donde la carga parasitaria es alta.
- El desarrollo de la resistencia a los antihelmínticos en las poblaciones de parásitos puede disminuirse debido a que menos animales son tratados.
- A largo plazo la eliminación de los animales susceptibles pueden permitir la crianza de ovinos mejor adaptados.
- Identificando los ovinos anémicos se pueden dar los tratamientos correctos, si es necesario en dosis únicas o divididas, y probablemente se tratará un número pequeño de ovinos cada vez que se examine al rebaño.

- Si el rebaño se examina periódicamente, los animales pueden desparasitarse antes de que los signos de enfermedad y los efectos se vuelvan muy severos.
- Pueden identificarse y eliminarse del rebaño a los ovinos que repetidamente no pueden soportar la hemoncosis a pesar de llevar un eficaz programa de control.
- Pueden identificarse los animales que se escaparon al tratamiento o fueron subdosificados o desparasitados inadecuadamente, antes de que ocurran problemas graves.
- Si se utiliza un tratamiento ineficaz para la hemoncosis, se detectará más fácilmente porque habrá más animales anémicos después del tratamiento y, si se utiliza un medicamento eficaz, las mucosas pálidas se volverán más rojas después de una semana, si se provee de suficiente proteína en el alimento y la condición corporal es adecuada.
- Si hay una severa acumulación de larvas infectantes en la pastura, un aviso temprano del daño inminente es el aumento súbito en el número de ovinos anémicos.
- La técnica una vez aprendida es relativamente barata, si no es considerado el costo de mano de obra (que debe calcularse como costo fijo).
- El proceso de inspección de los ojos de los ovinos es rápido y fácilmente puede ser integrado con otras actividades como vacunación, pesaje, evaluación de condición corporal o conteo. Con buena práctica, pueden evaluarse hasta 500 ovinos por hora.

- Debido a que los ovinos son examinados frecuentemente, se pueden detectar otros problemas no relacionados con la parasitosis.
- La técnica es muy fácil y suficientemente confiable una vez aprendida bajo la guía de un instructor competente.

Precauciones y problemas potenciales:

- Sólo la hemoncosis puede monitorearse usando esta técnica. Debe emplearse un programa para el control de otros parásitos.
- Debe emplearse un programa integral de control de la hemoncosis conjuntamente con el sistema FAMACHA, ya que éste solo mejorará pero no reemplazará el programa de control.
- El conteo de huevos en las heces debe ser medido regularmente (cada 4 a 6 semanas).
- Hay otras causas de anemia que pueden causar confusión. Algunos ejemplos son: bunostomiasis, fasciolosis, parásitos externos, hemoparásitos, infecciones y deficiencias nutricionales. Aunque, hasta el momento la causa más importante de anemia en ovinos en clima templado de verano lluvioso como en Sudáfrica es el *H. contortus*.
- Por otro lado, ciertas condiciones pueden hacer que las membranas mucosas de los ojos aparenten ser más rojas de lo que deberían y esto enmascara la presencia de anemia. Algunos ejemplos son: polvo, establecimientos cerrados que irritan los ojos, calor, animales transportados por un largo periodo sin

descanso, fiebre, infecciones de los ojos y enfermedades asociadas a falla en la circulación sanguínea.

- Los ovinos deben monitorearse regularmente (por lo menos cada dos semanas, y posiblemente cada semana en la época de mayor frecuencia de *Haemonchus*).
- Los corderos y borregas gestantes o lactantes son más susceptibles y necesitan atención especial.

Uso práctico del sistema FAMACHA:

- Este sistema debe ser utilizado sólo después de haber sido totalmente explicado y demostrado por instructores propiamente entrenados.
- Usarlo solo como parte de un programa integral de control parasitario diseñado por un veterinario. No se debe usar por si solo.
- Se debe llevar a cabo la evaluación del rebaño cada dos o tres semanas por personas entrenadas, totalmente competentes para ver los cambios indicativos de anemia.
- Continuar con el programa integral de control parasitario hasta el final del periodo de hemoncosis.
- Siempre utilizar la tarjeta FAMACHA en las evaluaciones, no confiar en la memoria de veces anteriores.
- Cualquier ovino que se observe claramente anémico (categorías 4 ó 5 con la tarjeta FAMACHA, y casos dudosos (categoría 3), debe ser tratado (dosificado

o desparasitado) con un principio activo apropiado (en consulta con el veterinario supervisor) y marcado o identificado de alguna manera permanente (aretes, marcas en las orejas, muescas, cordones amarrados, etcétera).

- Se recomienda que los animales marcados permanentemente también tengan una marca temporal (crayones marcadores de lana) de diferentes colores o en diferentes sitios así el mismo ovino no es marcado permanentemente en la siguiente valoración.
- Si el sistema es usado en cabras se recomienda que cualquier animal graduado en la categoría 3 deberá ser tratado.
- Si una gran proporción (>10%) del rebaño se encuentra anémica (categorías 4 y 5) en cualquier evaluación, puede ser aconsejable dosificar todo el rebaño o cambiar de parcela si es apropiado. Consultar al veterinario si hay dudas.
- La decisión esencial que debe ser tomada en cada revisión es cuales animales deben ser tratados y cuales no. La asignación de categorías es lo menos importante.
- Si el rebaño ha estado en la misma parcela por más de dos meses, sólo deben tratarse los ovinos anémicos antes de que el rebaño sea cambiado de parcela. Si es necesario desparasitar a todo el rebaño, entonces debe dejarse en la misma pradera por lo menos una o dos semanas antes del cambio.
- Los borregos identificados que necesitan dos dosis extras (más de la dosis normal de tratamiento del rebaño), son elegibles para ser eliminados, los que necesiten tres o más dosis extras necesariamente se eliminarán.

