

Resistencia de la garrapata *Boophilus microplus* a los ixodicidas

Ixodicide resistance of the the *Boophilus microplus* tick to ixodicides

M A Alonso-Díaz^{1*}, R I Rodríguez-Vivas², H Fragoso-Sánchez³, R Rosario-Cruz⁴

¹ Centro de Enseñanza Investigación y Extensión en Ganadería Tropical, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México.

² Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Autónoma de Yucatán, México.

³ Centro Nacional de Servicios de Constatación en Salud Animal. SAGARPA, México.

⁴ Instituto Nacional de Investigaciones Forestales y Agropecuarias. CENID-Pavet, México.

SUMMARY

The tick is a major problem for cattle producers in subtropical and tropical areas where ticks, especially *Boophilus microplus*, and the disease agents that they transmit, are a constraint to cost-effective production. The aim of the present review is to present the most important findings of acaricide resistance in the *B. microplus* tick. The definition, development, evolution and diagnosis of tick resistance are presented. The distribution of tick resistance in the world, especially in Mexico is also presented. It is concluded that tick resistance is an important problem for cattle production and strategies need to be developed to reduce the impact on cattle.

Palabras clave: *Boophilus microplus*, resistencia, ixodicidas.

Key words: *Boophilus microplus*, resistance, ixodicides.

INTRODUCCION

Las garrapatas y enfermedades que transmiten son uno de los grandes problemas de salud pública y veterinaria en el mundo; la severidad depende de la región, especies involucradas, agente transmisor, población de hospederos, situación socioeconómica y avance tecnológico en las medidas de control (Solís 1991). La garrapata *Boophilus microplus* se distribuye geográficamente entre los paralelos 32 de los hemisferios norte y sur, considerándose uno de los principales ectoparásitos de los bovinos en algunos países tropicales y subtropicales (Lima y col 2000). El impacto económico negativo de *B. microplus* a la ganadería se debe a efectos directos e indirectos (Lima y col 2000). El efecto directo, es el resultado del daño a las pieles por acción de las picaduras, pérdida de sangre y disminución de parámetros productivos (Sutherst, 1983). El efecto indirecto está dado por los agentes etiológicos que transmiten (Cen y col 1998).

El principal método de control de *B. microplus* es la aplicación de ixodicidas (Fragoso y col 1999; Redondo

y col 1999). El control químico se ha vuelto ineficaz en algunas regiones debido a la aparición de garrapatas resistentes a estos productos. La resistencia es uno de los mayores problemas, debido a que la disponibilidad de nuevos antiparasitarios es cada vez más escasa (Fragoso y col 1999). El objetivo de la presente revisión es presentar la información más actualizada acerca de la resistencia de la garrapata *B. microplus* a los ixodicidas, haciendo énfasis en los resultados obtenidos en México.

DEFINICION DEL FENOMENO DE RESISTENCIA. La resistencia se define como la capacidad adquirida por individuos de una población parásita que les permite sobrevivir a dosis de químicos que generalmente son letales para una población normal (Woodham y col 1983; Nari y Hansen, 1999). La resistencia cruzada (RC) es el mecanismo que utilizan especies de insectos resistentes para sobrevivir a la exposición de insecticidas relacionados químicamente, usando un patrón de detoxificación genérico (Metcalf 1989). La resistencia múltiple (RM) es la utilización de varios mecanismos hacia la acción de varias clases de insecticidas no relacionados químicamente (Metcalf 1989).

El uso frecuente de ixodicidas ha provocado la selección de poblaciones de garrapatas resistentes (Kunz y Kemp 1994). El principal problema que enfrentan los entomólogos es la resistencia a químicos, debido a la presencia de RC y RM entre plagas de insectos, dismi-

Aceptado: 15.11.2005.

* Informes: Miguel Angel Alonso Díaz. Centro de Enseñanza Investigación y Extensión en Ganadería Tropical, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia-UNAM, Apdo. Postal 136, Martínez de la Torre, Ver. México, CP 93600, Tel. y Fax (232) 3242941 y 3243942. alonsodma@hotmail.com

nución progresiva de insecticidas efectivos y elevado costo del desarrollo de nuevos insecticidas (Metcalf 1989).

