

Resistencia a los antihelmínticos en nematodos que parasitan a los rumiantes en la Argentina

ANZIANI, O.S.¹; FIEL, C.A.²

RESUMEN

La Resistencia Antihelmíntica (RA) en los nematodos de los rumiantes es un serio problema sanitario-productivo en toda el área centro norte de la Argentina. El uso de los antihelmínticos ha permitido un incremento significativo en la productividad de los rumiantes, pero está ejerciendo una severa presión de selección sobre el genoma de los parásitos. La prevalencia es particularmente alta en nematodos de los pequeños rumiantes donde incluso los casos de resistencia simultánea a dos o a varios antihelmínticos (imidazotiazoles, benzimidazoles, lactonas macrocíclicas y closantel) ha sido informada repetidamente. En nematodos bovinos se está observando también un incremento rápido de la RA aunque los casos documentados de resistencia múltiple en los antihelmínticos de amplio espectro hasta el momento no son tan numerosos y los imidazotiazoles permanecen aún activos. Es obvio que en los ovinos, caprinos y bovinos, las actuales prácticas de control basadas exclusivamente en esta tecnología de insumos ya no resultan sustentables. Se requiere de alternativas para el manejo de las poblaciones resistentes y de futuros programas de control que mantengan la productividad animal, pero al mismo tiempo ejerzan una menor presión de selección sobre los parásitos. En este contexto, el diagnóstico temprano, las poblaciones en refugio, la posibilidad de realizar tratamientos selectivos y no masivos, el uso exclusivo de antihelmínticos bajo prescripción profesional y el eventual uso de combinaciones de drogas son discutidas en la presente revisión intentando una mirada holística del problema.

Palabras clave: pequeños rumiantes, bovinos, Argentina, resistencia antihelmíntica.

ABSTRACT

Anthelmintic resistance (AR) in nematodes of ruminants is a serious productive and health problem in the northern and central areas of Argentina. The use of anthelmintics has led not only to a significant increase in ruminant productivity but also a severe selection pressure on the parasite genome. Parasite resistance is particularly high in nematodes of small ruminants. Simultaneous resistance to two or more anthelmintics (imidazothiazoles, benzimidazoles, closantel and macrocyclic lactones) has been repeatedly reported. In cattle nematodes exist also a rapid increase in AR, although documented cases of multiple resistance to broad-spectrum anthelmintics so far are not as numerous and imidazothiazoles still remain active. It is obvious that for sheep, goats and cattle, current management practices based solely on anthelmintics are no longer sustainable. Alternatives are required for the management of resistant populations and future monitoring programs to maintain animal productivity but also exert less selection pressure on parasites. Early diagnosis, populations in refuge,

¹EEA INTA Rafaela-Universidad Católica de Córdoba

²Facultad Ciencias Veterinarias-Universidad Nacional del Centro de la provincia de Buenos Aires

the possibility of selective and non-mass treatment, the exclusive use of anthelmintics under prescription and the eventual use of combinations of drugs are discussed in this review attempting a holistic view of the problem.

Keywords: *small ruminants, cattle, Argentina, anthelmintic resistance.*

INTRODUCCIÓN

Los nematodos gastrointestinales constituyen serias limitantes para la salud, la productividad y el bienestar de todos los herbívoros domésticos y su control depende casi exclusivamente en la administración de drogas antihelmínticas. En nuestro país, al igual que en la mayor parte del mundo, durante los últimos 30 años los antihelmínticos fueron insumos de producción muy eficientes y seguros. Sin embargo, el desarrollo de nematodos resistentes a estas drogas se está transformando en una seria amenaza al dificultar la reducción de los costos inherentes al control del parasitismo. La Resistencia Antihelmíntica (RA) se define básicamente como la disminución de eficacia de un antihelmíntico frente a poblaciones parasitarias que normalmente y, a una dosis determinada, son susceptibles al mismo (Sangster y Gill, 1999). Esto puede ser consecuencia de una modificación genética o de un incremento en la frecuencia de expresión de un carácter hereditario, pero en ambos casos los nematodos que sobreviven al tratamiento van a transmitir estos alelos resistentes a su progenie.

En la Argentina, la prevalencia de la RA es particularmente alta en nematodos de pequeños rumiantes, pero también se está incrementando seriamente en bovinos y equinos (Anziani, 2013). En este contexto se requiere de una redefinición sobre el control parasitario y en la forma de utilización de las drogas disponibles. Los objetivos de la presente revisión son: 1) actualizar el conocimiento sobre la prevalencia de este fenómeno en los herbívoros domésticos de nuestro país y 2) revisar y discutir estrategias tendientes al manejo de la RA o para demorar su desarrollo, priorizando alternativas de control que puedan resultar sustentables sin afectar la salud y la productividad animal.

Consideraciones generales sobre los antihelmínticos en los diferentes rumiantes

En la Argentina existen tres grupos químicos registrados por el Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria (SENASA) como nematodocidas de amplio espectro para los bovinos: los benzimidazoles (los más conocidos: albendazol, fenbendazol, oxibendazol, ricobendazol), los imidazotiazoles (levamisol) y las lactonas macrocíclicas con las avermectinas (ivermectina, abamectina, doramectina y eprinomectina) y las milbemicinas (moxidectina). De acuerdo con la Cámara Argentina de Productos Veterinarios (CAPROVE), este último grupo constituye el 84% de

las dosis de antihelmínticos comercializadas anualmente en nuestro país para esta especie (unos 135 millones de dosis) y dentro del mismo la participación específica de la ivermectina representa un porcentaje similar. En ovinos, además de los tres grupos citados, fue introducido al mercado veterinario local en 2011 un cuarto grupo de amplio espectro, el de los aminoacetónitrilos cuyo único miembro es el monepantel (Steffan *et al.*, 2011). Para ambas especies de rumiantes, se encuentran también disponibles nematodocidas de espectro reducido (*Haemonchus* spp.) como el grupo de las salicinalidas (closantel como el más conocido, además de nitroxinil y rafoxanide).

El uso de antihelmínticos en caprinos merece una consideración especial ya que en la mayoría de los países existen muy pocas drogas registradas que incluyan la indicación de uso en esta especie. En la Argentina, por ejemplo, los antihelmínticos de amplio espectro registrados en bovinos exceden el centenar de formulaciones comerciales, en tanto que para los caprinos no superan la media docena. Actualmente, solo algunos benzimidazoles (principalmente el fenbendazol) y el levamisol se encuentran disponibles comercialmente e indicados específicamente para caprinos por el SENASA. A pesar de ello, las avermectinas (y especialmente la ivermectina) aparecen como las drogas más utilizadas en los hatos caprinos, como lo demuestran algunos trabajos preliminares llevados a cabo en el área central de nuestro país (Anziani *et al.*, 2009, Rossanigo, comunicación personal). Esta paradoja aumenta la irregularidad en el uso de estos insumos, ya que el empleo de productos no registrados para una especie animal debería tener un carácter excepcional y sujeta a supervisión profesional estricta (Resolución SENASA N.º 48/2013), lo que no sucede en la producción caprina caracterizada por un bajo nivel de asistencia veterinaria.

Otra situación que requiere atención y corrección es la dosificación de los antihelmínticos en caprinos, ya que en general son utilizados a partir de las dosis recomendadas para ovinos y bovinos. Sin embargo, está bien demostrado que en las cabras, la absorción de los antihelmínticos es menor que en otros rumiantes y que también los metabolizan y eliminan en forma más rápida (Lespine *et al.*, 2012). Este desconocimiento ha llevado a que por años se haya subdosificado a los caprinos, lo que podría haber favorecido el desarrollo de la resistencia antihelmíntica, en especial en cepas de nematodos con resistencia múltiple (Zajac y Gipson, 2000). La situación no es contemplada aún por la industria farmacéutica veterinaria que, al menos en nuestro

país y en los pocos productos registrados, continúa aconsejando el uso de las mismas dosis en ovinos y caprinos (Anziani *et al.*, 2010). En general, exceptuando las cabras en lactancia, las dosis de ivermectinas y benzimidazoles deberían ser dos veces mayores a la dosis ovina y, en el caso de los levamisoles (por su menor margen de seguridad), no sobrepasar 1,5 veces la misma.

Independientemente de la especie de rumiantes involucrada, las estrictas regulaciones y los costos asociados al desarrollo de drogas hacen poco probable que en el futuro cercano surjan nuevos antihelmínticos para los animales productores de alimento en la misma forma que estuvo sucediendo en el pasado (Kaplan, 2004; von Samson-Himmenelstjerna y Blackhall, 2005). Así por ejemplo, en bovinos el último grupo químico introducido en la Argentina fueron las lactonas macrocíclicas (con la ivermectina como la más conocida) en 1981 y desde entonces no se han incorporado drogas con nuevos modos de acción para esta especie. Asumiendo que otras tecnologías no han logrado sustituir al control químico, resulta imprescindible la utilización racional de las drogas disponibles actualmente para mantener su eficacia y vida útil.

Desarrollo de la resistencia: tratamientos, presión de selección y poblaciones en refugio

La presión de selección que ejerce una droga antihelmíntica depende fuertemente del modo que la misma es utilizada en el campo. Además del uso masivo y frecuente, otra forma de presión de selección es la aplicación de antihelmínticos cuando las posibilidades de reinfección son bajas (refugio mínimo). Se denomina refugio a las poblaciones de nematodos que no son alcanzadas por los antihelmínticos cuando se realizan los tratamientos (Van Wyk, 2001). El refugio lo constituyen mayormente los huevos y estados larvales que se encuentran en la materia fecal y pasturas y los nematodos que se encuentran en los animales que no son tratados. Esta subpoblación en refugio representa un reservorio de parásitos susceptibles que pueden reproducirse con los nematodos resistentes que sobreviven al tratamiento. De esta forma, los genes resistentes pueden diluirse con los susceptibles y, por lo tanto, cuando el refugio es incrementado, se demora el desarrollo de la resistencia.