- Pueden recordarse fácilmente las proporciones del rebaño en cada categoría (de la uno a la cinco) descartando cada animal en el histograma que se provee. Esto puede ser realizado por cualquiera y constituye un recurso visual fácil de la situación del rebaño.
- Si el rebaño es muy grande, puede evaluarse una muestra aleatoria de 50 ovinos. Si el porcentaje combinado de categorías 1 y 2 excede el 80% (de preferencia el 90%) y no hay categorías 4 y 5 en la muestra, es poco probable que haya riesgo al no examinar el rebaño completo. Sin embargo, si algún ovino es categorizado como 4 ó 5, o si la categoría 3 excede del 10 al 20%, será conveniente examinar todo el rebaño.
- Los animales despigmentados en su piel pueden parecer anémicos inclusive a distancia, porque su nariz y/o vulva se ven pálidas.
- Se deben examinar especialmente los ovinos que se retrasan en el rebaño. Ellos pueden estar padeciendo los efectos de la anemia.
- Siempre revisar a los animales con edema submandibular (cuello de botella), es decir, la presencia de un suave abultamiento debajo de la mandíbula. Se deben desparasitar todos los ovinos con edema submandibular, independientemente de la presencia o ausencia de anemia.

5. - Hongos nematófagos.

El principio de esta medida de control es que los hongos están destinados a combatir los estados libres de NGE que se encuentran en la materia fecal, estos poseen la capacidad de capturar NGE por medio de trampas adherentes, el hongo penetra al interior de su presa perforándole su cutícula y desarrollando un bulbo a

partir del cual las hifas tróficas invaden progresivamente al parásito y absorbe su contenido provocando su muerte (Barnes y col., 1995).

Últimamente se ha utilizado el género *Duddingtonia flagrans*, el cual tiene una amplia distribución mundial, las clamidosporas de *D. Flagrans* se utilizan en el alimento, después de pasar por el tracto gastrointestinal, produce una red de tipo tridimensional, que atrapa a las larvas y las destruye (Barnes y col., 1995).

La principal ventaja de la utilización de este tipo de hongos es que si se utilizan correctamente no producirá una eliminación total de la población larvaria, pero esto permite un aumento gradual de la inmunidad, lo que conlleva a una menor dependencia de los antihelmínticos (Barnes y col., 1995).

6.- Empleo de agujas de cobre.

El cobre (Cu) es un mineral que a pesar de la poca cantidad requerida en la alimentación de los animales, ha mostrado ser esencial para el crecimiento y la formación de hemoglobina. Es un componente de varias metaloenzimas identificadas en células y tejidos, entre las enzimas que necesitan la presencia del Cu se encuentra la ceruloplasmina, la cual está relacionada con la liberación de hierro de las células al plasma, por lo cual una deficiencia de Cu disminuye la habilidad del animal para absorber hierro y utilizarlo en la síntesis de hemoglobina, también es un componente en la citocromo oxidasa, importante en la fosforilación y oxidación; es un componente importante en la proteína de la sangre llamada eritrocupreina, la cual está presente en los eritrocitos y juega un papel muy importante en el metabolismo del oxígeno. Además el Cu participa en la absorción del hierro en la mucosa intestinal y se ha observado que participa en el sistema inmune, ya que su deficiencia ocasiona una disminución en las poblaciones de células T (Blood y Radostits, 1992).

La disponibilidad de este mineral, para ser aprovechada por los animales, depende de su capacidad de absorción en el intestino más que su concentración en la dieta. Esa absorción varía dependiendo de las fuentes de alimento por razones aun no conocidas (Blood y Radostits, 1992).

La provisión de Cu en los pequeños rumiantes recién nacidos se realiza a través de la acumulación de cobre en el hígado del feto, por lo que estos valores pueden ser bajos si la madre tiene un aporte inadecuado de Cu (Blood y Radostits, 1992).

El sulfato de Cu se ha utilizado para el control de los NGE en rumiantes, sin embargo, para su correcto funcionamiento el sulfato necesita llegar directo al abomaso para encontrarse en un medio ácido donde los compuestos letales del Cu puedan ser liberados. Las partículas de óxido de Cu, pasan a través del rumen y se alojan en los pliegues del abomaso donde liberan los iones de Cu, los cuáles tiene poder antihelmíntico (Langlands y col., 1989; Judson y col., 1984). Bang y col. (1990), trabajando con ovinos a los cuales infectaron artificialmente *T. colubriformis*, *T. circumcincta* y *H. contortus* además de 5 g de alambres de óxido de Cu, observaron una reducción en la población adulta del 96 % para *H. contortus* y 56 % para *T. circumcincta* pero sin reducción para *T. colubriformis* (Bang y col., 1990).

Chartier y col. (2000) en cabras lecheras infectadas artificialmente con *T. colubriformis*, *T. circumcincta* y *H. contortus*, reportan que las cabras infectadas y que recibieron una dosificación de 4 g de Cu presentan reducciones en las cuentas de huevos por gramo de heces (hpgh) entre 65% y 89 %, sin embargo, el efecto solo se da contra *H. contortus*, donde hallaron una reducción de parásitos adultos de un 75% comparado con el grupo no tratado (Chartier y col., 2000).

Por lo tanto, las agujas de cobre es un punto estratégico de control que permite reducir las pérdidas causadas por los NGE en los ovinos, sin embargo, es necesario determinar el efecto de las dosis repetidas de agujas de Cu sobre la salud de los ovinos para prevenir intoxicaciones debido a que esta especie es muy susceptible al Cu.