Existe un patrón de desarrollo exponencial entre el descubrimiento de nuevos insecticidas y el desarrollo de especies resistentes a estos nuevos productos, que se caracteriza por ocurrir a través de los años en menor período de tiempo: para DDT (dicloro difenil dicloroetano) la resistencia se presentó 6,3 años después de salir al mercado, lindano 5 años, organofosforados (OF) 4 años, carbamatos 2,5 años y piretroides sintéticos (PS) 2 años (Metcalf 1989). Con base en la investigación sobre la resistencia, se han dilucidado importantes aspectos sobre la bioquímica y evolución de artrópodos en poblaciones expuestas a presión de selección química (Rosario y Hernández 2001).

DESARROLLO DE LA RESISTENCIA A PESTICIDAS. El desarrollo de resistencia es un proceso evolutivo que aparece por selección genética (Lee y col 1999). Diversas especies de insectos han logrado sobrevivir de manera natural a condiciones adversas, mediante un proceso de adaptación gradual para mantener el orden en los ecosistemas (Rosario y Hernández 2001). Cuando un insecticida es utilizado intensivamente, ocasiona una fuerte presión de selección que elimina los individuos susceptibles y el insecticida se convierte en el agente de selección más importante.

Contrastando con la lenta evolución de la resistencia a sustancias tóxicas producidas por plantas en la naturaleza, el desarrollo de resistencia a los insecticidas sintéticos ha sido extremadamente rápido, posiblemente porque los insectos pueden utilizar mecanismos desarrollados en defensa contra compuestos aleloquímicos o patógenos de la planta (Rosario y Hernández 2001). La velocidad con que se desarrolla la resistencia en una población depende principalmente de la frecuencia inicial de los genes que confieren resistencia, la intensidad de selección, el grado de dominancia del gen y la relativa capacidad del genotipo (Stone 1972). En general, la frecuencia de genes que confieren resistencia es muy baja en poblaciones que no han estado bajo presión de selección. La velocidad de mutación natural o espontánea para otros genes es baja (de 1/100,000 a 1/1,000,000) (Fragoso y Soberanes 2001).

El desarrollo de la resistencia se divide en tres fases (Fragoso y Soberanes 2001):

Fase de establecimiento. Es cuando surge el alelo resistente en una población, habitualmente este proceso se efectúa por mutaciones naturales y en forma independiente a la presión de selección.

Fase de desarrollo. Es el aumento del número de individuos resistentes y ocurre por la tasa de sobrevivencia preferencial sobre los individuos susceptibles después del uso de productos químicos. En este proceso pueden se-

guirse dos modos de selección: a) rápida, ocurre cuando el gene que confiere resistencia es dominante o parcialmente dominante y permite la selección de heterocigotos, y b) lenta, cuando los alelos son recesivos o son inefectivos en forma aislada.

Fase de emergencia. Ocurre por una elevada tasa de presión de selección, es una fase corta y el alelo resistente es lo suficientemente común en la población para manifestar una reducción de la efectividad del ixodocida.

EVOLUCION DE LA RESISTENCIA A PESTICIDAS IXODICIDAS. Sutherst (1989) resalta la importancia de conocer la participación de los factores que influyen directamente en el desarrollo de la evolución de la resistencia, los cuales se clasifican en:

Genéticos. Incluyen la frecuencia de alelos resistentes (R), número de alelos R, dominancia, penetración, expresividad e interacciones de alelos R (Georghiou y Taylor 1977^a, Roush y Mackenzie 1987, Bourguet y col 2000, Goeters y Tabashnik 2000).

Georghiou y Taylor (1977a) mencionan que la dominancia es un factor determinante sobre los genes que confieren resistencia. El grado de dominancia del gen influye en el incremento de individuos resistentes en una población bajo presión de selección. Cuando el alelo resistente fue recesivo, la población resistente incrementó después de nueve generaciones (F9), mientras que cuando el alelo fue dominante el incremento de individuos resistentes ocurrió en la generación F4.

Biológicos. Incluyen aspectos bióticos de la plaga como número de generaciones, número de descendientes por generación, monogamia, poligamia, sobrevivencia fortuita y refugio (Georghiou 1977^a, Roush y Mackenzie 1987, Goeters y Tabashnik 2000, Bourguet y col 2000). Cabe señalar que la mayoría de los factores previamente citados no pueden ser controlados por el hombre y la importancia de algunos sólo es factible cuantificarla cuando la resistencia ya es un problema en el predio (no antes de la evolución).