La conservación del refugio es actualmente considerado como el factor de mayor importancia para aminorar la presión de selección y el desarrollo de la resistencia (Van Wyk, 2001) demostrado tanto en estudios de campo (Martin *et al.*, 1981; Waghorn *et al.*, 2008), como en modelos simulados (Dobson *et al.*, 2011; Leathwick, 2012). Si bien esta información ha sido obtenida solo en ovinos, existe consenso en considerar también al refugio como el factor clave en demorar la resistencia antihelmíntica en nematodos de otros herbívoros domésticos como los equinos (McArthur y Reinemeyer, 2014; Nielsen *et al.*, 2014). En bovinos de nuestro país, recientes evidencias de campo señalan la importancia de la presión de selección ejercida a través de tratamientos antiparasitarios frecuentes en condiciones de

refugio reducido sobre el desarrollo de la resistencia en los bovinos. Así, en el norte de la provincia de Santa Fe cinco tratamientos masivos cada 35 días con ivermectina de larga acción para la erradicación de *Riphiphcephalus microplus* (*Boophilus*) en momentos en que las poblaciones de nematodos en las pasturas era bajo (agosto-enero 2013) resultó en la pérdida rápida de susceptibilidad del género *Cooperia* a la droga (Anziani *et al.*, 2014).

Si bien el tamaño del refugio es muy importante en el desarrollo de la resistencia antihelmíntica, el impacto final sobre la misma puede ser modificado por numerosos factores. Las condiciones climáticas regulan el desarrollo y sobrevivencia de los estadios preparasitarios o de vida libre y, por lo tanto, determinan la magnitud del refugio disponible. Esta información es crítica para el manejo racional de la resistencia, pero lamentablemente en la Argentina y en el caso de los bovinos, la mayoría de los estudios sólidos sobre la dinámica y modificaciones ambientales que pueden afectar estos estadios tienen más de una década o están circunscriptos a las provincias de Buenos Aires (Steffan y Fiel, 1986; Fiel *et al.*, 2012), La Pampa (Suarez y Lorenzo, 2000, Suarez, 2001), San Luis (Rossanigo, 1999) y sur de Córdoba (Descarga 2001). Para las otras especies de herbívoros el conocimiento es aún más fragmentario. En opinión de los autores del presente trabajo, es imperioso retomar estos trabajos de bioecología y obtener información similar en áreas como el NEA y NOA, si se pretende un cambio de escenario en el control parasitario basado más en el conocimiento que en nuevos insumos.

Diagnóstico de la resistencia antihelmíntica

Los métodos para la detección de la RA han sido revistados recientemente en rumiantes de nuestro país por un grupo de parasitólogos de diferentes universidades y del INTA por lo cual, sobre este tema específico, se sugiere la consulta de dicho trabajo (Carcostantógolo *et al.*, 2013). Brevemente, debería consignarse que los métodos *in vivo* son actualmente considerados como referencia o *gold standard* para el diagnóstico de la RA. Estos métodos determinan, por necropsia de los animales tratados el número de nematodos adultos que sobreviven al tratamiento (test de eficacia controlada) o en su defecto la postura de huevos por las hembras de los nematodos sobrevivientes al mismo a través de un test de reducción en el conteo de huevos (TRCH). El TRCH compara el número de huevos por gramo de heces (hpg) antes y después del tratamiento, no requiere el sacrificio de los hospedadores y es el más difundido en todo el mundo ya que puede ser utilizado en las diferentes especies de herbívoros y resulta seguro para determinar la susceptibilidad o resistencia a todos los tipos de antihelmínticos bajo condiciones de campo. En general se asume que reducciones inferiores al 90 o 95% (dependiendo del herbívoro, del antihelmíntico, etc.) y con intervalos de confianza al 95% cuyos límites inferiores son menores al 90% son indicativos de RA (Coles *et al.*, 1992).

Además se están evaluando alternativas de diagnóstico *in vitro* a través de los efectos de los antihelmínticos sobre

el desarrollo o movilidad de diferentes estadios de los nematodos pero, hasta el momento, su uso ha sido limitado a trabajos experimentales y se hace necesaria una mayor estandarización de los mismos para su empleo masivo. Existen también métodos que utilizan marcadores moleculares los que generalmente presentan mayor sensibilidad que los métodos *in vivo* para detectar nematodos resistentes, especialmente cuando estos fenómenos están emergiendo (Hoglund *et al.*, 2009; Guzman *et al.*, 2011). Sin embargo, actualmente estos métodos no pueden cuantificar o indicar la magnitud del fenómeno y por lo tanto la correlación entre la detección de resistencia y la eficacia de una determinada droga es difícil de establecer. Por ejemplo, y para un determinado establecimiento, no parece tener sentido el dejar de utilizar un antihelmíntico que muestra reducciones en la postura de huevos cercanos al 100% aunque los marcadores moleculares indiquen presencia de resistencia. (Kaplan y Vidyashankar, 2012).

Estado actual de la resistencia a los antihelmínticos en nematodos de los ovinos

En los nematodos que parasitan a esta especie la RA se encuentra generalizada en todo el centro-norte de la Argentina. Un estudio a nivel nacional llevado a cabo hace una década (Caracostantogolo *et al.*, 2005) indicó que más del 60% de las majadas presentaban poblaciones de nematodos con resistencia hacia alguno de los antihelmínticos disponibles (ivermectinas, benzimidazole, levamisoles y closantel). El mayor problema se observa en el NEA y especialmente en la provincia de Corrientes, en la cual la RA se incrementó dramáticamente desde los primeros estudios realizados por Romero *et al.* (1998) hasta el citado estudio nacional del 2005, en el cual todos los establecimientos estudiados en esta provincia (n=9) presentaban nematodos resistentes a ivermectina y a benzimidazoles (tabla 1) en tanto que el 55% tenía, además, resistencia a levamisol y a closantel.

Los géneros involucrados fueron *Haemonchus*, *Teladorsagia* y *Trichostrongylus* para ivermectina, benzimidazoles y levamisol, y *Haemonchus* para closantel (Caracostantogolo *et al.*, 2005; Romero *et al.*, 2007). El desarrollo de la

resistencia continuó incrementándose en esta región y en el período 2010-2011; el closantel mostraba eficacia solo en el 20% de las poblaciones de *Haemonchus* estudiadas (Romero *et al.*, 2013). Actualmente y de particular preocupación, es el aumento y dispersión de aislamientos con resistencia a varios antihelmínticos. Así, por ejemplo, aislamientos de *Haemonchus contortus* (el nematodo de mayor importancia económica en los rumiantes menores) con resistencia múltiple a dos, tres y cuatro drogas con diferente modo de acción han sido informados en ovinos no solo en el NEA (Romero *et al.*, 2007) sino también en provincias del área central de la Argentina como Buenos Aires (Entrocasso *et al.*, 2008; Steffan *et al.*, 2011) y Santa Fe (Anziani y Muchiut, 2014).

Actualmente, el único antihelmíntico de amplio espectro con el cual no ha sido documentada la RA en nuestro país, es el monepantel una nueva droga introducida en el mercado veterinario argentino en el 2011 para uso en ovinos. Sin embargo, existe también preocupación sobre el futuro de este nuevo antihelmíntico ya que han sido informados recientemente casos de resistencia en Nueva Zelanda y Australia, luego de solo cuatro años de uso de la droga en estos países (Scott *et al.*, 2013; Love, 2014 a).

Estado actual de la resistencia a los antihelmínticos en nematodos de los caprinos y camélidos sudamericanos

En general, los caprinos son los rumiantes más susceptibles al parasitismo por nematodos gastrointestinales y también al desarrollo rápido de los fenómenos de RA, pero en nuestro país el conocimiento sobre este fenómeno es más fragmentario que el comunicado en ovinos y bovinos. Al igual que en los ovinos, el género *Haemonchus* aparece como el de mayor prevalencia e importancia económica para los caprinos, al menos para el centro y noroeste de la Argentina (Anziani *et al.*, 2009; Aguirre y Cafrune, 2013). Los primeros trabajos documentados sobre RA en nematodos caprinos fueron realizados en cabras lecheras de las provincias de Buenos Aires y Salta

| Provincia (establecimientos) | Con resistencia antihelmíntica | | | |
|---------------------------------|--------------------------------|---------------|---------------|---------------|
| | Susceptibles | Levamisol | Benzimidazol | Avermectina |
| Buenos Aires (16) * | 6 | 2 | 7 | 7 |
| Corrientes (9) * | 0 | 5 | 9 | 9 |
| Chubut (3) | 1 | 1 | 1 | 0 |
| La Pampa (3) * | 2 | 0 | 1 | 1 |
| Santa Cruz (1) | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Tierra del Fuego (1) | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Total (33) | 33.33% | 24.24% | 54.54% | 51.51% |

Tabla 1. Prevalencia de la RA en ovinos de Argentina en 2006. Test de reducción Conteo de huevos. (adaptado de Caracostantogolo *et al.*, 2005; Cristel 2006)

*establecimientos con nematodos portando resistencia múltiple

(Fiel *et al.*, 2000; Aguirre *et al.*, 2000). En la primera de ellas se comunicó resistencia de *Haemonchus contortus* y *Trichostrongylus colubriformis* al fenbendazol. Posteriormente, se informó sobre la resistencia de ambos géneros a ivermectina, remarcándose la más temprana aparición en caprinos que en ovinos en un mismo establecimiento, utilizando frecuencia similar de tratamientos en ambas especies (Romero *et al.*, 2001). Entre los años 2007 y 2009 evaluaciones, en el centro-norte de Córdoba, para determinar la prevalencia de la resistencia antihelmíntica en 16 hatos de la región indicaron que más del 60% y del 80% de los establecimientos mostraban ineficacias del fenbendazol y de la ivermectina respectivamente para controlar *Haemonchus* (tabla 2). La resistencia múltiple de este género hacia ambas drogas se observó en más del 60% de los hatos e ineficacia total (0% en el TRCH) en aproximadamente un 20% de los mismos (Anziani *et al.*, 2009). Información sobre resistencia múltiple de otro género común en los caprinos, como *Trichostrongylus*, también fue observada con ivermectina, ricobendazol y levamisol en la provincia de Salta (Aguirre *et al.*, 2005). En esta última provincia se informó recientemente sobre un aislamiento de *Trichostrongylus* con resistencia a la moxidectina en cabras lecheras del valle de Lerma (Suarez *et al.*, 2013).