CONSIDERACIONES FINALES

La resistencia a los antihelmínticos en parásitos de importancia veterinaria es un problema mundial. Se sabe poco acerca de cómo esta resistencia ha surgido y cómo se puede revertir. Hasta que se desarrollen métodos novedosos de control de NGE, es necesario aplicar las estrategias existentes para llevar al máximo la producción ovina nacional y mundial.

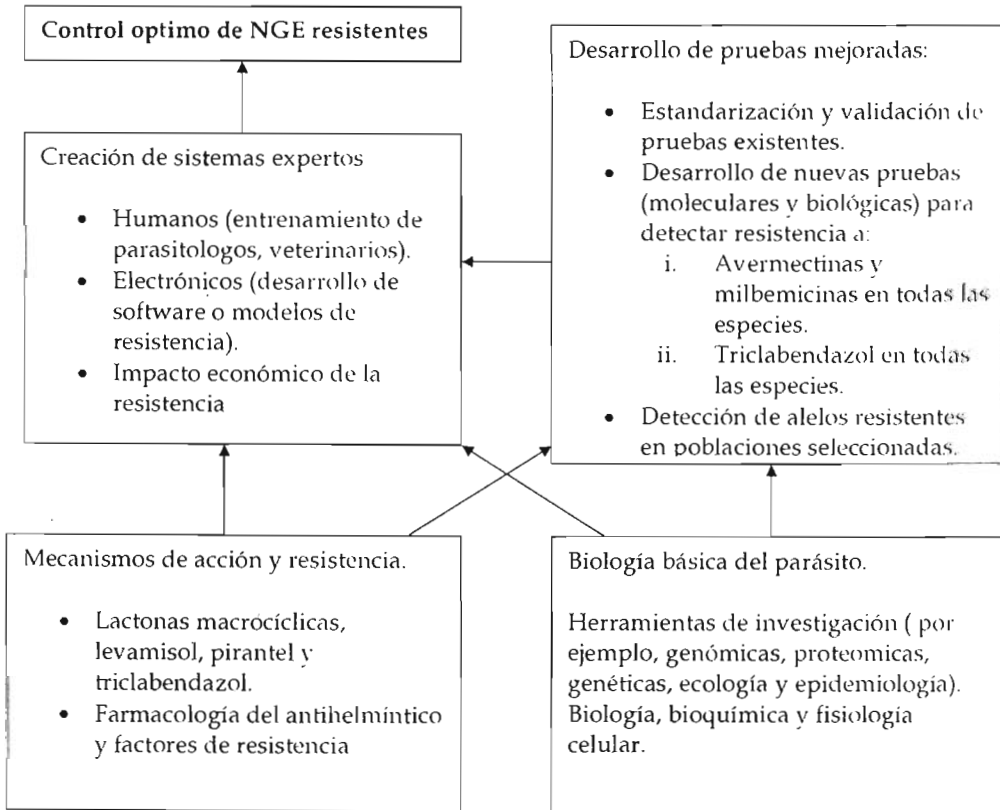
De igual manera, es importante hacer los máximos esfuerzos para desarrollar, validar y utilizar sistemas del control integrado de parásitos para contrarrestar los efectos producidos por la resistencia.

La única estrategia práctica para el control de la resistencia a los antihelmínticos está enfocada a disminuir la utilización de estos y la necesidad en la utilización de sustancias no químicas para el tratamiento de los NGE o, en dado caso, utilizar el antihelmíntico eficaz de una manera más inteligente.

A menos que los enfoques para utilizar antihelmínticos en los pequeños rumiantes no cambien dramática y rápidamente en muchas áreas del mundo no es posible que haya un antihelmíntico eficaz para un futuro cercano.

Para obtener un control óptimo de los NGE se requiere de los siguientes puntos que se muestran en el esquema 1:

Esquema 1. Control optimo de NGE resistentes



BIBLIOGRAFÍA

Alka, R.M., Gopal, K.S., Sandhu, K.S., Sidhu, P.K. (2004). Efficacy of abamectin against, ivermectin-resistant strain of *Trichostrongylus colubriformis* in sheep. *Vet. Parasitol.* 121, 277-283.

Álvarez, S.M., Pérez, G.J., Rojo, V.F. (2002). Métodos para detección de la resistencia antihelmíntica. *Arg. Vet. J.* (24): 125-136.

Ancheta, P.B., Dumilon, R.A., Venturina, V.M., Cerbito, W.A., Dobson, R.J. Lejambre, L.F., Villar E.C., Gray, G.D. (2004). Efficacy of benzimidazole anthelmintics in goats and sheep in the Philippines using a larval development assay. *Vet. Parasitol.* 120, 107-121.

Arece, J., Mahieu, M., Archimede, H., Aumont, G., Fernández, M., González, E., Cáceres, O., Menéndez-Buxadera, A. (2004). Comparative efficacy of six anthelmintics for the control of gastrointestinal nematodes in sheep in Matanzas, Cuba. *Small Rum. Res.* 54, 61-67.

Bang, K. S.; Familton, A. S.; Sykes, A. R. (1990) Effect of copper wire particle treatment on establishment of major gastrointestinal nematodes in lambs. *Research in Veterinary Science.* 49:132-137.

Barger, I.A. (1989). Genetic resistance of hosts and its influence on epidemiology. *Vet. Parasitol.* 32: 21-35.

Barger, I.A. (1996). Prospects for integration of novel parasite control options into grazing systems. *Int. J. Parasitol.* 26: 1001-1007.

Barnes, E.H., Dobson, R.J., Barger, I.A. (1995). Worm control and anthelmintic resistance: adventures with a model. *Parasitol. Today.* 11: 55-63.

