

RESISTENCIA GENÉTICA DE OVINOS Y CAPRINOS A LAS INFECCIONES DE NEMATODOS GASTROINTESTINALES

Glaforo Torres Hernández

Roberto González Garduño

CONTENIDO

Capítulo 1. Aspectos generales

- 1.1.** La parasitosis gastrointestinal: impactos productivos y económicos
- 1.2.** Diagnóstico de las parasitosis y sus síntomas
- 1.3.** Conceptos de susceptibilidad, resistencia y resiliencia
- 1.4.** Haemoncosis, variables e indicadores de resistencia o tolerancia
- 1.5.** Ciclo de vida de los nematodos gastrointestinales
- 1.6.** Control convencional de las parasitosis
 - 1.6.1.** Efectividad de los antihelmínticos
 - 1.6.2.** Efectos secundarios de los desparasitantes químicos
 - 1.6.3.** Resistencia a los antihelmínticos
- 1.7.** Estrategias alternativas de control
 - 1.7.1.** Reducción de la fuente de contaminación
 - 1.7.1.1.** Reducción de la contaminación de las praderas
 - 1.7.1.2.** Prácticas de manejo del pastoreo

Capítulo 1.

1.1. La parasitosis gastrointestinal: impactos productivos y económicos

Las infecciones causadas por nematodos gastrointestinales (NGI) en pequeños rumiantes traen consigo pérdidas económicas ocasionadas por los costos de profilaxis, tratamiento y en casos graves la muerte de los animales (Miller & Horohov, 2006). Las infecciones con estos parásitos generalmente se presentan con prevalencia superior a 50% en climas cálidos y son altamente patogénicas, por lo que afectan la productividad de los animales (Morgan & Van Dijk, 2012). Un estudio realizado en Uruguay por Bonino & Mederos (2003), reveló que las pérdidas en la producción ovina causadas por NGI alcanzan el 23.6% en pérdidas de peso vivo, 29.4% en peso del vellón y hasta un 50% por mortalidad de animales con infección subclínica, estimándose pérdidas por 41 millones de dólares anuales. En Argentina se estimó (Bulman, 2012) que por cada cabeza de ovino muerto por este problema había una pérdida de 2.3 USD por año.

En Australia se calculó que los costos de control de parásitos y las pérdidas en la producción de lana son de alrededor de 500 millones de dólares anuales (Emery et al., 1993); en Kenia se han estimado pérdidas causadas por *Haemonchus contortus* que sobrepasan los 26 millones de dólares anuales (Waller et al., 2004). En Nueva Zelanda se reportan pérdidas económicas directas por tratamiento y muerte de los animales infectados por \$ 45 millones de dólares anuales (Adamu et al., 2013).

En México no se encontró ningún estudio que evaluara la pérdida económica provocada por nematodos en pequeños rumiantes. Sin embargo, el elevado costo de los tratamientos antihelmínticos y la alta frecuencia de los mismos indica que el problema parasitario alcanza magnitudes muy elevadas (FAO, 2003); además, de la alta mortalidad que se presenta en animales parasitados y la baja productividad en el rebaño, que son indicadores innegables del alto costo que se paga por la presencia de NGI y otros parásitos (López & Mendoza de Gíves, 2011).

1.2. Diagnóstico de las parasitosis y sus síntomas

El diagnóstico de las parasitosis gastrointestinales (**PGI**), se realiza por tres métodos principales: 1). Conteo de huevos por gramo de heces (HPG) por la técnica de McMaster (Thienpont et al., 1986), 2). Identificación de larvas infectivas obtenidas

de coprocultivos (Niec, 1968), y 3). Estudios *post mortem* mediante la recuperación de los parásitos adultos en el abomaso (Vázquez, 1989). Los primeros dos métodos permiten reconocer los parásitos entre diferentes especies y géneros, pero no permiten diferenciar las especies dentro de un género; siendo su principal ventaja la realización del diagnóstico *in vivo*, por lo cual, son ampliamente usados para estimar las cargas de parásitos en la investigación científica, no obstante, sus restricciones taxonómicas. Por otro lado, el método *post mortem*, además de permitir la identificación a nivel de especies y el conteo de adultos, también permite clarificar aspectos de inmunidad (Greer, 2008), especificidad de los hospederos (Achi et al., 2003), introducción de larvas durante el pastoreo (Uriarte et al., 2003), efectos de los parásitos resistentes en las variables productivas, y estudios de variación genética en la resistencia a parásitos (Díaz-Rivera et al., 2000).