Una observación interesante con esta última droga es que al igual que lo observado en ovinos, en los caprinos es común que la moxidectina se muestre eficaz contra *Haemonchus* con marcada resistencia a la ivermectina (Anziani *et al.*, 2008). Si bien ambas drogas pertenecen a las lactonas macrocíclicas y presentan cierto grado de resistencia cruzada, los mecanismos para el desarrollo de resistencia no son idénticos (Prichard *et al.*, 2012) y frente a determinados géneros la moxidectina a la misma dosis puede presentar una mayor potencia relativa que la ivermectina (Lanusse *et al.*, 2013). Sin embargo, existen numerosos antecedentes de que esta mayor eficacia puede ser solo de carácter temporal (Kaplan 2004; Kaplan *et al.*, 2007).

En camélidos sudamericanos, existe una sospecha de resistencia a la ivermectina por el nematodo *Lamanema chavezii*, parásito específico de estos rumiantes (Aguirre y Cafrune 2013). Fallas de la ivermectina administrada en formulaciones del 1 o 3.15% para controlar nematodos de la familia Trichostrongylidae parasitando a camélidos sudamericanos también han sido recientemente informados (Anziani, 2013). El género involucrado fue *Haemonchus*, adquirido probablemente por el pastoreo de estos animales

| Droga | Proporción de hatos con resistencia | |
|-------------|-------------------------------------|-------|
| Ivermectina | 13/16 | (83%) |
| Fenbendazol | 11/16 | (69%) |
| Levamisol | 0/16 | (0%) |
| Moxidectina | 0/11 | (0%) |

Tabla 2. Prevalencia de la RA en caprinos del centro-norte de Córdoba.

Test de reducción conteo de huevos. (Adaptado de Anziani *et al.*, 2009)

en pasturas previamente utilizadas por un hato caprino con antecedentes de severa resistencia a las avermectinas. La reconocida patogenicidad de ambos nematodos, el uso generalizado de la ivermectina y la ausencia de dosificaciones específicas para estos rumiantes ameritan estudios adicionales para confirmar estas fallas de eficacia así como la potencial dispersión de las mismas.

Estado actual de la resistencia a los antihelmínticos en nematodos de los bovinos

Los primeros hallazgos de nematodos bovinos resistentes fueron informados en forma casi simultánea durante el segundo semestre del 2000 en las provincias de Santa Fe y Buenos Aires (Anziani *et al.*, 2001; Fiel *et al.*, 2001 a). En ambas oportunidades, los antiparasitarios pertenecían a la familia de las avermectinas (ivermectina y doramectina) y el género involucrado fue *Cooperia* con las especies *C. pectinata* y *C. oncophora* en el primero y en el segundo de los casos, respectivamente. Desde entonces, nuevos casos de resistencia de este género a las avermectinas fueron observados en las provincias de Buenos Aires, Entre Ríos, Santa Fe, Córdoba, y La Pampa (Anziani y Fiel, 2004). Informaciones obtenidas en las provincias de Córdoba (Mejía *et al.*, 2003) y Santa Fe (Anziani *et al.*, 2004) ampliaron el espectro de la resistencia de *Cooperia* a los benzimidazoles orales e inyectables. Lamentablemente, también han desarrollado resistencia otros géneros de nematodos de mayor patogenicidad como *Haemonchus*, (Fiel *et al.*, 2004; Anziani *et al.*, 2004) y *Ostertagia* (Suarez y Cristel, 2007; Descarga, C. comunicación personal). Actualmente, la resistencia múltiple no parece tan extendida como en los rumiantes menores aunque también en los bovinos se han observado en el sudeste de Córdoba y en el centro de Santa Fe aislamientos de *H. placei* y *H. contortus* con RA múltiple a las avermectinas y a los benzimidazoles (Fiel *et al.*, 2004; Anziani *et al.*, 2004). El estudio nacional del año 2005 mencionado anteriormente (punto 4) demostró que de 69 rodeos bovinos, el 60% presentaba fallas para el control de los nematodos utilizando avermectinas o benzimidazoles (Caracostantógolo *et al.*, 2005) y evidencias circunstanciales indicarían que actualmente este porcentaje puede ser aún mayor. Una síntesis de los géneros y especies de nematodos parasitando a bovinos que muestran actualmente RA y recobrados por necropsias (test de eficacia controlada) es presentada en la tabla 3.

| Avermectinas | Benzimidazoles |
|---------------------------------------|-----------------------------|
| <i>Cooperia oncophora</i> | <i>Cooperia oncophora</i> |
| <i>C. pectinata</i> | <i>C. pectinata</i> |
| <i>C. punctata</i> | <i>C. punctata</i> |
| <i>Haemonchus placei</i> | <i>Haemonchus placei</i> |
| <i>Nematodirus helvetianus</i> | <i>H. contortus</i> |
| <i>Trichostrongylus colubriformis</i> | <i>Ostertagia ostertagi</i> |
| <i>T. longispicularis</i> | |

Tabla 3. Géneros y especies de nematodos con RA observados en necropsias de bovinos en Argentina. Test de eficacia controlada. (Adaptado de Fiel *et al.*, 2009; Fiel y Stefan, 2012)

Hasta el presente no se han documentado, para nuestro país, casos de resistencia de los nematodos gastrointestinales de los bovinos a los levamisoles. En el futuro, y especialmente por su potencia contra *Cooperia* spp., esta droga debería jugar un papel importante en el control químico en el área central de la Argentina donde este género es prevalente durante la mayor parte del año. No obstante, por su menor eficacia contra *Ostertagia* spp., en aquellas áreas donde este género puede, potencialmente, cobrar mayor importancia como por ejemplo: Buenos Aires, la Pampa, sur de Santa Fe y Córdoba, su uso en rotación o con otras drogas de mayor actividad parecería ser aconsejable.

Impacto económico de la resistencia

En la producción de rumiantes de nuestro país, a excepción de algunas cabañas o internadas bovinas, no se realizan sistemáticamente determinaciones del peso vivo para medir la performance productiva y en este contexto no se advierten los costos del parasitismo por nematodos y de las consecuencias de utilizar antihelmínticos inefectivos a causa de la RA. Así los productores continúan utilizando antiparasitarios que son inefectivos generando pérdidas subclínicas en la mayor parte de ellos y favoreciendo la diseminación de genes resistentes. En general, las pérdidas clínicas se observan cuando intervienen los géneros abomasales como *Haemonchus* y *Ostertagia* con mortalidad y signos de disfunción gastrointestinal severos como ha sido demostrado en establecimientos de internadas del área central de la Argentina (Anziani *et al.*, 2004; Fiel *et al.*, 2005). Asimismo, en algunos géneros intestinales de menor patogenicidad relativa como *Cooperia*, la RA permite la acumulación de grandes poblaciones que terminan provocando también mortalidad y severos síntomas clínicos (Descarga, 2013). No obstante, la utilización de tratamientos inefectivos para el control de géneros intestinales resistentes como *Cooperia* spp., resulta mayormente en formas subclínicas que pueden comprometer el consumo, el crecimiento y el tiempo para la terminación de los bovinos. En trabajos que involucraron más de 1.800 vaquillonas en engorde a corral, Reinhardt *et al.* (2006) en EE.UU. demostraron que el control deficiente de ivermectina o doramectina sobre *Cooperia* spp. (y en menor medida *Trichostrongylus* spp.) resultó en disminuciones significativas en el consumo, en la ganancia diaria de peso y en el peso final de carcasa. En la Argentina, la información disponible sobre el impacto productivo de la RA por nematodos en bovinos de carne ha sido descrito recientemente en sistemas pastoriles y en encierre a corral. Así por ejemplo, en bovinos bajo situaciones de reinfección continua como las que se producen por el pastoreo directo, la resistencia a la ivermectina por infecciones mixtas de nematodos, puede llegar a disminuir hasta en 50% la ganancia diaria de peso durante un período de 90 días de pastoreo (Fiel *et al.*, 2011). En sistemas donde no se producen reinfecciones, como son los típicos engordes a corral, la ineficacia de la ivermectina para controlar *Cooperia* spp. puede resultar en disminuciones del 9.3% en la ganancia diaria de peso durante 75 días posteriores al encierre de terneros causadas por los nematodos sobre-

vivientes al tratamiento de ingreso (Fazzio *et al.*, 2011). El impacto económico de la resistencia antihelmíntica puede ser calculado, no solo por el peso vivo sino también por una medida quizás más relevante como puede ser el valor de la carcasa en frigorífico. Sutherland *et al.* (2010) informaron que en ovinos la reducción en el peso de la carcasa expresado como un porcentaje puede ser un indicador más sensible, confiable y fácilmente extrapolable internacionalmente de los efectos de la RA.

