

Poblaciones multirresistentes de garrapatas *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* en Uruguay

Multiresistant population of *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* ticks in Uruguay

Cuore U^{1*}, Solari MA¹.

Recibido: 06/08/2013
Aprobado: 25/10/2013

RESUMEN

Se presentan los resultados de pruebas diagnósticas de resistencia de la garrapata *Rhipicephalus (B.) microplus* a los acaricidas, realizadas en la Dirección de Laboratorios Veterinarios “Miguel C. Rubino” entre 2009 – 2013. Se pone de manifiesto la evolución del proceso en el país (30°-35° Lat. Sur, 53°-58° Long. Oeste), donde hasta el año 2006 la resistencia se determinaba exclusivamente a los organofosforados, los piretroides sintéticos y sus mezclas; posteriormente se realizaron los primeros diagnósticos de resistencia a fipronil (2006), amitraz (2009) y a lactonas macrocíclicas (2010). Los productos en base a fluazuron están en el mercado desde 1996, hasta el momento no se han comunicado en Uruguay pérdidas de eficacia a éste compuesto. A partir de 2009 se diag-

SUMMARY

The results of resistance diagnostic tests of *Rhipicephalus (B.) microplus* ticks to acaricides, performed at Dirección de Laboratorios Veterinarios “Miguel C. Rubino”, between 2009 – 2013 are shown. Evolution of this process in the country (30°-35° Lat. South, 53°-58° Long. West) is described. Up to 2006, resistance to organophosphates, synthetic pyrethroids and mixtures was exclusively determined. In 2006 the first diagnosis of resistance to fipronil was performed, followed by amitraz (2009) and macrocyclic lactones (2010). No lack of efficacy has been determined for the fluazuron molecule, present in the Uruguayan market since 1996. In 2009, the first multiresistant tick population was diagnosed. Despite the fact that this situation is

¹ DMV Dirección Laboratorio Veterinario “Miguel C. Rubino”, Ruta 8 km 17, Montevideo, Uruguay

*Ulises Cuore (ucuoere@mgap.gub.uy)

nosticó la primera población de garrapatas multirresistentes. Si bien esta situación se considera como incipiente, representa un serio riesgo en disponer de una factibilidad técnica en la lucha contra esta parasitosis. Se considera importante la aplicación de estrategias de control sustentables para el mantenimiento de la eficacia de los productos terapéuticos actualmente disponibles.

considered as emerging, it represents a serious risk of availing of a technical feasibility in the fight against this parasite. Application of sustainable control strategies is considered important in order to maintain the therapeutic efficacy of the products.

Palabras claves:

Garrapatas multirresistentes, *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*, Uruguay.

Key words:

Multiresistant ticks, *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*, Uruguay.

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de la resistencia de los principales parásitos que afectan la producción en ovinos y bovinos ha sido ampliamente demostrado en nuestro país (30°-35° Lat. Sur, 53°-58° Long. Oeste), en países regionales y extra regionales (Nari y Hansen, 1999; FAO, 2002; Cuore, y col., 2002; FAO 2003). Este proceso evolutivo tiene base en la selección de genes resistentes. Se asume que en una población de parásitos sin exposición previa a un fármaco, la cantidad de individuos homocigotos resistentes es muy baja, estando presentes en mayor número los heterocigotos resistentes. Estos individuos son los que se seleccionan con los sucesivos tratamientos y su cruzamiento dará

origen al homocigota resistente. El aumento en la frecuencia de tratamientos acelera la selección de individuos resistentes (Kunz y Kemp, 1994). Actualmente el control de la garrapata está basado en forma casi exclusiva en el uso de acaricidas, este hecho es uno de los responsables de acelerar el inicio del desarrollo de la resistencia.