Específicamente, para el parásito *Haemonchus contortus*, por sus hábitos hematófagos, un diagnóstico indirecto se puede realizar a través de los síntomas de anemia en los animales, a través de la medición del volumen del paquete celular aglomerado (hematocrito), la determinación de la hemoglobina sanguínea o la observación y valoración de la coloración de la conjuntiva ocular (Díaz-Rivera et al., 2000), este último aspecto se revisará más adelante.

1.3. Conceptos de susceptibilidad, resistencia y resiliencia.

La relación nematodo-huésped se entiende como una relación ecológica de parasitismo, en la cual, el parásito se beneficia y el huésped resulta perjudicado. Dentro de esta relación co-evolutiva, los hospederos menos adaptados, resultan ser **susceptibles**, es decir, no tienen los mecanismos adaptativos para contrarrestar la acción de los parásitos; esto es, que no cuentan con mecanismos morfológicos, fisiológicos o inmunológicos que les permitan enfrentar a los parásitos. Por estas razones, los parásitos encuentran las condiciones favorables para establecerse, desarrollarse y reproducirse satisfactoriamente. Si esta susceptibilidad se combina con cepas fuertemente infectivas, un manejo sanitario inadecuado por parte del productor y condiciones favorables del ambiente (altas temperatura y humedad relativa) y, permitirán que el desenlace de esta relación pueda ser fatal.

Por el contrario, dentro de una población, también podemos encontrar individuos que presentan características adaptativas, que les permiten mantener bajas poblaciones de parásitos, es decir, que morfológica, fisiológica, o inmunológicamente, tienen mecanismos que le impiden al parásito establecerse, desarrollarse o reproducirse, limitando o impidiendo el establecimiento de esta relación, por lo cual, estos organismos que presentan bajas cargas parasitarias, y/o bajas eliminaciones de huevos en ambientes infestados por parásitos, por lo que son considerados **resistentes** a las parasitosis (Díaz-Rivera et al., 2000). En este sentido, se entenderá **resistencia** como la habilidad de un animal, para regular la biología de la población de nematodos; expresada a través de la reducción del establecimiento de larvas infectivas, un retraso en el crecimiento del nematodo, una reducción de la fertilidad de las lombrices hembras y probablemente de una expulsión de los adultos (Hoste et al., 2006).

Cuando el animal, no obstante estar parasitado, es capaz de minimizar la sintomatología de la enfermedad, manteniendo sus funciones fisiológicas y productivas casi inalteradas, se le denomina **resiliente o tolerante**, es decir, que aun estando parasitado, mantiene su estado fisiológico saludable y productivo con niveles aceptables. Por lo anterior, se entenderá **resiliencia** como la habilidad de un animal para soportar las consecuencias negativas, patológica y fisiológicamente de la presencia de los parásitos (Hoste et al., 2006).

1.4. Haemonchosis, variables e indicadores de resistencia o tolerancia

Se considerarán las variables asociadas a la carga parasitaria, como son: el conteo de parásitos adultos, la eliminación de huevos y las larvas histiotrópicas; la sintomatología de las parasitosis, sus efectos en el abomaso y la sangre; los efectos sobre el comportamiento productivo, principalmente en la ganancia diaria de peso la condición corporal y las variables moleculares, incluyendo las proteínas plasmáticas.

Carga parasitaria (Conteo de parásitos adultos, eliminación de huevos y larvas histiotrópicas)

El indicador más confiable de la carga parasitaria en los animales es el conteo de parásitos adultos (gusanos) en abomaso; sin embargo, para su medición requiere de la realización de un estudio *post mortem*. Dentro del huésped, los parásitos crecen, se desarrollan y se reproducen eliminando huevos en las heces; por lo que una medición indirecta de la carga de parásitos es las heces, medida como **huevos por gramo de heces (HPG)**. Esta última variable está relacionada con la severidad e infectividad de las cepas parasitarias y la susceptibilidad de los animales, por lo que animales más susceptibles tendrán una mayor eliminación de huevos.