La presencia del refugio retarda el incremento en la frecuencia del alelo resistente, aparentemente ocurre porque algunos individuos susceptibles escapan al tratamiento, lo cual favorece a los alelos susceptibles perpetuarse en una población mayor (Georghiou y Taylor 1977^a, Goeters y Tabashnik 2000). El impacto de inmigración, tuvo una importante influencia tanto en el incremento de la frecuencia del alelo resistente como en el crecimiento poblacional. De tal forma que el retraso en la evolución de resistencia normalmente resulta del constante flujo de individuos susceptibles que ayudan a cancelar la evolución que ha sido realizada por selección de insecticidas (Georghiou y Taylor 1977^a).

Operacionales del químico. Incluye la naturaleza química del pesticida, el uso inicial de pesticidas, persistencia de residuos, formulación, tipo de aplicación, umbral de aplicación, umbral de selección, selección de estado de vida y selección alterna (Georghiou y Taylor 1977^b). Estos factores sí pueden ser controlados.

MECANISMOS DE RESISTENCIA A PESTICIDAS. La plasticidad del genoma de los insectos ha facilitado el desarrollo de resistencia hacia los insecticidas más importantes, y mientras permanezcan las técnicas de uso actuales, permitirá el desarrollo de resistencia a insecticidas futuros (Rosario y Hernández 2001).

Durante los últimos 40 años se realizó una gran cantidad de estudios encaminados a conocer los procesos bioquímicos y genéticos que desarrollan los insectos y artrópodos para contrarrestar la intoxicación característica producida por la acción insecticida. De acuerdo al tipo de respuesta al plaguicida la resistencia ha sido agrupada en cuatro categorías:

Resistencia del comportamiento. Es cuando el insecto modifica su conducta para evitar el contacto con el insecticida.

Resistencia de la penetración. Es una modificación del exoesqueleto del insecto para inhibir o retardar la penetración del químico, y que en general tiene que ver con la concentración de lípidos que facilitan o retardan la penetración del pesticida a través de esta estructura

Resistencia metabólica. Es la detoxificación del insecticida por procesos enzimáticos que radica en la modificación de las vías metabólicas del insecto. Las formas más importantes de resistencia metabólica involucran oxidetasas multifuncionales, glutatión -S- transferasa y esterases; en el caso de PS casi todas son esterases (Miller 1998, Metcalf 1989). Posiblemente estos procesos también se generan en el cromosoma II. Este tipo de resistencia involucra a DDT y PS, lo cual puede evaluarse por medio de inhibidores o sinergias que pueden actuar para restituir alguno o la mayor eficacia del pesticida. Liu y Scott (1998) mencionan que dentro de los mecanismos de resistencia metabólica, el más común incluye la detoxificación de PS por la sobreexpresión de enzimas citocromo P450. Las enzimas P450 (mezcla funcional de oxidetasas, citocromo P450 monooxigenasas) son una compleja familia de enzimas establecida en la mayoría de los organismos. Las enzimas P450 juegan un importante papel en la adaptación de insectos a compuestos tóxicos de su planta hospedadora y están involucradas en el metabolismo de todos los insecticidas comúnmente usados. Sin embargo, en general las enzimas P450 median la detoxificación de otros compuestos especialmente PS (He y col 2002).

Insensibilidad del sitio de acción. Es la modificación del sitio de acción del insecticida para disminuir la sensibilidad del químico. Cuando esta es la causa de resistencia, los niveles de resistencia regularmente son altos (1000x) comparados a la detoxificación (50x). Con la finalidad de ampliar el conocimiento sobre las causas de insensibilidad del sitio de acción como mecanismo de resistencia, se han utilizado técnicas de biología molecular. El principal sitio de acción para PS son los canales de sodio voltaje-dependientes en el sistema nervioso (Scott y col 1990, Liu y col 2000). El gene que codifica para el canal de sodio en insectos, se denomina *para* y fue identificado en *Drosophila* spp (Loughney y col 1989). La secuencia de aminoácidos de las subunidades alfa codificados por el gen *para* analizados en conjunto tienen una gran similitud. Cada uno de los genes consiste de cuatro dominios homólogos repetidos (I-IV) con seis segmentos transmembranales (S 1-6) en cada dominio. La expresión de *para* en *Xenopus oocytes* codifica para un canal de sodio funcional voltaje-dependiente (Feng y col 1995, Warmke y col 1997, Liu y col 2000). Estudios recientes demostraron que mutaciones de punto en la secuencia del gen *para* del canal de sodio son responsables de la resistencia a insecticidas tipo *kdr* y súper *kdr* (la cual posee una mutación adicional que le confiere mayor nivel de resistencia) en insectos (Miller y col 1999). Por su parte, Metcalf (1989), menciona que la modificación del sitio de acción a DDT y PS en los canales de sodio del axón nervioso es controlado por un gene en el cromosoma (dominio) II. De tal forma, que una amplia variedad de estudios de investigación reportaron como causa de insensibilidad del sitio de acción a mutaciones de punto en el dominio II del canal de sodio en varios insectos (Lee y col 2000; Liu y col 2000). En *B. microplus* se determinó el patrón de resistencia *kdr* por medio de mutaciones en el canal de sodio, y se han detectado mutaciones de punto en el dominio II en cepas resistentes a PS. Además, Guerrero y col (2001) detectaron la presencia de una sustitución de aminoácidos Phe-Ile en el dominio III segmento S6 del canal de sodio.