Bath, G., Malan, F., Van Wyk, J. (1996). The "FAMACHA" Ovine Anaemia Guide to assist with the control of haemonchosis. Proceedings of the 7th Annual Congress of the Livestock Health and Production Group of the South African Veterinary Association, Port Elizabeth, 5-7 June, 5.FAO

Besier, R.B. (1997). Ecological selection for anthelmintic resistance: re-evaluation of sheep worm control programs. En: *Managing anthelmintic resistance in*

endoparasites. Decima sexta conferencia internacional de la W.A.A.V.P. Sun City, South Africa. 30-80.

Bisset, S. (2000a). Practical ways of implementing identification of host resistance in sheep and its use in breeding programmes. En: FAO TCP workshop. Sustainable worm control programmes for sheep and goats. South Africa. 16-21.

Bisset, S. (2000b). Possible ways of testing resilience in sheep. En: FAO TCP workshop. Sustainable worm control programmes for sheep and goats. South Africa. 22-25.

Bjorn, H., Monrad, J., Nansen, P. (1991). Anthelmintic Resistance in Nematode Parasites of Sheep in Denmark with Special Emphasis on Levamisole Resistance in *Ostertagia circumcincta*. Acta Vet. Scand. 32, 145-154.

Blood, D.C., Radostits, O.M. (1992). Medicina veterinaria. Nueva Editorial Interamericana. 7ª Edición. México.

Bogan, J., Benoit, E., Delatour, P. (1987). Pharmacokinetics of oxfendazole in goats a comparison with sheep. J. Vet. Pharmacology. 10: 101-104.

Cabaret, J., Anjorand, V., Leclere, L. (1989). Parasitic risk factors on pastures of French dairy goat farms. Small Ruminant. Res. 2: 69-78.

Campos, R.R., Herrera, R.D., Quiroz, R.H., Jenkins, S. (1988). Hallazgo de una cepa de *Haemonchus contortus* resistente a benzimidazoles. Mem. I Congreso Nacional de Producción Ovina, AMTEO. Calera, Zacatecas.

Campos, R.R. (1991) Diagnóstico y control de nematodos resistentes a los antihelmínticos en: Diagnóstico y Control de Parásitos de animales y el hombre. Edit. por Quiroz, R. H. UNAM, 506-527.

Campos, R.R., Herrera, R.D., Quiroz, R.H. (1992). Diagnóstico *in vitro* de *Haemonchus contortus* resistente al albendazol, fenbendazol, oxfendazol, y febantel en tres rebaños ovinos Tabasco o Pelibuey. Vet. Méx. 23 (1): 51-56.

Cawthorne, R.J.G., Whitehead, J.D. (1983). Isolation of benzimidazole resistant strains of *Ostertagia circumcincta* from British Sheep. Vet. Rec., 112, 274-277.

Cawthorne, R.J.G., Cheong, F.H. (1984). Prevalence of anthelmintic resistant nematodes in sheep in south-east England. Vet. Rec., 114, 562-564.

Coles, G.C., Simkins, K. (1977). Resistance of nematode eggs to the ovicidal activity of benzimidazoles. *Res. Vet. Sci.* 22, 386-387.

Coles, G.C., Bauer, C., Borsteede, F.H.M., Geerts, S., Klei, T.R., Taylor, M.A., Waller, P.J. (1992). World Association for the advancement of veterinary parasitology. (W.A.A.V.P). Methods for the detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance. *Vet. Parasitol.* 44: 35-44.

Coles, G.C., Simkins, K. (1996). Resistance to levamisole. *Vet. Rec.*; agosto, 124.

Conway, D.P. (1964). Variance in effectiveness of thiabendazole against *Haemonchus contortus* in sheep. *Am. J. Vet. Res.* 25: 844-845.

Coop, R.L., Kyriazakis, I. (1999). Nutrition-parasite interaction. *Vet. Parasitol.* 84: 187-204.

Cuéllar, O.J.A. (1986). Parasitosis del aparato digestivo. Nematodiasis gastroentérica. En: Principales enfermedades de los ovinos y caprinos. Edit. P. Pijoan A. y J. Tórtora. México.

Cuéllar, O.J.A. (1992). Epidemiología de las helmintiasis del aparato digestivo y respiratorio en ovinos y caprinos. Mem. Curso: *Principios de helmintología veterinaria en rumiantes y cerdos*. Escuela de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Morelia, Mich..

Cuéllar, O.J.A. (2002). Agentes etiológicos de la nematodiasis gastrointestinal en los diversos ecosistemas de los pequeños rumiantes en México. Memorias del Segundo Curso Internacional: Epidemiología y Control Integral de Nematodos Gastrointestinales de Importancia Económica en Pequeños Rumiantes. Mérida, Yucatán.

Cuéllar, O.J.A. (2003). Efecto de la parasitosis sobre la eficiencia alimenticia de los ovinos. Memorias del curso *Alimentación en ovinos*. AMTEO. Pachuca, Hidalgo.

Cutullé, C., Eddi, C., Caracostantogolo, J., Castaño, Z. R., Schapiro, J. (2003). Métodos *in Vitro* para el diagnóstico de resistencia antihelmíntica. *Vet. Arg.* Vol 16 (157): 514-521.

Chartier, C., Pors, I., Hubert, J., Rocheteau, D. Benoit, C., Bernard, N. (1998). Prevalence of anthelmintic resistant nematodes in sheep and goats in Western France. *Small Ruminant Res.* 29: 33-41.

Chartier, C.; Etter, E.; Hoste, H.; Pors, I.; Mallet, S. (2000) Effects of the initial level of milk production and of the dietary protein intake on the course of natural nematode infection in dairy goats. *Veterinary Parasitology*. 92: 1-3.