En el Departamento de Parasitología de la Dirección de Laboratorios Veterinarios (DILAVE) “Miguel C Rubino”, en la década de 1978 se realizó el primer diagnóstico oficial de resistencia a los organofosforados y en 1994 a los piretroides sintéticos y a sus mezclas con organofosforados (Cardozo, 1995). Debido a la generalización de

la resistencia a los organofosforados actualmente no está autorizado su uso como monodroga. Esta situación se mantuvo durante algo más de una década en la cual se diagnosticaba resistencia solamente a estos dos principios activos hasta 2006, año en que se realizó el primer diagnóstico oficial de resistencia a la molécula fipronil (Cuore y col., 2007), posteriormente en el 2009 al amitraz (Cuore y col., 2012) y en el 2010 a las lactonas macrocíclicas; ivermectina y moxidectin (Cuore, datos sin publicar). Este hecho no sólo marca la evolución en el diagnóstico de resistencia, confirmada a la casi totalidad de los principios activos, sino también documenta la aparición por primera vez de poblaciones de garrapatas multirresistentes en 2009, (Cuore y col., 2012). Esta situación preocupante, sobre todo en países que cuentan con una legislación contra el parásito, particularmente en Uruguay, dado que tiene solamente una molécula (fluazuron) sin haber sido demostrada su resistencia (Cuore y col., 2012). En relación a ésta molécula, en el año 2013 se comunicó que en la zona del “El Dorado”, 20 km de Porto Alegre, Brasil, fue diagnosticado el primer caso de resistencia a fluazuron en el mundo (Reck, 2013).

Si bien el desarrollo de la resistencia parasitaria es un hecho ineludible, existen **factores inherentes** al parásito (tipo de resistencia, características genética, epidemiología) que son imprescindibles

conocer para lograr un control racional de las parasitosis. También existen **factores operativos**, que se refieren a hechos como la elección de un garrapaticida, a la frecuencia y momento de aplicación, a la dosis/concentración, factores en los cuales sí, podemos incidir en el hecho acelerar o no la aparición de la etapa de emergencia de la resistencia (FAO, 2003; Sutherst y Commins, 1979).

Los garrapaticidas son recursos no renovables, una vez que se desarrolla resistencia esa molécula deja de ser útil. De acuerdo a datos proporcionados por la FAO, el desarrollo de un nuevo parasiticida puede insumir 10 años de investigación y una inversión de 300 millones de dólares. De acuerdo a los productos presentados para el registro de nuevas formulaciones, podemos afirmar que actualmente la industria farmacéutica está abocada al desarrollo de combinaciones de diferentes principios activos ya existentes. Se estima que a corto y mediano plazo no se dispondrán de nuevas moléculas para el control de la garrapata por lo tanto es de suma importancia utilizar racionalmente los actuales principios activos disponibles (FAO, 2003). Esto implica utilizar estrategias sustentables de control, basadas en experiencias previamente desarrolladas en nuestro país como el Control Integrado de Parásitos (CIP) (Solari, y col., 2007; Nari y col., 2013) y el tratamiento

generacional de la garrapata (Cuore, y col. 2012).

En las poblaciones de garrapatas multirresistentes presentadas en este trabajo, se ha logrado su control y/o su erradicación, aplicando el tratamiento generacional dentro de un CIP, que conceptualmente combina la rotación de los acaricidas, con diferentes formas de acción, en cada generación de garrapata demostradas en el país.

El estatus actual de resistencia a los acaricidas, supone una dificultad técnica aun mayor cuando se considera la erradicación dada la menor disponibilidad de moléculas eficaces.

Se entiende como poblaciones multirresistentes aquellas que no solo presentan una resistencia “histórica” (fosforados, piretroides o mezclas), sino que se le suma un nuevo principio activo (amitraz, lactonas macrocíclicas o fipronil).

El objetivo del trabajo es presentar los diagnósticos de garrapatas multirresistentes en el país, realizados por el laboratorio, durante los años 2009-2013.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para el diagnóstico de resistencia se utilizaron técnicas *in vitro* en base a bioensayos. Se realizaron tanto en el parásito adulto, técnica de Drummond como en larvas, técnica de Stone y Haydock, ambas validadas por la FAO las cuales permiten realizar un diagnóstico orientativo del perfil de la resistencia generada a campo. Si bien estas técnicas fueron inicialmente desarrolladas para los organofosforados, actualmente su uso se ha extrapolado a diversos principios activos de uso en el control de la garrapata (Drummond y col., 1973; Stone y Haydock, 1962; FAO, 2004). En la técnica de larvas se aplicó la concentración discriminadora (CD), definida como el doble de concentración de la dosis letal 99,9% (Wilson, 1981). En el Cuadro 1, se presentan las CDs a los principios activos más comúnmente utilizados en Uruguay de la cepa sensible de referencia Mozo.