Finalmente, existe un impacto económico indirecto como resultado de utilizar antihelmínticos inefectivos. Si bien es reconocido por veterinarios y asesores profesionales que el desarrollo de la resistencia está impulsada por el uso de antihelmínticos sin diagnóstico previo y separado de la información epidemiológica, esta tendencia de uso continúa masivamente. Inclusive parece existir un círculo vicioso en el cual el aumento de la frecuencia de tratamientos o de las concentraciones y dosis de algunas drogas (como la ivermectina) intenta ser una respuesta práctica al problema. Como colario, la presencia de residuos de estas drogas está adquiriendo extrema importancia económica, como lo demuestra la reducción observada recientemente en la exportación de carnes termoprocesadas de nuestro país a los EE.UU. como resultado de la detección de residuos de ivermectina en embarques a tal destino (Iriarte, I., "La reconversión de la industria exportadora" La Voz del Interior, 8 de junio del 2012). En este contexto, en mayo del 2014 las autoridades sanitarias de Brasil, el mayor exportador mundial de carne bovina, en un intento de disminuir estos problemas, han prohibido la producción, la importación, la comercialización y el uso de todas las drogas consideradas como lactonas macrocíclicas de larga acción (Aba, 2014).

Cómo prevenir, demorar y manejar los problemas de resistencia

La importancia del diagnóstico temprano

Actualmente y dada la prevalencia de la RA en nuestro país, es prácticamente imposible asumir que el tratamiento con cualquiera de las drogas disponibles es eficaz para eliminar los nematodos gastrointestinales. Debido a que el control químico permanece irremplazable en términos de eficacia y practicidad, cada establecimiento debería monitorear primero la necesidad del tratamiento y luego la eficacia de los mismos a través de análisis coproparasitológicos de rutina (hpg). Esta información es básica para limitar el impacto negativo sobre la productividad, salud y bienestar animal y constituye el primer paso para el uso racional de los antihelmínticos (Fiel *et al.*, 2001). Lamentablemente, la realización de análisis coproparasitológicos es una práctica muy poco adoptada en nuestro país, de manera que la mayoría de los establecimientos ganaderos continúan con prácticas de control empíricas sin apoyo del diagnóstico parasitológico (Fiel y Steffan, 2012). En la última década se han intensificado las jornadas, talleres y otras actividades de extensión con productores y asesores de todo el país, impulsadas por organismos oficiales (universidades y el INTA) entre los que se destaca el programa de control para-

sitario sustentable (CPS) basado en la importancia del apoyo de laboratorio y en prácticas de control integrado (Fiel y Steffan, no publicado). Hasta el momento han participado más de 1.700 veterinarios y 1.400 productores así como 48 laboratorios de diagnóstico veterinario de la Argentina. Sin embargo, y al igual que otros países ganaderos como Australia (Love, 2014 b), el desarrollo y la expansión de la RA no parece haber impulsado un incremento importante en el número de establecimientos que utilicen de rutina los análisis de hpg para la toma de decisiones (monitoreo parasitológico) y para evaluar la eficacia de los antihelmínticos (TRCH). Los análisis coparásitológicos están lejos de ser sofisticadas o de alto costo y permiten el control de las parasitosis subclínicas; mientras que los TRCH pueden ser implementados sin modificar el manejo habitual del establecimiento y actuar como prueba tamiz de eficacia luego del tratamiento. Las sospechas de ineficacia pueden ser identificadas y confirmadas posteriormente con protocolos de mayor exigencia si fuese necesario, permitiendo al productor cambiar rápidamente de droga y evitar posibles pérdidas productivas. De hecho, la información, basada en tales técnicas parasitológicas sencillas ha sido la base de la investigación diagnóstica temprana de estos fenómenos de resistencia a nivel regional y mundial, favoreciendo el uso racional y sustentable de los antihelmínticos.

Tratamientos selectivos

La RA exige una profunda reformulación de los actuales programas de control así como de nuevas recomendaciones si se pretende mantener un balance entre sustentabilidad y productividad. Las nuevas estrategias deberían permitir (y favorecer) cierto nivel de parásitos en refugio a través de tratamientos menos intensivos y masivos (van Wyk, 2006; Stafford *et al.*, 2009; Greer *et al.*, 2010). Una de las estrategias que aparece como más promisorias es la de los Tratamientos Selectivos (TS) la cual se basa en el principio de seleccionar individuos dentro del grupo animal y dejar el resto sin tratamiento. Este principio muy simple se contrapone con los tratamientos masivos actuales y la mayor ventaja de estos TS es que todos los animales que probablemente se beneficiarían con los antihelmínticos son incluidos y aquellos con menor probabilidad de beneficiarse son excluidos. El fundamento es que los nematodos en los herbívoros siguen la distribución de la binomial negativa con la minoría de estos últimos soportando el mayor número de parásitos o sufriendo el mayor impacto productivo (Morgan *et al.*, 2005; Kenyon *et al.*, 2009). Desde una perspectiva teórica, el TS podría dirigirse solamente al 20 o 30% de los animales que constituyen el principal grupo de riesgo, disminuyendo el uso de antihelmínticos, minimizando la presión de selección sobre el genoma de los parásitos y conservando la vida útil de las drogas.

Un ejemplo de estos TS en pequeños rumiantes es el control de *Haemonchus contortus*, el nematodo de mayor patogenicidad para rumiantes menores y cuya característica principal es la hematofagia. El sistema conocido como FAMA-CHA y basado en la evaluación clínica de la mucosa con-

juntival como un indicador de los niveles de anemia causado por los parásitos permite la identificación de los individuos que requieren tratamiento y ha sido informado en países como Sudáfrica, EE.UU. y Brasil (van Wyk y Bath, 2002; Kaplan *et al.*, 2004; Molento *et al.*, 2004). El método presenta un interesante potencial de uso para pequeños y medianos productores del centro norte de Argentina (Suarez *et al.*, 2014; Rossanigo *et al.*, 2014) en donde *Haemonchus* es el género predominante en ovinos y caprinos, pero tiene limitantes con respecto a otros géneros parasitarios que no causan pérdidas de sangre como *Trichostrongylus* o *Teladorsagia*.

En bovinos, un régimen de TS basado en la performance animal (condición corporal, producción de leche o ganancia de peso) podría resultar en un indicador relativamente seguro de la necesidad de tratar solamente a determinados animales disminuyendo el uso de antihelmínticos y permitiendo, a su vez, la presencia de poblaciones parasitarias en refugio sin comprometer la productividad animal. Las determinaciones periódicas de la ganancia de peso parece adaptarse bien a estos tratamientos selectivos y en sistemas pastoriles puede ser un indicador para identificar animales que puedan beneficiarse de los tratamientos (Greer *et al.*, 2010; Hoglund *et al.*, 2009). En una experiencia realizada en la EEA INTA Rafaela con terneras de biotipos lecheros comparando la ganancia de peso durante siete meses en tratamientos supresivos (animales centinelas) o bajo TS se redujo en un 40% el uso de antihelmínticos sin impacto negativo sobre la productividad animal (2012-EEA INTA Rafaela, datos no publicados) y más del 50% de los animales requirieron un solo tratamiento durante este período. Por una parte, en este estudio preliminar no se observaron asociaciones entre la ganancia de peso de cada ternera y el número de huevos eliminados en sus heces en línea con lo informado por otros autores (Hoglund *et al.*, 2009; Greer *et al.*, 2010) enfatizando para los bovinos la dificultad de utilizar este parámetro en la predicción individual del impacto productivo y en contraposición a otros trabajos realizados en nuestro país con vacas lecheras (Mejía *et al.*, 2011). Por otra parte, los TS basados en determinaciones periódicas de peso implican una importante cantidad de tiempo (y mano de obra) y se hacen necesarias alternativas para su simplificación. Para determinadas condiciones productivas, los sistemas automáticos de peso y la identificación con dispositivos electrónicos de los bovinos podrían ofrecer mayor practicidad y en el futuro cercano podrían realizarse "al pie de la manga" comparaciones y decisiones para determinar qué animales necesitan tratamiento y cuáles no. Independientemente de la practicidad de implementación, estos TS necesitan ser validados e información consistente es requerida en diferentes regiones, categorías, biotipos, condiciones productivas y ambientales antes que puedan ser aconsejados en la producción bovina nacional.

La posibilidad de recuperación de la eficacia antihelmíntica (reversión de la resistencia)

Existe consenso para considerar que una vez instaurada la RA, el abandono de la aplicación de determinado grupo

químico no resulta en la recuperación del estatus de susceptibilidad al mismo (Leathwick, 2013). Tal condición augura un futuro comprometido a manos de la escasez de recursos terapéuticos disponibles, la escasa probabilidad de nuevos desarrollos y que el desarrollo de alternativas “limpias” avanza lentamente en el proceso de complementación/sustitución del actual control químico (Steffan *et al.*, 2012). En este contexto, recientemente en nuestro país se han iniciado trabajos tendientes a la recuperación de la eficacia de principios activos comprometidos fuertemente por la resistencia antihelmíntica, en especial *Cooperia* resistente a avermectinas en bovinos y *Haemonchus* resistente a bencimidazoles en ovinos. Si bien estas experiencias transitan por el segundo y primer año respectivamente, la hipótesis común es que sería posible el reemplazo de la cepa resistente por una sensible mediante la aplicación del conocimiento epidemiológico (la “siembra” de cepas sensibles en condiciones de bajo refugio), con la expectativa que el proceso de recuperación de eficacia pueda cumplirse en unos dos años. Los resultados preliminares, al menos en bovinos bajo condiciones de campo, indican avances en el proceso donde de una eficacia inicial de la ivermectina sobre el género *Cooperia* del orden del 39% se superó el 75% en 7 meses de experimento (Fiel y Steffan, no publicado).

Combinaciones de drogas: ¿sí o no ?

