

## “Control de *Haemonchus contortus* multi-resistente: estudio de la interacción farmacológica entre ivermectina y fenbendazol”

Tesista: Lic. en Cs. Biol. Sonia Luque

Director: Méd. Vet. Carlos Entrocasso, PhD.

Co-director: Méd. Vet. Ignacio Álvarez, Dr.

Comité Asesor: Méd. Vet. Adrián Lifschitz, Dr.; Méd. Vet. Mercedes Lloberas, MSc. Dra.

**Resumen:** Las parasitosis gastrointestinales son una de las principales causas de pérdidas económicas en la producción pecuaria y dentro de ellas, la haemonchosis es sin duda la enfermedad más patógena y la que mayores pérdidas produce en la producción ovina. El uso de fármacos es la principal herramienta de control de las parasitosis, sin embargo en las últimas tres décadas su utilización masiva y muchas veces sin supervisión profesional, determinó una importante presión de selección sobre las poblaciones parasitarias. Ante el avance del fenómeno de resistencia antihelmíntica, se han propuesto diferentes estrategias de base farmacológica con el objetivo de retardar y/o controlar el desarrollo de la misma. Algunas de estas estrategias, se basan en el uso combinado de fármacos con distintos mecanismos de acción/resistencia y/o en el incremento de la exposición parasitaria a los antihelmínticos. En este contexto el presente trabajo de Tesis abordó la resistencia antihelmíntica desde un enfoque integrador fármaco-parasitológico, cuyo objetivo fue evaluar las potenciales interacciones farmacocinéticas/farmacodinámicas derivadas del uso combinado de fenbendazol e ivermectina, administrados a cinco veces la dosis terapéutica en corderos parasitados con *Haemonchus contortus* altamente resistente a ambas moléculas. Para ello se dividió la Tesis en 2 capítulos experimentales. En el primero de ellos se caracterizó *in vivo* la farmacocinética y la eficacia clínica de la administración conjunta de fenbendazol e ivermectina en corderos naturalmente infestados con nematodos gastrointestinales resistentes. Dentro de este capítulo se realizaron 3 experimentos en donde se comparó la eficacia clínica de los tratamientos con fenbendazol, ivermectina y su co-administración a las dosis terapéuticas; la eficacia clínica y la farmacocinética de los mismos tratamientos pero administrados a cinco veces la dosis terapéutica y, a modo de “experimento complementario”, la farmacocinética y farmacodinamia de fenbendazol en corderos con menor nivel de infestación parasitaria (estimada mediante hpg). Se encontró que la población de *Haemonchus contortus* en estudio presentó resistencia múltiple a fenbendazol e ivermectina, aun cuando los fármacos fueron administrados a cinco veces la dosis terapéutica. Se observó una interacción farmacocinética positiva dada por el incremento significativo de la disponibilidad sistémica de IVM luego de su administración combinada con FBZ a cinco veces la dosis terapéutica. Sin embargo, no se observaron modificaciones en la cinética plasmática de FBZ/metabolitos luego de su administración conjunta con IVM a cinco veces la dosis terapéutica. En el “experimento complementario” se observó un incremento significativo de la exposición plasmática de OFZ comparada con el resultado obtenido para los animales con mayor nivel de infestación parasitaria. Este aumento estaría dado por una mayor disolución de la droga madre, lo que permitiría una mayor absorción y por lo tanto mayores concentraciones del metabolito activo OFZ. En el capítulo III, se caracterizó *in vitro* la actividad de fenbendazol e ivermectina sobre *H. contortus* resistente, mediante el desarrollo del test de eclosión de huevos y el test de desarrollo larval. Ambas pruebas resultaron eficaces para establecer diferencias entre aislamientos susceptibles de resistentes. Asimismo, permitieron la detección de resistencia cuando se evaluaron las concentraciones correspondientes a las dosis terapéuticas. Como conclusión, el presente trabajo de Tesis aporta información original mediante estudios fármaco-parasitológicos integrados. Dicho conocimiento puede ser de utilidad para diseñar estrategias para prolongar la vida útil de los fármacos antihelmínticos.

**Palabras Clave:** *Haemonchus contortus*, Resistencia antihelmíntica, Ivermectina, Fenbendazol, Ovinos.