Cuadro 1. Concentración discriminadora expresada en porcentaje para cepa Mozo.

Ethion	Cipermetrina	Amitraz	Fipronil	Ivermectina
4	0,3	0,2	0,3	4

RESULTADOS

En nuestro país actualmente está autorizado el uso de acaricidas en base a piretroides, mezclas de piretroides y organofosforados, amitraz, fipronil, lactonas macrocíclicas y fluazuron.

Los resultados presentados en el cuadro 2, cor-

responden al diagnóstico realizado durante 2009-2013 en garrapatas provenientes de los departamentos de Artigas, Salto, Paysandú y Tacuarembó, en las que se aplicaron técnicas diagnósticas en el estadio de adultos y larvas de *R. microplus*.

Cuadro 2.

Perfil de sensibilidad de poblaciones de *R. microplus* con características de multirresistencia a los acaricidas (período 2009 – 2013)

Departamento de Artigas 2009

Fosforados	Piretroides	Mezclas	Amitraz	Fipronil	L. macrocíclicas
Sensible	Resistente	Resistente	Resistente	Sensible	Sensible

Departamento de Artigas 2010

Fosforados	Piretroides	Mezclas	Amitraz	Fipronil	L. macrocíclicas
Sensible	Resistente	Resistente	Sensible	Resistente	Sensible

Departamento de Salto 2010

Fosforados	Piretroides	Mezclas	Amitraz	Fipronil	L. macrocíclicas
Resistente	Resistente	-	Resistente	Sensible	Sensible

Departamento de Tacuarembó 2010

Fosforados	Piretroides	Mezclas	Amitraz	Fipronil	L. macrocíclicas
-	Resistente	Resistente	Sensible	Sensible	Resistente

Departamento de Paysandú 2013

Fosforados	Piretroides	Mezclas	Amitraz	Fipronil	L. macrocíclicas
-	Resistente	Resistente	Sensible	Resistente	Sensible

DISCUSIÓN

La evolución de la resistencia parasitaria es consecuencia de dos factores, uno inherente al parásito (genética) el cual es difícil incidir y el segundo relacionado a las prácticas de manejo (tratamientos inadecuados, sin una estrategia racional) donde sí es factible intervenir. Por estos motivos es fundamental encarar el problema de las parasitosis a través de un control integrado. En este contexto, la aplicación exitosa de alternativas de control sustentable desarrollado en el país para las garrapatas multirresistentes, ha demostrado ser una herramienta válida a considerar (Cuore y col., 2012).

En base a los resultados de resistencia presentados (“histórica” más resistencia a una “nueva” molécula) y a las formulaciones de acaricidas disponible, se plantea que en estas situaciones no se deberían utilizar ni los piretroides, ni sus mezclas con fosforados. Al no estar disponibles los organofosforados como monodroga, quedarían solamente dos principios activos eficaces además del fluazuron. La determinación de los principios activos eficaces dependerá del resultado obtenido en el perfil de sensibilidad.

En otros estudios de resistencia, se ha observado un alto porcentaje de poblaciones resistentes a piretroides (100%). Si bien no existen en el

mercado productos monodrogas en base a organofosforados por los antecedentes de resistencia (Petraccia y col., 1983), los resultados actuales demuestran una mayor proporción de garrapatas sensibles a esta moléculas que las enfrentadas a productos mezclas o solo a piretroides.

El desarrollo de resistencia a los acaricidas es un hecho comprobado en países de la región y extra regionales, donde la existencia de poblaciones de garrapatas multirresistentes han sido comunicadas en diversos países. En Argentina, el diagnóstico oficial de resistencia es a los organofosforados, piretroides sintéticos y amitraz (Guglielmone y Signorini, 1995; Mangold y col., 2000; Cutullé y col., 2013).