La combinación de drogas con diferentes modo de acción es sugerida actualmente como alternativa para demorar la aparición de los fenómenos de resistencia o para controlar poblaciones parasitarias con existencia ya declarada (Bartram *et al.*, 2012; Geary *et al.*, 2013; Leathwick *et al.*, 2009). El uso de combinaciones de distintas moléculas fue desarrollada primariamente para el control de plagas agrícolas y estos principios están siendo ahora asumidos en el uso de antihelmínticos. En este contexto existe una serie de condiciones previas para su uso entre las que han sido citados a) la ausencia de resistencia cruzada entre los componentes de la combinación; b) que los alelos resistentes sean recesivos y de baja frecuencia; y c) que exista una población en refugio con genotipos susceptibles que permita diluir los genotipos resistentes (Bartram *et al.*, 2012; Leathwick *et al.*, 2009; Leathwick, *et al.*, 2012). Si estas condiciones o requisitos son desconocidos, en la práctica es muy difícil cuantificar y establecer cuando las combinaciones mantienen o pierden sus beneficios en presencia de parásitos resistentes (Hosking 2013). Por ejemplo, en una reciente experiencia llevada a cabo en ovinos de Santa Fe con *Haemonchus* spp. mostrando resistencia múltiple, la administración simultánea de tres antihelmínticos con diferente modo de acción (febendazole, levamisole e ivermectina) no resultó en una mayor actividad que la observada en forma independientemente con estas drogas (Anziani y Muchiut, 2013). Similares resultados fueron informados por Entrocasso *et al.* (2008) en la provincia de Buenos Aires con *H. contortus* resistentes a ivermectina y albendazole. Asimismo, en Uruguay la coadministración de levamisol+albendazole+ivermectina contra *H. contortus* con resistencia múltiple no resultó en una mejor eficacia comparada al

tratamiento con solamente la última de estas drogas (Suarez *et al.*, 2014). Algunos de los requisitos considerados previamente, probablemente no existían en estas poblaciones de nematodos indicando que con altos niveles de resistencia a los componentes individuales, la eficacia de estas combinaciones podría ser (al menos) cuestionable.

La administración conjunta de fármacos puede dar lugar a interacciones farmacocinéticas (modificaciones del fármaco a nivel del sitio donde se localizan los receptores) o farmacodinámicas resultando en indiferencia, antagonismo y sinergismo de suma o de potenciación (Alvarez, 2011). Los efectos de las interacciones farmacocinéticas (potencialmente positivos o negativos) no son aún bien conocidos y ha sido sugerida la clarificación previa de estos aspectos antes que las combinaciones de antihelmínticos sean introducidas al mercado veterinario (Lanusse *et al.*, 2014).

En referencia a las interacciones farmacodinámicas, efectos aditivos o sinergismo de suma entre bencimidazoles y el levamisol han sido observados entre estas drogas (Anderson *et al.*, 1991; Bartley *et al.*, 2004). El sinergismo de potenciación ha sido informado después del uso de combinaciones de febendazole y de levamisol con reducciones en el TRCH de 62% comparada con reducciones del 1 y 23% respectivamente cuando estas drogas se administraron individualmente (Miller y Craig, 1996). No obstante, la mayoría de las interacciones farmacodinámicas entre antihelmínticos con distintos modos de acción se reducirían a sus efectos aditivos (Lanusse *et al.*, 2013).

En resumen, si bien la combinación de antihelmínticos con diferente modo de acción está siendo impulsada en muchos países, la información disponible aún presenta inconsistencias sobre los potenciales efectos beneficiosos y sobre el uso de las mismas bajo condiciones de campo. Existe consenso para considerar que las combinaciones podrían ser importantes para demorar la aparición de RA antes de que esta sea detectable o con poblaciones de nematodos con baja frecuencia de genes resistentes. Sin embargo, la utilidad parece ser reducida en presencia de altos niveles de resistencia y enfatiza en la necesidad de cumplir con una serie de requisitos o condiciones previas para justificar su uso generalizado. Las alternativas de las combinaciones aparecen como poco sustentables en la producción ovina y caprina del centro norte argentino con niveles ya generalizados de baja eficacia de gran parte de las drogas disponibles. Una situación distinta podría plantearse en los nematodos bovinos, donde drogas como el levamisol (y en menor medida los bencimidazoles) mantienen una alta eficacia por lo cual existiría un potencial de uso de las combinaciones para demorar el desarrollo de la resistencia (Lanusse *et al.*, 2014). En todos los casos, las combinaciones no deberían visualizarse como una simplificación del problema y un atajo al diagnóstico previo. Cada establecimiento debería conocer su estatus de resistencia y esta información es crítica para la elección de los antihelmínticos a utilizar. Este es el primer paso para un control parasitario racional y sustentable aunque lamentablemente continúa siendo muy baja la adopción de esta metodología de trabajo (ver punto 6.6).

Prescripción antihelmínticos

La RA está impulsando acciones tendientes a reducir la intensidad y masividad de los tratamientos (actualmente favorecida por el uso abusivo de drogas genéricas de bajo costo) por un uso más racional de los antihelmínticos y la prescripción veterinaria previa. En este contexto, la legislatura de Dinamarca en 1999 prohibió el uso de tratamientos masivos de rutina y restringió la aplicación de todos los antihelmínticos veterinarios para grandes animales al diagnóstico previo y a la prescripción profesional (Nielsen *et al.*, 2006). Otros países europeos como Finlandia, Suecia, Holanda e Italia han adoptado legislaciones similares que impiden la venta de antihelmínticos veterinarios sin la prescripción profesional correspondiente y existen también restricciones parciales en el Reino Unido y Alemania (Nielsen *et al.*, 2014). Recientemente, en marzo del 2013, la Federación de Veterinarios Europeos realizó un llamamiento para que los legisladores de la Comunidad Económica Europea impulsen una medida similar a la aplicada en Dinamarca en los restantes países miembros para el uso de todos los antihelmínticos en animales productores de alimentos (www.fve.org/news/).

Actualmente en nuestro país los productores pueden adquirir las drogas antihelmínticas a través de empleados de veterinarias, de forrajerías, por internet e incluso por compra directa en las compañías farmacéuticas. No hay dudas de que la aplicación de antihelmínticos es actualmente el método más efectivo y práctico para el control parasitario, pero es imperativo disminuir la frecuencia de los mismos, maximizando su utilización racional e integrando procesos que acompañen a una nueva tecnología de insumos basada más en el conocimiento biológico y epidemiológico de los parásitos que en la disponibilidad de nuevas drogas. La selección del antihelmíntico a utilizar se ha tornado una decisión compleja ya que la misma puede variar en función de la categoría de animales a tratar, las especies de parásitos involucradas, épocas del año, presencia o no de refugio, toxicidad y residuos de las drogas así como susceptibilidad o resistencia a las mismas en cada región geográfica. Los veterinarios deberían ser los únicos actores calificados para desempeñarse en un escenario como el descrito y la prescripción profesional de los antihelmínticos podría ser, también en nuestro país, el primer paso para el uso racional y responsable de los mismos. Algunas formulaciones endectocidas presentan períodos de espera en carne o leche que superan los 90 días y es razonable considerar que este tipo de productos debería ser de exclusivo control profesional. Si bien el proceso es relativamente reciente para evaluar los efectos de estas restricciones, estudios llevados a cabo en Dinamarca sobre propietarios y veterinarios equinos indican un fuerte cambio en las prácticas de control parasitario en esta especie citándose por ejemplo la reducción de más del 50% de la frecuencia en los tratamientos y la práctica rutinaria (y ahora común para ese país) de monitorear la eficacia de las drogas luego de los mismos (Nielsen, 2009; Nielsen *et al.*, 2014). Estudios similares están siendo llevados a cabo en el Reino Unido sobre productores y veterinarios involucrados en ovinos,

bovinos, cerdos y equinos (<http://www.moredun.org.uk/news/moredun-review-how-anthelmintics-are-prescribed-and-distributed>).

Obviamente esta acción debería acompañarse por una fuerte participación profesional que supere a la simple receta. La prescripción por sí misma no garantiza el mejor uso de los antihelmínticos, si no se acompaña de la capacitación profesional permanente e incluso de cambios en la formación de grado de los futuros veterinarios. El desafío es grande e indudablemente en el corto plazo, se afectarán intereses que pueden provocar conflictos, pero en países que aún no cuentan con legislaciones similares el tiempo para introducir estos cambios debería ser ahora antes de que el problema se torne inmanejable (Kaplan, 2013). La profesión veterinaria argentina y las autoridades sanitarias nacionales deberían iniciar el diálogo necesario para reducir nuestra dependencia de los antihelmínticos y proteger a estas drogas tan celosamente como deberíamos hacerlo también con los antibacterianos.

CONCLUSIONES Y PROPUESTA DE ACCIONES FUTURAS

Actualmente, las poblaciones de nematodos de todos nuestros herbívoros domésticos han desarrollado resistencia a los antihelmínticos y la dispersión y severidad de la misma se está incrementando rápidamente. De especial preocupación es el desarrollo de nematodos resistentes a múltiples drogas, principalmente en pequeños ruminantes y también en bovinos. Es obvio que la completa dependencia en tratamientos frecuentes debe ser cambiada por alternativas más sustentables que integren tecnologías de procesos, disminuyendo el uso de antihelmínticos sin que estas prácticas afecten la productividad o el bienestar animal. Sin embargo, integrar procesos y actividades de manejo que dependan menos de los químicos, son más complicadas y difíciles de implementar. Se requiere de información actualizada y consistente sobre epidemiología de las especies parasitarias locales y regionales actuantes, sus interacciones con diferentes hospedadores domésticos, sus biotipos y razas, tamaño de rodeos, majadas o hatos y diferentes sistemas productivos. El refugio, o las poblaciones de nematodos que no son expuestas al tratamiento constituyen un reservorio de genes no seleccionados o susceptibles que debe ser siempre considerado al indicarse un tratamiento. Este concepto: "a mayor refugio menor desarrollo de resistencia" requiere de una visión holística y debe ser incorporado por asesores profesionales y sus productores e incluso por estudiantes de veterinaria. El monitoreo sistemático del estatus de las poblaciones de nematodos en los diferentes sistemas productivos es un importante herramienta de control. Al igual que en el control de malezas y plagas agrícolas resistentes, en la ganadería pastoril y a la luz de la escalada que estamos observando en la RA, el monitoreo "no es una opción, sino una obligación" si se quiere prevenir y evitar pérdidas productivas. La información disponible en nuestro país enfatiza la necesidad de realizar determinaciones del hpg en forma regular (monito-

reo) para evaluar la necesidad del tratamiento y la eficacia de los antihelmínticos utilizados (TRCH). Esta metodología garantiza que el tratamiento es necesario y efectivo, pero está siendo muy pobremente adoptada y, generalmente, los antihelmínticos se administran sin considerar ninguna de las dos premisas.