Coop. R.L., Jackson, F., Jackson, E., Fitzsimons, J. (1988). Nematodiasis infection in lambs on an alternate grazing system of husbandry. *Res. Vet. Sci.* (45): 62-67.

Dalton, J.P., Mulcahy, G. (2001). Parasite vaccines -a reality?. *Vet. Parasitol.* 98: 149-167.

Dargie, J.D. (1980). The pathophysiology effects of gastrointestinal and liver parasites in sheep. En: *Digestive physiology and metabolism in ruminants*. Ed. Por Ruckebush y Thivend. Avi Publishing Co. USA.

Dash, K.M. (1986). Multiple anthelmintic resistance in *Trichostrongylus colubriformis*. *Aust. Vet. J.* 63:2, 47

Dynes, R.A., Poppi, D.P., Barrell, G.K., Sykes, A.R. (1998). Elevation of feed intake in parasite-infected lambs by central administration of a cholecystokinin receptor antagonist.. *Br. J Nutr.* 79: 47-54.

Dobson, R.J., Lejambre, L., Gill J.H. (1996). Management of Anthelmintic Resistance: Inheritance of Resistance and Selection with Persistent Drugs. *Int. J. for Parasitol.* 26(289), 993-1000.

Drudge, J.H. (1964). Field studies on parasite control in sheep: comparison of thiabendazole, ruelene and phenothiazine. *Am. J. Vet. Res.* 25: 1512-1518.

Eddi, C., Caracastantogolo, J., Peña, M., Schapiro, L., Marangunich, L., Waller, P.J., Hanser, J.W. (1996). The prevalence of anthelmintic resistance in nematode parasites of sheep in Southern Latin America: Argentina. *Vet. Parasitol.* 62: 189-197.

Edwards, J.R., Wroth, R., Chaneet, G.C., Besier, R.B., Karlsson, J., Morcombes, P.W., Dalton-Morgan, G., Roberts, D. (1986) Survey of anthelmintic resistance in Western Australian Sheep flocks, 1. Prevalence. *Aust. Vet. J.* 63: 5, 135-138.

Echevarria, F., Borba, M.F.S., Pinheiro, A.C., Waller, P.J.; Hansen, J.W. (1996). The prevalence of anthelmintic resistance in nematode parasites of sheep in Southern Latin America: Brazil. *Vet. Parasitol.* 62, 199-206.

Elard, L.; Comes, A.M.; Humbert, J.F. (1996). *Mol Biochem Parasitol*, 79, 249-253.

Elard, L.; Humbert, J.F. (1999). *Parasitol Res*, 85, 452-456.

Elard, L.; Cabaret, J.; Humbert, J.F. (1999). *Vet Parasitol*, 80, 231-237.

FAO. (2003) Resistencia a los antiparasitarios. Estado actual con énfasis en América Latina. Roma, Italia.

Figuroa, C.J.A., Méndez, M.R.D., Berruecos, V.J.M., Álvarez, L.J.A. (2000). Detección de resistencia en *Haemonchus contortus* al sulfóxido de albendazol inyectado mediante la prueba de campo de reducción de huevos en ganado ovino. *Rev. Méx.* 31 (4): 309-312.

Fox, M.T. (1997). Pathophysiology of infection with gastrointestinal nematodes in domestic ruminants: recent developments. *Vet. Parasitol.* 72: 285-308.

Gill, J.H.; Redwin, J.M.; Van Wyk, J.A.; Lacey, E. (1991). *Int J Parasitol*, 21, 771-776.

Gill, B.S. (1996) Anthelmintic resistance in India., *Vet. Parasitol.* 63, 173-176.

González, G.R., Torres, H.G., Nuncio, O.M.G.J., Cuéllar, O.J.A., Zermeno, G.M.E. (2003). Detección de eficacia antihelmíntica en nematodos de ovinos de pelo con la prueba de reducción de huevos en heces. *Livestock Res. Rural Development.* (15): 12-2003.

Grant, W.N.; Mascord, L.J. (1996). *Int J Parasitol*, 26, 71-77.

Guevara, H.N., Romero, G.J. (1986). Identificación y frecuencia de nemátodos gastrointestinales en ovinos y su relación con los factores ambientales y socio-económicos del municipio de Apan, Hidalgo. Tesis licenciatura. F. E. S. Cautitlán, U.N.A.M., México.

Host, H. (2000). Clinical findings, pathophysiology and patogénesis of parasitic nematodo infections in goats. Mem. Primer curso internacional: Nuevas perspectivas en el diagnóstico y control de nematodos gastroentéricos en pequeños rumiantes. Mérida, Yucatán.

Hounzangbe, M.S., Zinsou, E., Hounkpe, V., Mountairou, K., Hoste, H. (2005). Efectos antihelmínticos de tres plantas del sur de Benin en infecciones del tracto gastrointestinal de ovejas con nemátodos parasíticos. Memorias del 4to. Sem. Int. Sobre métodos alternativos para el control de parásitos helmintos en la ganadería. Mérida, Yucatán, 10-12 de enero.