Otro aspecto importante en el animal es el número de larvas histiotrópicas, que son las larvas que son ingeridas, pero que por alguna circunstancia no se desarrollan a parásitos adultos y permanecen hipobióticas en las paredes del abomaso; esta característica está relacionada con la capacidad de los animales que son resistentes o resilientes a los parásitos.

Efectos fisiológicos sintomáticos (Efectos digestivos, volumen celular aglomerado, hemoglobina y anemia).

La función del tracto gastrointestinal es alterada cuando los gusanos adultos se unen a la mucosa abomasal y se alimentan de sangre (Foto 1). Los parásitos adultos presentes en el abomaso y en el intestino del huésped provocan cambios estructurales importantes en las mucosas (Jasso-Díaz, 2017). Causan gastritis y ulceración de la pared gástrica. En el caso de *H. contortus*, este posee una lanceta con la que lacera la pared de la mucosa para alimentarse, y esto produce modificaciones en las glándulas gástricas y aumento en el pH. Las células parietales (productoras de ácidos gástricos) y cimógenas (productoras de pepsina) son reemplazadas por células no funcionales, esto provoca una alteración en el proceso digestivo, se pierde el efecto bacteriostático del pH bajo, aumentando el número de bacterias causantes de diarrea (Lope-Hauman, 2016). Adicionalmente, las infestaciones asociadas a especies hematófagas como *H. contortus*, conducen a

menudo a una anemia hemorrágica aguda, debida al consumo de sangre por parte del parásito (0.05 ml/día), unida a pérdidas de hierro, aminoácidos esenciales

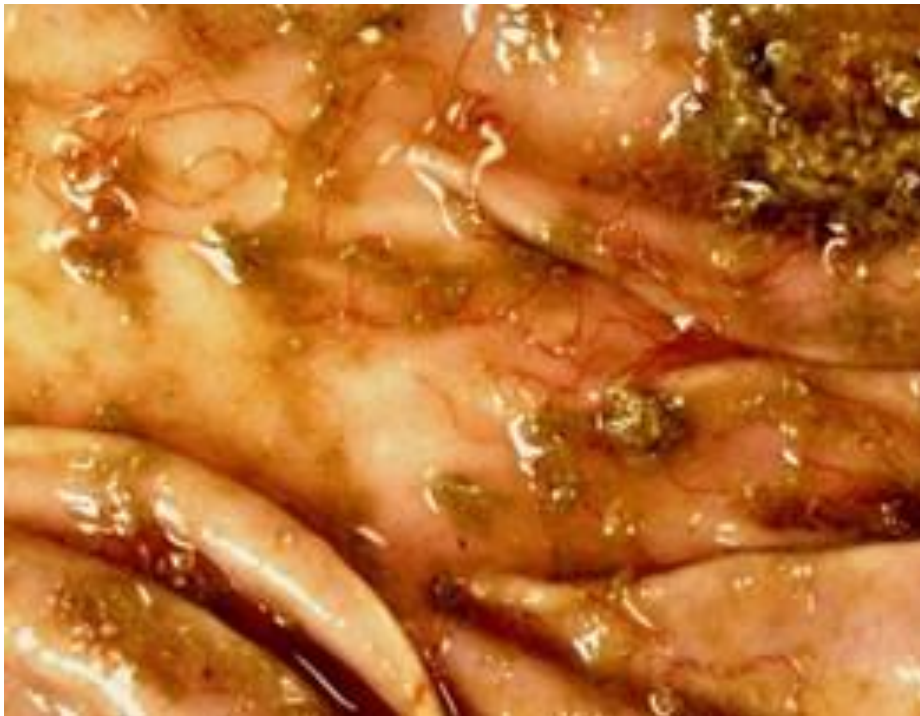


Foto 1. Abomaso con gusanos adultos de *Haemonchus contortus*, el color rojo en los gusanos indica el consumo de sangre (Tomada de: Alunda et al., 2013).

(hipoalbumemia) (Hiepe et al., 2006) y proteínas a través del tracto gastrointestinal (Arroyo-López, 2015).