Las combinaciones de drogas antihelmínticas con diferente modo de acción (comunes en Nueva Zelanda y Australia) aparecen como un recurso que merece ser evaluado bajo nuestras condiciones productivas en algunas especies de rumiantes y regiones pero, en otras, su utilidad puede ser dudosa y mayor información sobre posibles efectos aditivos o sinérgicos de esta coadministración de drogas es necesaria antes de su recomendación. En este complejo contexto que representa la RA, y a criterio de los autores, los antihelmínticos deberían ser obtenidos por los productores y propietarios exclusivamente a partir de la receta y asesoramiento de un veterinario autorizado y capacitado. Esto debería propender al uso más apropiado y responsable de un recurso limitado como son las drogas antiparasitarias.

AGRADECIMIENTOS

Al convenio INTA AUDEAS CONADEV 940143 y a la facultad de Ciencias Veterinarias (UNCPBA) por el financiamiento de algunos de los trabajos aquí presentados.

BIBLIOGRAFÍA

ABA, L. 2014. Prohíben el uso de las avermectinas larga acción en Brasil. Motivar. Edición N.º 139, julio de 2014, pp. 9 y 10.

AGUIRRE, D.; CAFRUNE, M.M.; VIÑABAL, A.E.; SALATIN, A.O. 2000. Mortalidad por nematodiasis asociada a la ineficacia del albendazole en cabras lecheras del Valle de Lerma (Salta). Rev. Asoc. Arg. Prod. Anim. 20 (supl. 1): 341.

AGUIRRE, D.; CAFRUNE, M.M. 2013. Epidemiología e impacto productivo de nematodos en la región del NOA. En: Enfermedades Parasitarias de Importancia Clínica y Productiva en Rumiantes. Fundamentos epidemiológicos para su prevención y control. Fiel C. y Nari A. Editorial Hemisferio Sur, SRL (Uruguay), 115-129.

AGUIRRE, D.; CAFRUNE, M.M.; SALATIN, A.O.; VIÑABAL, A.E. 2005. Multiresistencia a nematodocidas de amplio espectro en cabras del noroeste argentino. Res. 17 Congreso Latinoamericano de Parasitología. Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina.

ANDERSON, N.; MARTIN, P.J.; JARRET, R.G. 1991. The efficacy of mixtures of albendazole sulphoxide and levamisole against sheep nematodes resistant to benzimidazole and levamisole. Aust. Vet. J. 68: 127-132.

ANZIANI, O.S. 2013. Anthelmintic resistance in nematodes of herbivores hosts in Argentina. 2013. Proceedings 24th International Conference of the World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology, Perth, Australia.

ANZIANI, O.S.; GUGLIELMONE, A.A.; ZIMMERMANN, G.; VAZQUEZ, R.; SUAREZ, V.R. 2001. Avermectin resistance to *Cooperia pectinata* in cattle in Argentina. Vet. Rec. 149: 58-59.

ANZIANI, O.S.; FIEL, C.A. 2004. Estado actual de la resistencia antihelmíntica (nematodos gastrointestinales) en bovinos de la Argentina. Vet. Arg. 21: 86-101.

ANZIANI, O.S.; SUAREZ, V.; GUGLIELMONE, A.A.; WANKER, O.; GRANDE, H., COLES G. 2004. Resistance to benzimidazole

and avermectin anthelmintics in cattle nematodes in Argentina. Vet. Parasitol. 122: 303-306.

ANZIANI, O.S.; CAFFE, G.; AGUILAR, S.; CERVILLA, N.; LITTERIO, N.; BOGGIO, J. 2008. Eficacia de la moxidectina en el control de aislamientos de *Haemonchus spp.* resistentes a la ivermectina en cabras. XVIII Jornadas Argentinas y XIII Jornadas Latinoamericanas de Fármaco-Toxicología. Buenos Aires.

ANZIANI, O. S.; CAFFE, G.; CERVILLA, N.; LITTERIO, N.; AGUILAR, S.; COOPER, L.; BOGGIO, J. 2009. Resistencia antihelmíntica en nematodos gastrointestinales de los caprinos en el norte de la provincia de Córdoba, Argentina. 32 Congreso Argentino Asociación Producción Animal, Malargue, Mendoza, Argentina.

ANZIANI, O.S.; CAFFE, G.; COOPER, L.; CAPARROS, J.; MOHN, C.; AGUILAR S. 2010. Parásitos internos y caprinos de leche. Parte 1. Consideraciones sobre el control de los nematodos gastrointestinales Resultados de Investigación Lechera. Proyecto lechero. Ficha Técnica n.º 14 www.inta.gov.ar/lecheria

ANZIANI, O.S.; MUCHIUT, S. 2014. Resistencia antihelmíntica múltiple (closantel, febendazole, ivermectina y levamisole) en *Haemonchus spp.* parasitando a ovinos en la provincia de Santa Fe. Ineficacia de una triple combinación de estas drogas para su control. Rev. Med. Vet. (Buenos Aires, Argentina), 95: 22-27.

ANZIANI, O.S., DIRUSCIO, I.; IBARLUCEA, J.; MACIEL, M.; COOPER, L.; CERUTTI, J. 2014. Los tratamientos con ivermectinas para erradicar la garrapata común del bovino y sus efectos sobre las poblaciones de nematodos gastrointestinales. Observaciones sobre un caso de campo. Rev. Asoc. Arg. Prod. Anim. (en prensa).

ALVAREZ, L. 2011. Pharmacological assessment of combined anthelmintic formulations. (Abstract) Proceedings 23rd International Conference World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology, Buenos Aires, Argentina. 2011 pp. 315.

BARTLEY, D.J.; JACKSON, F.; JACKSON, E.; SARGISON, N. 2004. Characterisation of two triple resistant field isolation of *Teladorsagia* from Scottish lowland sheep farm. Vet Parasitol. 23: 189-199.

BARTRAM, D.J.; LEATHWICK, D.M.; TAYLOR, M.A.; GEURDEN, T.; MAEDER, S. J. 2012. The role of combination anthelmintic formulations in the sustainable control of sheep nematodes. Vet. Parasitol. 186: 151-158.

CARACOSTANTOGOLO, J.; CASTAÑO, R.; CUTULLÉ, C.H.; CETRÁ, B.; LAMBERTI, R.; OLAECHEA, F.; FLORUTTI, F.; RUIZ, M.; SCHAPIRO, J.; MARTÍNEZ, M.; BALBIANI, G.; CASTRO, M.; MORICI, G.; EDDI, C. 2005. Evaluación de la resistencia a los antihelmínticos en rumiantes en Argentina. En Resistencia a los antiparasitarios internos en Argentina Estudio FAO Producción y Sanidad Animal, Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación, Roma 2005. Versión digital en: <http://cniia.inta.gov.ar/helminto/pdf%20Resistencia/Caracostantogolo.pdf> (verificado: 12 de septiembre de 2013).

CARACOSTANTÓGOLO, J.; ANZIANI, O.S.; ROMERO, J.; SUAREZ, V.; FIEL, C. 2013. Resistencia a los antihelmínticos en Argentina. En Enfermedades Parasitarias de Importancia Clínica y Productiva en Rumiantes. Fundamentos epidemiológicos para su prevención y control. Fiel, C. y Nari A. Editorial Hemisferio Sur, SRL (Uruguay), 257-299.

COLES, G.C.; BAUER, C.; BORGSTEEDE, F.H.; 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.

CRISTEL, S.L.; SUAREZ, V.H. 2006. Resistencia antihelmíntica en ovinos en la región en la región semiárida pampeana. EEA INTA Anguil. Investigaciones en Producción Animal. Sanidad 91-94.

DESCARGA, C.O. 2001. Efectos epidemiológicos y productivos de una estrategia antihelmíntica durante los ciclos de invernada pastoral. *Rev. Med. Vet.* (Buenos Aires, Argentina) 82: 139-150.

DESCARGA, C. 2013. *Cooperiasis: una parasitosis emergente en invernada* — [INTA.inta.gov.ar/.../cooperiasis-una-parasitosis-emergente-en-invernada](http://inta.inta.gov.ar/.../cooperiasis-una-parasitosis-emergente-en-invernada). (Verificado: 06 de junio de 2014).

DOBSON, R.J.; BARNES, E.H.; TYRELL, K.L.; HOSKING, B.C.; LARSEN, J.W.A.; BESIER, R.B.; LOVE, S.; ROLFE, P.F.; BAILEY, J.N. 2011. A multi-species model to assess the impact of refugia on worm control and anthelmintic resistance in sheep grazing systems. *Aust. Vet. J.* 89: 200-208.

ENTROCASSO, C.; ALVAREZ, L.; MANANZZA, J.; LIFSCHITZ, A.; BORDA, B.; VIRKEL, G.; MOTTIER, L.; LANUSSE, C. 2008. Clinical efficacy assessment of the albendazole-ivermectin combination in lambs parasitized with resistant nematodes. *Vet. Parasitol.* 155: 249-256.