En Brasil, aplicando las mismas técnicas diagnósticas que en Uruguay, se comunicaron los resultados obtenidos en 31 muestras de poblaciones de garrapatas de campo. La resistencia a piretroides fue confirmada en 100% de las muestras. La resistencia a organofosforados y amitraz estuvo presente en el 96,77% de las poblaciones. Para fipronil e ivermectina, la frecuencia de las poblaciones resistentes fue 64,52% y 83,87%, respectivamente. En este estudio, más de la mitad (54,84%) de las poblaciones evaluadas tenían individuos resistentes a todos los ingredientes activos (Klafke, 2013).

En México se reportó por primera vez en el estado de Veracruz la presencia de garrapatas multirresistentes a los organofosforados, piretroides, amitraz e ivermectinas (Fernández-Salas y col., 2012).

En Australia se han comunicado poblaciones de garrapatas con resistencia a los organofosforados, piretroides y amitraz. En este país no está autorizado el uso de fipronil como garrapaticida (Kearney, 2013).

De acuerdo a los resultados internacionales publicados, si bien la situación de la resistencia en Uruguay es preocupante, aun no reviste la gravedad que se plantea en otros países. Esto debe poner en alerta a las autoridades de los Servicios Ganaderos del MGAP, a la profesión veterinaria y a la industria farmacéutica, para que se desarrollen políticas de extensión sobre el conocimiento generado en nuestro país en el control de la garrapata así como promover el diagnóstico de resistencia. Estos instrumentos deben asegurar un control sustentable y poder mantener en el tiempo la eficacia de los acaricidas.

CONCLUSIONES

1. Entre los años 2006 a 2010, se confirmó el agravamiento en la situación del control de garrapatas a los acaricidas en Uruguay con los primeros diagnósticos de

resistencia al fipronil, amitraz y lactonas macrocíclicas.

2. Desde el año 2009 se comenzaron a diagnosticar poblaciones de garrapatas multirresistentes.
3. La vigilancia epidemiológica en el monitoreo de la resistencia y las políticas de extensión en la aplicación de metodologías sustentables de control son de fundamental importancia en la lucha contra esta parasitosis.
4. Se considera importante la aplicación de estrategias de control sustentables para el mantenimiento de la eficacia de los productos terapéuticos disponibles.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cardozo H. (1995) Situación de la resistencia del *Boophilus microplus* en el Uruguay. Medidas para controlarla. Seminario Internacional de Parasitología Animal. Resistencia y Control de Garrapatas y Moscas de Importancia Veterinaria. SAGAR-CANIFARMA- FAO-IICA -INIFAP. México.
2. Cuore U, Altuna M, Cicero L, Fernández F, Luengo L, Mendoza R, Nari A, Pérez Rama R, Solari MA, Trelles A. (2012).

- Aplicación del tratamiento generacional de la garrapata en la erradicación de una población multirresistente de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* en Uruguay. *Veterinaria* (Montevideo) 48:5-13.
3. Cuore U, Gil A, Alza D, Trelles A, Mautone G, Solari MA. (2002). Estudio de sensibilidad in vitro de las poblaciones de *Haematobia irritans* en la cuenca lechera de Canelones, San José y Florida. <http://www.mgap.gub.uy/DGSG/DI-LAVE/Parasitolog%C3%ADa/Publicaciones/>
 4. Cuore U, Trelles A, Sanchís J, Gayo V, Solari MA. (2007). Primer diagnóstico de resistencia al Fipronil en la garrapata común del ganado *Boophilus microplus*. *Veterinaria* 42:35-41
 5. Cutullé C, Lovis L, D'Agostino B, Balbiani G, Morici G, Citroni D, Reggi J, Caracostantogolo L. (2013). *In vitro* diagnosis of the first case of amitraz resistance in *Rhipicephalus microplus* in Santo Tomé (Corrientes), Argentina. *Vet Parasitol* 192:296-300.
 6. Drummond RO, Ernest SE, Trevino JL, Gladney WJ, Graham OH. (1973). *Boophilus annulatus* and *Boophilus microplus*: Laboratory test of insecticides. *J Econ Entomol* 66:130-133.
 7. FAO. (2002). Resistencia genética del ovino y su aplicación en sistemas de control integrado de parásitos, Producción y Sanidad Animal, FAO/TCP/URU/8921, 1-138.
 8. FAO. (2003.) Resistencia a los antiparasitarios. Estado actual con énfasis en América Latina. Estudio FAO, Producción y Sanidad Animal, 157:1-51.
 9. FAO. (2004). Resistance management and integrated parasite control in ruminants. Guidelines. CD - ROM. Publications-sales@fao.org
 10. Fernández-Salas A, Rodríguez-Vivas R, Alonso-Díaz M. (2012). First report of a *Rhipicephalus microplus* tick population multi-resistant to acaricides and ivermectin in the Mexican tropics. *Vet Parasitol* 183:338-342.
 11. Guglielmone A, Signorini A. (1995). Situación de la resistencia de poblaciones naturales del *Boophilus microplus* (Acari) y de la *Haematobia irritans* (Diptera) a los pesticidas químicos en la Argentina. Mem. III Sem. Int. Parasitol. Anim. "Resistencia y control en garrapatas y moscas de importancia veterinaria"