En un análisis realizado por Rosario y col (2005) estudiaron el mecanismo de resistencia de 9 cepas *B. microplus* resistentes a los PS. Se demostró que en cepas resistentes a los PS se presentan altas frecuencias de larvas con genotipos R-S (resistente-susceptible) o R-R (resistente-resistente), contrario a lo ocurrido con cepas susceptibles a los PS, donde las frecuencias son nulas o bajas. El mecanismo de resistencia de *B. microplus* a los PS es producido principalmente por la sustitución de Phe→Ile en el fragmento transmembranal del dominio III del canal de sodio, produciendo una modificación de la estructura del canal con alteración en la proyección estereoquímica del sitio de unión del canal con las moléculas de los PS, lo cual le confiere a la garrapata la característica de resistencia por el mecanismo denominado como modificación del sitio blanco. La amplificación de

este fragmento permitió a Rosario y col (2005) identificar el mecanismo de resistencia y los diferentes genotipos de garrapatas en cepas de campo, pero lo más importante es la capacidad de detectar bajas frecuencias de alelos mutados, que permiten identificar este tipo de resistencia en las poblaciones de garrapatas que toxicológicamente son todavía susceptibles.

DIAGNOSTICO DE LA RESISTENCIA A IXODICIDAS. El problema de la resistencia se reconoce por las fallas del ixodicida en el campo, y su posterior confirmación en pruebas de laboratorio en garrapatas *B. microplus* (Roulston y col 1981).

El primer signo es una infestación persistente, a pesar de un buen uso del ixodicida, mermas productivas del hato y, en ocasiones, aumenta la ocurrencia de enfermedades transmitidas por garrapatas. El diagnóstico de resistencia por signos indirectos es posible realizarlo solamente cuando el problema está muy avanzado. Cuando se presentan casos sospechosos de resistencia es importante verificar que los tratamientos ixodicidas sean aplicados apropiadamente (dosis, frecuencia, almacenamiento de las sustancias activas) (Beugnet y Chardonnet 1995).

Es necesario contar con técnicas diagnósticas para monitorear el problema de resistencia. Existen algunos requerimientos básicos que deben cubrir las pruebas diagnósticas: i) detectar la resistencia en un estado inicial de su emergencia; ii) diagnosticar un amplio rango de grupos químicos incluyendo las formulaciones modernas de ixodicidas; iii) ser relativamente simple y barata en función de materiales, ixodicidas, garrapatas y bovinos, y iv) estandarización de las pruebas para dar la posibilidad de obtener resultados comparables y reproducibles.

Las pruebas para el diagnóstico de la resistencia a ixodicidas se dividen en bioensayos, pruebas bioquímicas y pruebas moleculares.

Bioensayos. Los bioensayos pueden realizarse con larvas o teleoginas.

Prueba de paquete de larvas (PPL). Está sustentada y desarrollada en una serie de ensayos con garrapatas *B. microplus* durante muchos años en el CSIRO, Australia y fue adoptada por la FAO como la principal prueba de diagnóstico de resistencia en garrapatas. Consiste en exponer larvas de garrapatas en una superficie de papel filtro previamente impregnada con ixodicidas. La mortalidad larval se cuantifica 24 horas después.

Prueba de inmersión de larvas (PIL). Este método (Shaw 1966) no ha sido ampliamente usado en el diagnóstico de resistencia ni promovido por la FAO. Generalmente emite un diagnóstico en aproximadamente seis semanas, el mismo tiempo requerido para la prueba de paquete de larvas. Se han realizado estudios comparativos donde se

concluye que los resultados de la prueba de inmersión pueden ser comparados con los resultados del paquete de larvas.