FAZZIO, L.E., YACACHURY, N., GALVAN, W.R., PERUZZO, E., STREITENBERGER, N., SANCHEZ, R.O. 2011. Efecto de nematodos gastrointestinales resistentes a ivermectina en engorde de corral: observaciones preliminares. *Vet. Arg.* Vol. xxviii, N.º 283.

FIEL, C.; GUZMAN, M.; STEFFAN, P.; RIVA, E.; RODRIGUEZ, E. 2011. Cattle worms resistance to ivermectin treatments: effects on production. Proceedings of 23rd. International Conference of the World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology, Session D, p. 104. Versión digital en: http://cna.inta.gov.ar/helminto/WAAVP23/pdf/Session_L (verificado: 09 de octubre 2013).

FIEL, C.; STEFFAN, P. 2012. Programa Control parasitario sustentable (CPS) Memorias de las 8.º Jornadas Veterinarias Latinoamericanas del Interior, organizadas por Drovét. Santa Fe, Argentina. PDF.7 pp. (mimeo).

FIEL, C.A.; HANSEN, M.I.; LIZZIERO, M.; SAUMEL, C.A.; STEFFAN, P.E.; FUSE, L.A.; LUTZELSCHWAB, C. 2000. Resistencia antihelmíntica en cabras lecheras. Resúmenes III Congreso Argentino de Parasitología. Mar de Plata, Buenos Aires, Argentina, pp. 476.

FIEL, C.A.; SAUMELL, C.A.; STEFFAN, P.E.; RODRIGUEZ, E.M. 2001 a. Resistance of *Cooperia* to ivermectin treatments in grazing cattle of the Humid Pampa, Argentina. *Vet. Parasitol.* 97: 213-219.

FIEL, C.A.; ANZIANI, O.S.; SUAREZ, V.; VAZQUEZ, R.; EDDI, C.; ROMERO, J.; CARACOSTANTOGOLO, J.; SAUMELL, C.; MEJÍA, M.; COSTA, J.; STEFFAN, P. 2001 b. Resistencia antihelmíntica en bovinos: causas, diagnóstico y profilaxis. *Vet. Arg.* 18: 21-32.

FIEL, C.A.; SAUMELL, C.; FUSÉ, L.; STEFFAN, P.; IGLESIAS, L.; LUTZELSCHWAB, C. 2004. Resistencia antihelmíntica de los géneros *Haemonchus*, *Ostertagia* y *Cooperia* a ivermectina y fenbendazole en bovinos de invernada. XIII Congreso Brasileño de Parasitología Veterinaria. Ouro Preto, M.G.: 380

FIEL, C.A.; SAUMELL, C.A.; FUSÉ, L.A.; SEGUÍ, R.; FREIJE, E.; STEFFAN, P.E.; IGLESIAS, L.E. 2005. Resistencia antihelmíntica en bovinos. Dos escenarios diferentes como resultado de 1) el sistema de manejo y 2) la excesiva frecuencia de tratamientos antiparasitarios. En Resistencia a los antiparasitarios internos en Argentina Estudio FAO Producción y Sanidad Animal, Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación, Roma 2005. Versión digital en: <http://cna.inta.gov.ar/helminto/pdf%20Resistencia/Fiel.pdf> (verificado: 02 de septiembre de 2013).

FIEL, C.; GUZMAN, M.; STEFFAN, P.; RIVA, E.; RODRIGUEZ, E. 2011. Cattle worms resistance to ivermectin treatments: effects on production. Proceedings of 23rd International Conference of the World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology, Session D, p. 104. Versión digital en: http://cna.inta.gov.ar/helminto/WAAVP23/pdf/Session_L (verificado: 09 de octubre de 2013).

FIEL, C.A.; STEFFAN, P. 2012. Programa Control parasitario sustentable (CPS) Memorias de las 8.º Jornadas Veterinarias Latinoamericanas del Interior, organizadas por Drovét. Santa Fe, Argentina. PDF.7 pp. (mimeo).

FIEL, C.; FERNANDEZ, A.; RODRIGUEZ, E.; FUSÉ, L.; STEFFAN, P. 2012. Observations on the free-living stages of cattle gastrointestinal nematodes. *Vet. Parasitol.* 187: 217-226.

GEARY, T.G.; HOSKING, B.C.; SKUCE, P.J.; VON SAMSOM-HIMMELSTJERNA, G.; MAEDEN, S.; HOLDSWORTH, P.; POMROY, W.; VERCRUYSE, J. 2013. World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P.) Guideline: Anthelmintic combination products targeting nematode infections of ruminants and horses. *Vet. Parasitol.* 190: 306-316.

GREER, A.W.; MCANULTY, R.W.; GIBBS, S.J. 2010. Performance based targeted anthelmintic treatment regime for grazing dairy calves. Proceedings of the Australasian Dairy Science Symposium. 385-389.

GUZMÁN, M.; FIEL, C.; STEFFAN, P.; RIVA, E.; SCARCELLA, S.; LUCCHESI, P. 2011. Genotype characterization of strains of *Haemonchus contortus* susceptible or resistant to benzimidazole treatment in Argentina. Proceedings of 23rd. International Conference of the World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology, Session D, p. 104. Versión digital en: <http://cna.inta.gov.ar/helminto/pdf%20posters/Cesar%20Fiel/Haemonchusmolecul.pdf> (verificado: 09 de octubre de 2013).

HOGLUND, J.; MORRISON, D.A.; CHARLIER, J.; DIMANDER, S.O. 2009. Assessing the feasibility of targeted selective treatments for gastrointestinal nematodes in first-season grazing cattle based on mid-season daily weight gains. *Vet. Parasitol.* 164: 80-85.

HOSKING, B. 2013. Combination anthelmintics are not magic bullets—they require knowledge and wise use. (Abstract). Proceedings 24th. International Conference World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology. 2013. Perth, Australia pp. 315.

KAPLAN, R. 2004. Drug resistance in nematodes of veterinary importance: a status report. *Trends Parasitol.* 2004; 20:477-481.

KAPLAN, R.M.; BURKE, J.M.; TERRIL, T.H.; MILLER, J.E.; GETZ, W.R.; MOBINI, S.; VALENCIA, E.; WILLIAMS, M.J.; WILLIAMSON, L.H.; LARSEN, M.; VATTA, A.F. 2004. Validation of FAMACHA eye color chart for detecting clinical anemia in sheep and goats on farms in the southern United States. *Vet. Parasitol.* 123: 105-120.

KAPLAN, R.; VIDYASHANKAR, A.N.; HOWELL, S.B.; NEISS, J.M.; WILLIAMSON, L.H.; TERRILL, T.H. 2007. A novel approach for combining the use of in vitro and in vivo data to measure and detect emerging moxidectin resistance in gastrointestinal nematodes of goats. *Int. J. Parasitol.* 37: 795-804.

KAPLAN, R.; VIDYASHANKAR, A.N. 2012. An inconvenient truth: global worming and anthelmintic resistance. *Vet. Parasitol.* 186: 28-37.

KAPLAN, R.M. 2013. Prescription—only anthelmintic drugs: the time is now. *BioScience* 63: 852-853.

KENYON, F.; GREER, A.W.; COLES, G.C.; CRINGOLI, G.; PAPADOULUS, E.; CABARET, J.; BERRAG, B.; VARADY, M.; VAN WYK, J.A.; THOMAS, E.; VERCRUYSE, J.; JACKSON, F. 2009. The role of targeted selective treatments in the development of refugia-based approaches to the control of gastrointestinal nematodes of small ruminants. *Vet. Parasitol.* 164: 3-11.

LANUSSE, C.; ALVAREZ, L.; LIFSCHITZ, A.; SUAREZ, G. 2013. Bases farmacológicas de la terapéutica antihelmíntica. En: Enfermedades Parasitarias de Importancia Clínica y Productiva en Rumiantes. Fundamentos epidemiológicos para su prevención y control. Fiel, C. y Nari A. Editorial Hemisferio Sur, SRL (Uruguay), 223-253.