Por estas razones, otra variable asociada a las parasitosis, particularmente en el caso de *H. contortus*, es el **volumen celular aglomerado (VCA) o hematocrito**. Esta variable mide la proporción de eritrocitos y leucocitos en relación al volumen total de la sangre y se expresa en porcentaje (Lope-Hauman, 2016). Por las mismas características hematófagas de *H. contortus*, se determina también como una variable asociada la concentración de hemoglobina (Hb), que es la molécula encargada del intercambio de oxígeno en la sangre.

Como consecuencia aguda de la pérdida de sangre en los animales se produce anemia en los animales, con lo cual la piel pierde su color rosado característico y se torna amarillenta, este efecto es más evidente en la conjuntiva de la mucosa

ocular; y es la base de la técnica conocida como FAMACHA® (Molan & Van Wyk, 1992; Van Wyk & Bath, 2002), la cual será analizada ampliamente más adelante en este mismo capítulo.

Comportamiento animal (Ganancia diaria de peso, condición corporal)

La ganancia diaria de peso (GDP) es un indicador indirecto de la carga parasitaria de los animales y, por tanto, no puede ser un criterio determinante de esta; lo anterior es debido a que altas cargas parasitarias en los rumiantes pueden provocar reducciones en la GDP en animales en crecimiento (Cuéllar-Ordaz, 2009). Por otro lado, altas cargas parasitarias en ovejas adultas pueden asociarse a importantes pérdidas de peso, incluso con consecuencias fatales en casos extremos si no se proporciona el tratamiento apropiado (Urkuhart et al., 1996; Díaz-Rivera et al., 2000; Arroyo-López, 2015). La reducción en la GDP y las pérdidas de peso son importantes indicadores de animales susceptibles a las parasitosis. La GDP se mide en $g\ d^{-1}$ y depende directamente de la alimentación de los animales e indirectamente de su estado de salud, incluyendo las parasitosis.

La condición corporal (CC) es otro indicador indirecto de la carga parasitaria en ovinos, la CC como la GDP, depende directamente del estado nutricional de los animales, e indirectamente de su estado de salud, incluidas en esto último las parasitosis. Para determinar la CC se utiliza una escala con cinco clases desarrollada por Russel (1969). Esta es una medida subjetiva, por lo que su uso apropiado dependerá de la habilidad del evaluador. La CC se ha utilizado como un marcador fenotípico en tratamientos selectivos dirigidos contra los NGI en ovejas lecheras (Tamponi et al., 2021).

Variables moleculares (Proteínas plasmáticas y marcadores moleculares)

Diferentes variables e indicadores pueden ser utilizados para medir la respuesta inmune a PGI; por ejemplo: **número de eosinófilos circulantes (NE)**, **anticuerpos de Inmunoglobulina A (IgA)**, **Inmunoglobulina G (IgG)** e **Inmunoglobulina M (IgM)** (Bishop, 2012; González-Garduño et al., 2017a); adicionalmente, el contenido total de proteínas plasmáticas puede correlacionarse positivamente con variables

hematológicas como el VCA y la **Hemoglobina (HE)** (González-Garduño et al., 2017a). Estas variables indicadoras pueden ser utilizadas para identificar la resistencia genética contra nematodos gastrointestinales en animales (González-Garduño et al., 2017a). La actividad de los anticuerpos IgA e IgG, medida en porcentaje de Densidad Óptica (DO), puede ser determinada desde fluidos como plasma y saliva; siendo esta una herramienta importante para el diagnóstico y control de las PGI (Prada-Jiménez et al., 2014). González-Garduño et al. (2017b) corroboraron que la respuesta inmune se deprime poco antes del parto y durante la lactancia en ovejas Blackbelly, esto asociado a una reducción de la actividad de la IgA, IgG y NE.

1.5. Ciclo de vida de los nematodos gastrointestinales

El ciclo de vida del parásito *Hemonchus contortus* consta de dos fases, una endógena al interior de hospedero y otra exógena o de vida libre (Figura 1). La fase endógena se inicia cuando el animal ingiere la larva infectante L3, la cual se libera de su vaina y se convierte en larva L4, que se desarrolla en un parásito adulto; este se reproduce y libera huevecillos, que son eliminados a través de las heces. La fase exógena inicia con los huevecillos que son liberados y si encuentran un ambiente apropiado en la pradera, se desarrolla la larva L1. Esta se convierte en L2 en tres o cuatro días y posteriormente se convierte en larva infectiva L3 en otros siete días. La forma adulta (a) y el huevo (b) se presentan en la Foto 2.