- Jakson, F. (1991). Anthelmintic resistance in goats. *J. Goat Vet. Soc.* 12: 1-6.
- Jakson, F. (2000a). Anthelmintic resistance in goats. Mem. Primer curso internacional: Nuevas perspectivas en el diagnóstico y control de nematodos gastroentéricos en pequeños rumiantes. Mérida, Yucatán. 38-48.
- Jakson, F. (2000b). Methods for extending the efficacy of anthelmintics. Mem. Primer curso internacional: Nuevas perspectivas en el diagnóstico y control de nematodos gastroentéricos en pequeños rumiantes. Mérida, Yucatán. 49-52.
- Jakson, F. (2000c). Correct doses of different anthelmintics in sheep and goats. Mem. Primer curso internacional: Nuevas perspectivas en el diagnóstico y control de nematodos gastroentéricos en pequeños rumiantes. Mérida, Yucatán. 28-31.
- Johnstone, C. (1995). DrenchRite Targeting resistant worms. DrenchRite Lab.
- Judson, G.J.; Brown, T. H.; Gray, D.; Dewey, D. W.; Edwards, J. B.; McFarlane, J. D. (1984) Oxidized copper wire particles for copper therapy in sheep. *Australina Journal of Agricultural Research.* 33:1073-1083.
- Kaplan, M.R. (2004). Drug resistance in nematodes of veterinary importance: a status report. *Trends. Parasitology.* 20 (10): 477-481.
- Kaplan, R.M.; Neiss, J.; Williamson, L.H.; Terrill, T.H. (2005). Moxidectin resistance in gastrointestinal nematodes of goats in Georgia. *Memorias del 4º Seminario Internacional sobre Métodos Alternativos para el Control de Parásitos Helmintos en la Ganadería.* Mérida, Yucatán.
- Kimberling, C. (1988). *Jensen and Swift's Diseases of Sheep*, Edit Leo & Febiger, 3th Edition , Philadelphia USA.
- Lacey, E., Prichard, R.K. (1986). Interactions of levamisole (BZ) with tubulin from BZ-sensitive and BZ-resistant isolates of *Haemonchus contortus* . *Molecular Biochemistry in Parasitology* (9): 1971-181.
- Langlands, J. P.; Donald, G. E.; Bowles, J. E.; Smith, A. J. (1989) Trace element nutrition of grazing ruminants. III Copper oxide powder as a copper supplement. *Australian Journal of Agricultural Research.* 40:187-193.
- Lapage, G. (1981). *Parasitología veterinaria.* 1ª Edición. Edit. Compañía Editorial Continental. México.

Leathwick, D. (1995). A case of moxidectin failing to control ivermectin resistant *Ostertagia* species in goats. *Vet. Rec.* 136: 443-444.

Le Jambre, Southcott, W.H., Dash, K.H. (1976). Resistance of selected lines of *Haemonchus contortus* to thiabendazole, morantel and levamisole. *Int. J. Parasitol.* 6: 217.

Levine, N.D. (1978). *Tratado de parasitología veterinaria*. Edit: Acribia. Zaragoza, España.

Love, S. C. J., Neilson, F. J. A., Biddle, A. J., Mckinnon, J. (2003). Moxidectin-resistant *Haemonchus contortus* in sheep in northern New South Wales. *Australian Veterinary J.* Vol. 81. No. 6, 359-360.

Smith, W.D. (1999) Prospects for vaccines of helminth parasites of grazing ruminants. *International Journal Of Parasitology.* 29, 17-24 pp.
Solaiman et al., (2001).

Maciel, S., Jiménez, A.M., Gaona, C., Waller, P.J., Hansen, J.W. (1996). The prevalence of anthelmintic resistance in nematode parasites of sheep in Southern Latin America: Paraguay. *Vet. Parasitol.* 62: 207-212.

McKenna, P.B. (2001). Anthelmintics resistance in cattle nematodes in New Zealand : is it increasing ? *New Zealand Vet. J.* (44) : 76.

Maingi, N., Bjorn, H., Thamsborg, S. M., Dangolla, A., Kyvsgaard, N. C. (1996). Worm control practices on sheep farms in Denmark and implications for the development of anthelmintic resistance. *Vet. Parasitol.* 66, 39-52.

Maingi, N., Bjorn, H., Thamsborg, S., Bogh, H. O., Nansen, P. (1996). A survey of anthelmintic resistance in nematode parasites of goats in Denmark. *Vet. Parasitol.* 66, 53-66.

Malan, F.S., Van Wyk, J.A. (1992). The packed cell volume and colour of the conjunctivae as aids for monitoring *Haemonchus contortus* infestations in sheep. In: Anonymous, 1992. *Proceedings of the South Africa Veterinary Association Biennial National Veterinary Congress, 7-10 sept. Grahamstown, 139.* FAO

Manifacio, N.B., Tovar, S.S., Quiroz, R.H., Guerrero, M.C. (1992). Eficacia de cuatro antihelmínticos contra un aislado de *Haemonchus contortus* albendazol-resistente. *Mem. II Congreso Nacional de Parasitología Veterinaria.* Veracruz, Veracruz.

Martin, R.J. (1979). Larval paralysis as an vitro assay of levamisole and morantel tartrate resistance in *Ostertagia*. Vet. Science Communications (3): 159-164.

Martin, R.J. (2002). Veterinary parasitology: Developments in immunology, epidemiology and control. Parasitol. Today. 16: 44-45.

McKellar, A.Q., Jakson, F. (2004). Veterinary anthelmintics: old and new. Trends. Parasitology. 20 (10): 456-461.

Meana, M.A., Rojo, V.F.A. (1999). Tricostongilidosis y otras nematodosis. En: Parasitología veterinaria. Edit. por: M. Cordero, C y F.A. Rojo, V. McGraw Hill-Interamericana. España.

Millar, D.K., Craig, T.M. (1996). Use of anthelmintic combinations against multiple resistant *Haemonchus contortus* in Angora Goats. Small Rum. Res., 19, 281-283.

Montalvo, A.X., López, A.M.E., Vázquez, P.V, Liébano, H.E., Mendoza, G.P. (2003). Presence of anthelmintic resistance against gastro-intestinal nematodes in sheep farms in Tlaxcala, México. Mem. V International Seminar in Animal Parasitology. Mérida, Yucatán México.