- LANUSSE, C.; ALVAREZ, L.; LIFSCHITZ, A. 2014. Pharmacological knowledge and sustainable anthelmintic therapy in ruminants. *Vet. Parasitol.* 204: 18-33.
- LEATHWICK, D.M.; HOSKING, B.C.; BISSET, S.A.; MC KAY C.H. 2009. Managing anthelmintic resistance: is it feasible in New Zealand to delay the emergence of resistance to a new anthelmintic class? *N. Z. Vet. J.* 2009; 57:181-192.
- LEATHWICK, D. M.; WAGHORN, T.S.; MILLER, C.M.; CANDY, P.M.; OLIVER, A.M.B. 2012. Managing anthelmintic resistance - use of a combination anthelmintic and leaving some lambs untreated to slow the development of resistance to ivermectin. *Vet. Parasitol.* 187: 285-294.
- LEATHWICK, D. M. 2013. Managing anthelmintic resistance – Parasite fitness, drug use strategy and the potential for reversion towards susceptibility. *Vet. Parasitol.* 198: 145-153.
- LESPINE, A.; CHARTIER, C.; HOSTE, H.; ALVINERIE, M. 2012. Endectocides in goats: Pharmacology, efficacy and use conditions in the context of anthelmintics resistance. *Small Rum. Res.* 103: 10-17. Edited By Pilar Frutos, Hervé Hoste, Smaragda Sotiraki, Martin Hall and Frank Jackson
- LOVE, S. 2014 a. WRML: update of WormMail on monepantel resistance . WRML: Monepantel (Zolvix®) resistance confirmed in goats in NSW Australia. <http://wormmailinthecloud.wordpress.com/2014/06/11/wrml-monepantel-zolvix-resistance-confirmed-in-goats-in-nsw-australia/> (verificado: 10 de julio de 2014)
- LOVE, S. 2014 b. *Do Worm Egg Counts - WormBoss.com.au*. www.wormboss.com.au/.../worms.../do-worm-egg-c... (verificado: 15 de julio de 2014)
- Edited By Pilar Frutos, Hervé Hoste, Smaragda Sotiraki, Martin Hall and Frank Jackson
- MARTIN, P.J.; LEJAMBRE, L.F.; CLAXTON, J.H. 1981. The impact of *refugia* on the development of thiabendazole resistance in *Haemonchus contortus*. *Int. J. Parasitol.* 11; 35-41.
- MARTHUR, M.J.; REINEMEYER, C.R. 2014. Herding the U.S. cattle industry toward a paradigm shift in parasite control. *Vet. Parasitol.* 204: 34-43.
- MEJIA, M.E.; FERNÁNDEZ IGARTÚA, B.M.; SCHMIDT, E.E.; CABARET, J. 2003. Multispecies and multiple anthelmintic resistance on cattle nematodes in a farm in Argentina: the beginning of high resistance. *Vet. Res.* 34: 461-467.
- MEJIA, M.E.; PERRI, A.F.; LICOFF, N.; MIGLIERINA, M.M.; CSEH, S.; OMSTEIN, A.M.; BECU-VILLOBO, D.; LACAUMENGIDO; I.M. 2011. Comparison of three methods for gastrointestinal nematode diagnosis determination in grazing dairy cattle in relation to milk production. *Vet. Parasitol.* 183: 174-177.
- MILLER, DK; CRAIG, TM. 1996. Use of anthelmintic combinations against multiple resistant *Haemonchus contortus* in Angora goats. *Small Ruminant Res* 19: 281-283.
- MOLENTO, M.B.; TASCA, C.; GALLO, A.; FERREIRA, M.; BONONI, R.; STECCA, E. 2004. Famacha guide as an individual clinic parameter for *Haemonchus contortus* infection in small ruminants. *Ciencia Rural (Brasil)* 34: 1139-1145.
- MORGAN, E.R.; CAVILL, L.; CURRY, G.E.; WORD, R.M.; MITCHELL, E.S.E. 2005. Effects of aggregation and sample size on composite faecal egg counts in sheep. *Veterinary Parasitology* 131: 79-87.
- NIELSEN, M.K.; MONRAD, J.; OLSEN, S.N. 2006. Prescription-only anthelmintics—A questionnaire survey of strategies for surveillance and control of equine strongyles in Denmark. *Vet. Parasitol.* 135: 47-55.
- NIELSEN, M.K.; REIST, M.; KAPLAN, R.M.; PFISTER, K.; VAN DOORN, D.C.K.; BECHER, A. 2014. Equine parasite control under prescription- only condition in Denmark-awareness, knowledge, perception, and strategies applied. *Vet. Parasitol.* 204: 55-63.
- PRICHARD, R.; MENDEZ, C; LESPIE, A. 2012. Moxidectin and the avermectins: Consanguinity but not identity. *Int. J. Parasitol: Drugs and Drug Resistance.* 2: 134-153.
- REINHARDT, C.D.; HUTCHESON, J.P.; NICHOLS, W.T. 2006. A fenbendazole oral drench in addition to an ivermectin pour-on reduces parasite burden and improves feedlot and carcass performance of finishing heifers compared with endectocides alone. *J. Anim Sci.* 84: 2243-2250.
- ROMERO, J.R.; BOERO, C.; ARISTIZÁBAL, M.T.; BALDO, A.; VAZQUEZ, R., 1998. Estudio de resistencia a antihelmínticos en majadas de la mesopotamia argentina. *Rev. Med. Vet. (Bs. As., Argentina)* 79: 342-346.
- ROMERO, J.R.; SANCHEZ, R.; FAZZIO, L.; ANDRÉS, A. 2001. Resistencia a bencimidazoles en cepas de *Haemonchus* spp. y *Trichostrongylus* spp. en caprinos en la provincia de Buenos Aires. Observaciones preliminares sobre sospechas de resistencia en *Trichostrongylus* spp. a ivermectinas. *Vet. Arg.* 18: 677-687.
- ROMERO, J.; SÁNCHEZ, R.; BOERO, C. 2007. Nematodes. Epidemiología y control. Epidemiología de la gastroenteritis verminosa de los ovinos en la pampa húmeda y la mesopotámica. En: Enfermedades parasitarias de los ovinos y otros rumiantes menores en el cono sur de América. Suárez V.H., Olaechea F.V., Romero J.R. y Rossanigo C.E. Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (INTA), Publicación Técnica N.º 70, ISSN 0325-2132, 33-42.
- ROMERO, J.R.; ANZIANI, O.S.; CETRA, B.; FIEL C. 2013. Epidemiología e impacto productivo de nematodos gastrointestinales en la región NEA. En: Enfermedades Parasitarias de Importancia Clínica y Productiva en Rumiantes. Fundamentos epidemiológicos para su diagnóstico y control. Fiel C. y Nari A. Editorial Agropecuaria Hemisferio Sur SRL (Uruguay), 89-112.
- ROSSANIGO, C. E.1999. Sobrevida de larvas infestantes de nematodos gastrointestinales del bovino en condiciones naturales. *Therios* 147: 104-113.
- ROSSANIGO, C.E.; PAGE, W.P. (2014) FAMACHA y su relación con el valor del hematocrito y hpg en cabras de San Luis. Resúmenes xx Reunión Científica Técnica de la AAVLD, Tucumán (Argentina).
- SANGSTER, N.C.; GILL, J.1999. Pharmacology of anthelmintic resistance. *Parasitol. Today* 15:141-146.
- SCOTT, I.; POMROY, W.E.; SMITH, G.; ADLINGTON, B.; MOSS, A. 2013. Lack of efficacy of monepantel against *Teladorsagia circumcincta* and *Trichostrongylus colubriformis*. *Vet. Parasitol.* 198: 166-171
- STAFFORD, K.A.; MORGAN, E.R.; COLES, G. 2009. Weight-based targeted selective treatment of gastrointestinal nematodes in a commercial sheep flock. *Vet. Parasitol.* 164: 59-65.
- STEFFAN, P.; FIEL, C. 1986. Bioecología de los nematodos gastrointestinales de los bovinos. *Rev. Asoc. Arg. Prod. Anim.* 6: 139-140.
- STEFFAN, P.; SÁNCHEZ, E.; ENTROCASSO, C.; FIEL, C.; LLOBERÁS, M.; RIVA, E.; GUZMÁN, M. 2011. Eficacia de monepantel contra nematodos de ovinos con resistencia antihelmíntica múltiple en la Región Templada de Argentina. *Vet. Arg.* Vol. xxviii N.º 273 www.veterinariaargentina.com
- STEFFAN, P.; FIEL, C.; FERREYRA, D. 2012. Endoparasitosis más frecuentes de los rumiantes en sistemas pastoriles de producción. *IPCVA* pp. 112.
- SUAREZ, V.H.; LORENZO, R.M. 2000. Ecology of the free living stages of cattle nematodes during summer contamination in Argentina western pampas. *Parasite* 7: 255-61.

SUAREZ, V.H. 2001. Ecología de los estadios de vida libre de los nematodos bovinos durante la contaminación otoño-invernal en la región semiárida pampeana. *Rev. Med. Vet. (Bs. As., Argentina)* 82: 316-23.

SUAREZ, V.H.; CRISTEL, S.L. 2007. Anthelmintic resistance in cattle nematode in the western Pampeana Region of Argentina. *Vet. Parasitol.* 144: 111-117.

SUAREZ, V.H.; FONDRAZ, M.; VIÑABAL, A.E.; MARTÍNEZ, G.M.; SALATIN, A.O. 2013. Epidemiología de los nematodos gastrointestinales en caprinos lecheros en los valles templados del NOA, Argentina. *Rev. RIA* 39: 191-197.

SUAREZ, V.H.; FONDRAZ, M.; VIÑABAL, A.E.; MARTÍNEZ, G.M.; SALATIN, A.O., ALFARO, J.R. 2014. Evaluación del sistema de control de nematodos gastrointestinales FAMACHA en caprinos en el Noroeste Argentino. *Vet. Arg.-Vol. XXXI-N.º 313* www.veterinariaargentina.com

SUAREZ, G.; ALVAREZ, L.; CASTELLS, D.; MORENO, L.; FAGIOLINO, P.; LANUSSE, C. 2014. Evaluation of pharmacological interactions after administration of a levamisole, albendazole and ivermectin triple combination in lambs. *Vet. Parasitol.* 201: 110-119.

SUTHERLAND, I.A.; SHAW, R.J. 2010. The production costs of anthelmintic resistance in sheep managed within a monthly preventive drench program. *Vet. Parasitol.* 171: 300-304.

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.

VAN WYK, J.A.; BATH, G.F. 2002. The FAMACHA system for managing haemonchosis in sheep and goats by clinically identifying individual animals for treatment. *Vet. Res.* 33: 509-529.

VAN WYK, J.A. 2006. Face facts: drenching with anthelmintics for worm control selects for worm resistance - and no excuses! In: *Proceedings of the New Zealand Society of Animal Production* 66: 4-13.

VON SAMSON-HIMMELSTJERNA, G.; BLACKHALL, W. 2005. Will technology provide solutions for drug resistance in veterinary helminths? *Vet. Parasitol.* 132: 223-239.

WAGHORN, T.; LEATHWICK, D.; MILLER, C.; ATKINSON, D. 2008. Brave or gullible: testing the concept that leaving susceptible parasites in refugia will slow the development of anthelmintic resistance. *N. Z. Vet. J.* 56: 158-163.

ZAJAC, A.M., GIPSON, T.A. 2000. Multiple anthelmintic resistance in a goat herd. *Vet. Parasitol.* 87:163-172.