1.6. Control convencional de las parasitosis

Durante las últimas cinco décadas, el control de parásitos gastrointestinales se ha basado fundamentalmente en el uso de productos sintéticos, denominados antihelmínticos (AHs). Los productos antihelmínticos convencionales constituyen un conjunto de drogas sintéticas de amplio espectro que eliminan o controlan una gran cantidad de parásitos. La administración periódica de los AHs garantizó durante mucho tiempo una alta eficacia, baja toxicidad y una rápida eliminación del parásito por el hospedero (Arroyo-López, 2015).

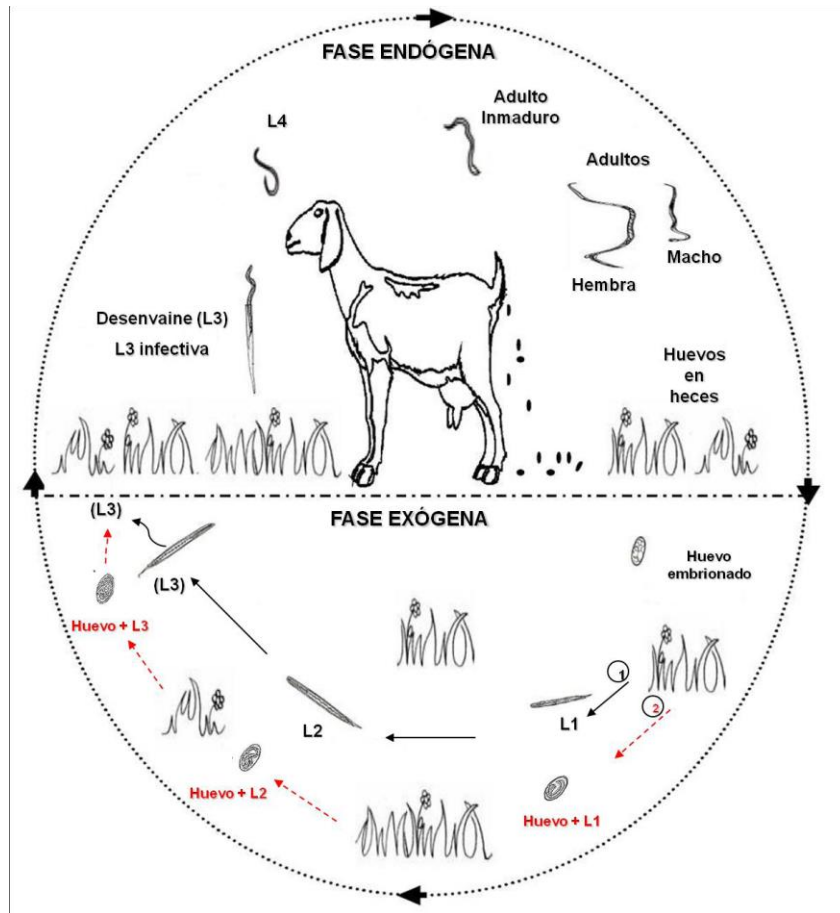


Figura 1. Ciclo biológico *Trichostrongyloides*: Mitad superior: Etapa endógena (en el interior del hospedador). Mitad inferior: Etapa exógena (vida libre). 1) En color negro: *Trichostrongyloides* típico. 2) En color rojo: *Nematodirus* spp. Adaptado de: Hoste et al. (2012) y Arroyo-López (2015).



Foto 2. **a:** forma adulta y **b:** huevo de *Haemonchus contortus*.
Cortesía de nematode.net y www2.luresext.edu

Como otras características importantes, presentan facilidad de aplicación y costos relativamente bajos. Se utilizan para eliminar NGI en diferentes especies de animales, incluidos los ovinos y caprinos, a través de romper el ciclo de vida de la fase parasítica en el hospedero.