Mugambi, J.M., Wanyangu, S.W., Bain, R.K., Kari, M., Owango, M.O., Duncan, J.L., Otear, M.J. (1996). Response of Dorper and red Maasai lambs to trickle *Haemonchus contortus* infection. Res. Vet. Sci. (61): 218-221.

Nari, A. (1987). Enfoque epidemiológico sobre el diagnóstico y control de resistencia a antihelmínticos en ovinos. Edit. Hemisferio Sur. Montevideo. Uruguay, 60.

Nari, A., Cardozo, H. (1987). Nematodos gastrointestinales. En: Enfermedades de los lanares. Edit. Hemisferio sur, Montevideo, Uruguay.

Nari, A., Robledo, M., Dambrauskas, G., Rizzo, E., Elizalde, M., Bugarin, J. (1987). Manejo parasitario del cordero de destete en campo natural. Veterinaria. 23 (97). 6-14.

Nari, A., Salles, J., Gil, A., Waller, P.J., Hansen, J.W. (1996). The prevalence of anthelmintic resistance in nematode parasites of sheep in Southern Latin America: Uruguay. Vet. Parasitol. 62: 213-222.

Nari, A., Hansen, J.W. (1999). Resistance of ecto and endo-parasites: Current and future solutions. OIE. Paris.

- Nari, A. (2001). Diagnóstico y control de resistencia antihelmíntica en pequeños rumiantes. Mem. II Congreso Latinoamericano de Especialistas en Pequeños Rumiantes y Camélidos Sudamericanos. Mérida, Yucatán, México.
- Negrete, T.P., Méndez, M.D., Figueroa, C.J.A., Quiroz, R.H., Dávalos, N.E. (1998). Efecto de la extensión e intensidad de moxidectina, ivermectina y fenbendazol contra nematodos gastrointestinales en ganado ovino en pastoreo en bosque. Mem. XII Congreso Nacional de Parasitología. Zacatecas, Zacatecas.
- Newton, S.E., Munn, E.A. (1999). The development of vaccines against gastrointestinal nematode parasites, particularly *Haemonchus contortus*. Parasitology. Today. 15 (3): 116-122.
- Pandey, V.S., Sivaraj, S. (1994). Anthelmintic resistance in *Haemonchus contortus* from sheep in Malaysia. Vet. Parasitol. 53, 67-74.
- Parker, C.F., Mc Clure, K.E., Herd, R.P. (1993). Hair sheep potential for specific environmental conditions and production system in North America. Mem. Sexto Congreso Nacional de Producción Ovina. Cd Valles, san Luis Potosí.
- Parker, A. (1992). Heriability of and genetic correlation among faecal egg counts and productivity traits in Romney sheep. J. Agri. Res. 35: 24-27.
- Pomroy, W.E., Whelan, N.C. (1993). Efficacy of Moxidectin against an ivermectin-resistant strain of *Ostertagia circumcincta* in young sheep. Vet. Rec. 132, 416.
- Quiroz, R. H. (1989). Parasitología y enfermedades parasitarias de los animales domésticos. Ed. Limusa, México, D.F.
- Requejo-Fernández, J.A., Martínez, A., Meana, A., Rojo-Vázquez, F.A., Osoro, K., Ortega Mora, L.M. (1997) Anthelmintic resistance in nematode parasites from goats in Spain. Vet. Parasitol., 73, 83-88.
- Salas, G.B., Méndez, M.D., Figueroa, C.J.A., Quiroz, R.H. (1998). Eficacia de antihelmínticos en ovinos de la raza Tabasco en trópico húmedo. Mem. XII Congreso Nacional de Parasitología. Zacatecas, Zacatecas.
- Salles, J. (1998). Uso y limitaciones de las técnicas coprológicas utilizadas en el "Lombritest". SUL. Uruguay.
- Sangster, N.C. (1979). *Trichostrongylus colubriformis* and *Ostertagia circumcincta* resistant to levamisole, morantel tartrate and thiabendazole-occurrence of field strains. Res. Vet, Sci. 27: 106-110.

Simpson, H.V., Lawton, D.E.B., Simcock, D.C., Reynolds, G.W., Pomroy, W.E. (1997). Effects of adult and larval *Haemonchus contortus* on abomasal secretion. *Int. J. Parasitol.* 27: 825-831.

Singh, D., Swarnkar, C.P., Khan, F.A., Srivastava, C.P., Bhagwan, P.S.K. (1995). Resistance to Albendazole in gastrointestinal Nematodes of sheep. *J. Of Vet. Parasitol.* 9 (2): 95-98.

Singh, D., Swarnkar, S. P., Srivastava, C.P., Bhagwan P. S. K., Dimri, U. (1996) *Haemonchus contortus* Resistance to Rafoxanide in Sheep. *J. Vet. Parasitol.* 10 (1) 53-56.

Socol, V.T., Sotomayor, C., Souza, F.P., Castro, E.A., Pessoa Silva, M.C.; Milczewski, V. (1996). Occurrence of resistance to anthelmintics in Sheep in Paraná State, Brazil. *Vet. Rec.*, 139, 421-422.

Soulsby, J.L. (1988). *Parasitología y enfermedades parasitarias de los animales domésticos.* 7ª Edición. Edit. Interamericana. México.

Sutherland, I.A.; Lee, D.L., (1990). *Parasitol*, 100 Pt 1, 131-135.

Tarazona, J.M. (1986). A method for the interpretation of parasite egg count in faeces of sheep. *Vet. Parasitol.* 22: 113-199.

Taylor, M.A. (1989). Anthelmintic drug resistance in the UK. *Vet. Rec.* (125): 143-147.