- ia". Acapulco, México, pp. 39-44.
12. Kearney S. (2013). Acaricide (Chemical) Resistance in Cattle Ticks. Agnote No: K58
 13. Klafke G, Teixeira Torres T, Reck J, Martins J. (2013). La multiresistencia a los ixodícos y el control integral de garrapatas en Brasil. III Simposio Internacional de Resistencia a los pesticidas en artrópodos.
 14. Kunz S, Kemp D. (1994). Insecticides and acaricides: resistance and environmental impact. Rev Sci Tech OIE 13:1249–1286.
 15. Mangold A, Muñoz Cobeñas M, Castelli M, Scherling N, Delfino M, Guglielmone A. (2000). Resistencia a la cipermetrina en una población de *Boophilus microplus* (Acari: Ixodidae) del norte de Santa Fe, Argentina. Rev. Med. Vet. (Bs. As.) 81:259-261.
 16. Nari A, Hansen JW. (1999). Resistance of Ecto- and Endo-parasites: Current and Future Solutions, 67th General Session. International Committee. OIE. Paris. 17-21 May.
 17. Nari A, Solari MA, Cuore U, Lima A, Casaretto R, Valledor S. (2013). Control integrado de parásitos en establecimientos comerciales del Uruguay. In Fiel, C. & Nari, A., Editorial Hemisferio Sur (en prensa).
 18. Petracchia C, Cardozo H, Nari A, Solari MA. (1983). Estudios de resistencia a garrapaticidas organofosforados (OF) en *Boophilus microplus*. Veterinária 19:5-9.
 19. Reck J, Klafke GM, Webster A, Dall Agnol B, Scheffer R, Souza U, Bamberg VB, Martins JRS. (2013). First report of fluazuron resistance in *Rhipicephalus microplus*: a field tick population resistant to six classes of acaricides. Vet Parasitol (en prensa).
 20. Solari MA, Cuore U, Trelles A, Sanchís J, Gayo V. (2007). Aplicación del Control Integrado de Parásitos (CIP) en un Establecimiento Comercial. En Seminario Regional "Aplicación del Control Integrado de Parásitos (CIP) a la Garrapata *Boophilus microplus* en Uruguay". Departamento de Parasitología DILAVE "Miguel C. Rubino", MGAP, Uruguay TCP FAO URU 3003 A. ISBN 978-92-5-305846-4.
 21. Stone B, Haydock K. (1962). A method for measuring the acaricide-susceptibility of the cattle tick *Boophilus microplus* (Can.). Bulletin of Entomology Research, Vol. 53, Part 3.
 22. Sutherst RW, Commins HN. (1979).

The management of acaricide resistance in the cattle tick, *Boophilus microplus* (Canestrini) (Acari: Ixodidae), in Australia, *Bulletin of Entomological Research*, 69:519-537.

23. Wilson JT. (1981). El empleo de dosis de separación. Primer curso sobre Manejo de Baños y Estudio de Resistencia de Garrapatas, FAO, Uruguay.