En la actualidad se conocen diferentes fármacos con actividad antihelmíntica; dentro de estos existen grupos con modos de acción diferente. Las drogas antihelmínticas afectan al sistema nervioso, al metabolismo y/o la estructura de los parásitos. Existen varios grupos o familias de AHs de amplio espectro para el control de las verminosis en rumiantes: Grupo I, los benzimidazoles y probenzimidazoles; Grupo II, los imidazotiazoles, Grupo III, las lactonas macrocíclicas, y Grupo IV, los

aminoacetonitril derivados (AAD) como el Monepantel, son los AHs de última generación. Los bencimidazoles son eficaces frente a los estrongídeos gastrointestinales y pulmonares; los imidazotiazoles son activos frente a los NGIs y los vermes pulmonares; las lactonas macrocíclicas poseen fuerte actividad frente a los NGIs y también contra parásitos externos. Las lactonas macrocíclicas, las cuales son una modificación química del producto de fermentación de la bacteria *Streptomyces avermitilis* (Godoy et al., 2016), se dividen en dos subclases: 1) Avermectinas como Ivermectina (IVM), Abamectina (ABA), Doramectina (DOR), Eprinomectina (EPR) y Salamectina (SEL), las cuales son usadas en el control de nematodos y algunos ectoparásitos; 2) Milbemicinas, ejemplo de ellas son: Moxidectina (MOX) y Milbemycinoxime (MO). Para una mayor comprensión de las diferentes familias revisar Arroyo-López (2015).

1.6.1. Efectividad de los antihelmínticos

Aunque no es un propósito de este libro presentar resultados sobre la efectividad de los AHs farmacológicos, en este apartado se presenta una la manera más comúnmente aceptada para evaluar la efectividad de los desparasitantes sintéticos, misma que igualmente puede ser utilizada para la validación de antiparasitarios de origen orgánico. La efectividad de los tratamientos antiparasitarios puede ser estimada a través del conteo fecal de huevos de parásitos por gramo de heces (HPG), a través de la técnica de flotación de McMaster, modificada por Roberts & O'Sullivan (1949).

Para este propósito, la prueba más aceptada para medir la efectividad de los antihelmínticos utiliza una fórmula a partir de estos conteos, midiendo reducción en la eliminación de HPG 14 días antes y 14 días después de la aplicación del tratamiento (Coles et al., 2006), utilizando la fórmula propuesta por Falzon et al. (2013), de la manera siguiente:

$$RCFH = \frac{\text{Media del HPG pre tratamiento} - \text{Media HPG post tratamiento}}{\text{Media del HPG pre tratamiento}} \times 100$$

Esta nos da una medición de la efectividad del tratamiento antihelmíntico, teniendo en cuenta la carga inicial de parásitos de la población en cuestión (Falzon et al., 2013).

1.6.2. Efectos secundarios de los desparasitantes químicos

En los últimas dos décadas, por el uso indiscriminado de estos productos farmacológicos, se han generado problemas de baja efectividad, los cuales se han explicado por la aparición cada vez más frecuente de casos de resistencia antihelmíntica y otros problemas ambientales, como la ecotoxicidad, y preocupación por la presencia de sustancias residuales en los productos derivados (Waller & Thamsborg, 2004).

Generalmente, los AH de síntesis son metabolizados en el tracto digestivo del animal o en el hígado tras la absorción, generando metabolitos inactivos (Mckellar, 1997); sin embargo, algunos pueden ser eliminados en la orina o las heces, provocando efectos de ecotoxicidad, afectando aquellos organismos con ciclos relacionados con las heces en los pastos (Jensen et al., 2003; Erzen et al., 2005). En los últimos años, las lactonas macrocíclicas han sido asociadas a efectos tóxicos sobre insectos coprófagos (Lumaret & Martínez, 2005; Flota-Bañuelos et al., 2012). El empleo de los AH sintéticos, dio lugar a la aparición de problemas como la presencia de residuos químicos (Waller, 2006) en los productos derivados (carne y leche). Durante la lactancia, el número de AHs utilizables es más limitado, debido a que ciertos AHs o sus metabolitos pueden ser eliminados en la leche (Arroyo-López, 2015). Asimismo, es recomendable un periodo de suspensión de al menos 30 días antes del sacrificio de los animales destinados al consumo humano.