Torres, H.G. Castillo, R.H., López, L.R. (1994). Resultados preliminares con ovinos Florida en el trópico mexicano. Mem. Séptimo Congreso Nacional de Producción Ovina. Toluca, México.

Torres, A.J.F., Jacobs, D.E., Aguilar, C.A.J., Sandoval, C.C. (2000). Utilizando la suplementación como una estrategia para el control de la nematodiasis gastrointestinal en caprinos y ovinos. Memorias primer curso internacional de Nuevas perspectivas en el diagnóstico y control de nematodos gastrointestinales en pequeños rumiantes. Mérida, Yucatán.

Torres, A.J.F. (2001). Diagnóstico y control de resistencia a antihelmínticos en pequeños rumiantes. Curso. Ovinotecnia. Pachuca, Hidalgo.

Torres, A.J.F., Dzul, C.U., Aguilar, C.A.J., Rodríguez, V.R.I. (2003a). Prevalence of benzimidazole resistant nematodes in sheep flocks in Yucatán, México. *Vet. Parasitol.* 144: 33-42.

Torres, A.J.F., Roberts, B., Canto, D.J., Martínez, O.C., Rodríguez, J., Canul, K.L., Cob, G.L., Tirado, M.F., Aguilar, C.A. (2003b). Prevalence of sheep herds with gastrointestinal nematodes resistant to benzimidazoles, imidazothiazoles and macrocyclic lactones in Yucatán. Mem. V International Seminar in Animal Parasitology. Mérida, Yucatán México.

Van Wyk, J.A., Malan, F.S. (1988) Resistance of field strains of *Haemonchus contortus* to ivermectin, closantel, rafoxanida and the benzimidazoles in South Africa. *Vet. Rec.* 123, 226-228.

Van Wyk, J.A., Malan, F.S., Bath, G.F. (1997). Rampant anthelmintic resistance in sheep in South Africa -What are the options?. In: Van Wyk, J.A. & Van Shalkwyk, P.C., 1997. Managing Anthelmintic Resistance in endoparasites. Workshop held at the 16th International conference of the World Association for the Advancement of veterinary Parasitology, 10-15 August 1007, Sun City, South Africa; 51-63

Van Wyk, J.A., Bath, G.F., Malan, F.S. (1998) The need for alternative methods to control nematode parasites of ruminant livestock in South Africa. *War. Rmz.* 91.

Van Wyk, J.A. (2001). Refugia- overlooked as perhaps the most potent factor concerning the development of anthelmintic resistance. *Onderstepoort J. Vet. Res.* 68: 55-67.

Varady, M.; Corba, J. (1999). *Vet Parasitol*, 80, 239-249.

Vázquez, P.V., Nájera, F.R. (1987). Determinación de estadios infectivos de nemátodos gastroentéricos en ovinos en un clima subtropical húmedo. *Tec. Pec. Méx.* 25(1): 25-31.

Velasco, G.S., Campos, R.R., Herrera, R.D., Heras, B.F., Quiroz, R.H. (1991). Efectividad de la ivermectina contra *Haemonchus contortus* resistentes a los benzimidazoles. *Vet. México.* 22: 451-455.

Vercruyse, J., Knox, P.D., Schetters, P.M., Willadsen, P. (2004). Veterinary parasitic vaccines: pitfalls and future directions. *Trends. Parasitology.* 20 (10): 488-492.

Waller, P.J. (1997). Anthelmintic resistance. *Vet. Parasitol.* (72): 391-412.

Waruiru, R.M., Weda, E.H., Otieno, R.O., Ngoto, J.W., Bogh, H.O. (1996). Comparative efficacies of closantel, ivermetin, oxfendazole, Thiophanate and levamisole against thiabendazole resistant *Haemonchus contortus* in sheep. *Trop. Anim. Hlth. Prod.* 28, 216-220.

Waruiru, R.M. (1997). Efficacy of closantel, albendazole and levamisole on an ivermectin resistant strain of *Haemonchus contortus* in Sheep. *Vet. Parasitol.* 73, 65-71.

Watson, T.G., Hosking, B.C., Leathwick, P.F.; McKee, P.F. (1996). Ivermectin-moxidectin side resistance by *Ostertagia* species isolated from goats and passaged to sheep. *Vet. Rec.* 138, 472-473.

West, D.M.; Probert, A.D. (1989). The rapid appearance of anthelmintic resistance on a sheep farm. *N.Z. Vet. J.* 37, 126-127.

Wolstenholme, J.A., Fairweather, I., Prichard, R., von Samson-Himmelstjerna, G., Sangster, C.N. (2004). Drug evidence in veterinary helminthes. *Trends Parasitology.* 20 (10): 469-476.

Woolaston, R.R. (1991). Factors affecting the prevalence and severity of footrot in a Merino flock selected for resistance to *Haemonchus contortus*. *Aust. Vet. J.* 79 (10):365-369.

Yadav, C.L.; Kumar, R.; Uppal, R.P.; Verma, S.P. (1995). Multiple anthelmintic resistance in *Haemonchus contortus* on a sheep farm in India. *Vet. Parasitol.* 60: 355-360.

Yadav, C.L.; Ghouri, S. K.; Singh, B. P.; Sharma, M.C., (1996). Benzimidazole resistance in *Haemonchus contortus* of sheep and goats in Uttar Pradesh, India. *J. Vet. Parasitol.* 10 (1) 47-51.

Yazwinski, T.A., Goode, L., Moncol, D.J., Morgan, G.W., Linnerud, A.C. (1980). *Haemonchus contortus* resistance in straight bred Barbados Blackbelly sheep. *J. Anim. Sci.* 51: 279-284.