Prueba de inmersión de adultas (PIA). Esta prueba fue descrita y desarrollada por Drummond y col (1967), para determinar la eficacia de nuevos ixodicidas contra varias especies de garrapatas. Fue adaptada como prueba de resistencia en varios laboratorios, pero nunca fue estandarizada. Los bioensayos estandarizados para el diagnóstico de resistencia de una muestra de garrapatas son valiosos, porque fenotipifican la respuesta poblacional al ixodicida. Posiblemente su principal desventaja es que requieren de gran número de larvas y varias semanas para obtener resultados.

PRUEBAS BIOQUIMICAS. Este tipo de pruebas básicamente consiste en el uso de sinergistas que pueden inhibir las enzimas encargadas de la desintoxicación metabólica y, por lo tanto, su efecto puede reconstruir, parcial o totalmente, la eficacia del ixodicida hacia la cepa de garrapatas que mostró un patrón de comportamiento de resistencia mediante detoxificación metabólica. Algunos ejemplos de inhibidores incluyen: 1) el inhibidor DDTasa 1,1-bis-(*p*-chlorophenyl) etanol (chlorfenethol) para DDT; 2) O-ethyl O-4-nitrophenyl phenylphosphonate (EPE-oxon), un inhibidor de carboxiesterasa para malation; 3) S,S,S-tributyl phosphotriothionate (DEF) un inhibidor de esterases para organofosforados, y 4) piperonyl butoxido, un inhibidor microsomal oxidasa, para carbamatos y PS (Oppernorth 1976, 1984).

PRUEBAS MOLECULARES. Esta prueba consiste en determinar resistencia, con una prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), mediante alteraciones en la secuencia de los genes que codifican el sitio de acción de los ixodicidas en la garrapata. Miller y col (1999) identificaron insensibilidad del sitio de acción en dos cepas de *B. microplus* resistentes a PS que presentaron una sustitución de nucleótidos en el gene del canal de sodio.

La principal ventaja de estas pruebas es que ofrecen resultados en pocas horas, y una desventaja de la prueba PCR es que sólo puede identificar genotipo o mecanismos de resistencia asociados a mutaciones. De este modo, una población de garrapatas con un mecanismo de resistencia conferida por mutación o basado en mecanismos enzimáticos/metabólicos de resistencia puede ser genotipificado como susceptible, si este no posee la mutación específica que detecta PCR. Afortunadamente, en el sitio de acción de los canales de sodio mediando resistencia parece haber un número limitado de mutaciones que pueden conferir resistencia (French y col 1993). Es probable que se desarrollen pocas mutaciones en poblaciones de *B. microplus*, porque trabajos sobre cepas resistentes a PS descubrieron un solo sitio de mutación (He y col 1999, Jamroz y col 2000).

DISTRIBUCION MUNDIAL DE LA RESISTENCIA A IXODICIDAS

Oceanía. Australia, posiblemente, es el país con mayor experiencia y documentación sobre el problema de resistencia a ixodidias (Nolan 1981, Kemp y col 1998). Angus (1996) documentó el desarrollo y la evolución de la resistencia a ixodidias en Australia (cuadro 1). De acuerdo a los patrones de comportamiento más comunes, las cepas de garrapatas resistentes más importantes en Australia son "Lamington" (resistente a flumetrina), "Parkhurst" (resistente a flumetrina, deltametrina y cipermetrina, entre otros PS) y "Ulam" (resistente a amitraz). En 1992, se determinó una cepa de garrapatas *B. microplus* con resistencia combinada tipo "Ulam" y "Parkhurst", la cual fue designada como "Ulam-P" o "Ultimo" (Kunz y Kemp 1994).

África. Baker y col (1979) informaron que de 64 explotaciones muestreadas en Sudáfrica, hubo cuatro tipos de resistencia base a arsénicos, Organoclorados (OC), DDT y OF/Carbamatos, lo que constituyó el primer informe de garrapatas *B. microplus* resistentes a ixodidias en África. Después, Regassa y De Castro (1993), analizando la respuesta de garrapatas *B. decoloratus* a ixodidias en el oeste de Etiopía (15% del territorio nacional), solamente informaron resistencia al toxafeno.

Coetzee y col (1987) reportaron en Sudáfrica cepas de garrapatas resistentes a PS sintéticos. Strydom y Peter (1999) analizaron garrapatas durante cuatro años (1996-1999) en Sudáfrica y diagnosticaron cepas resistentes a OF, PS y Amidinas (AM).

América. En Costa Rica, Alvarez y col. (1999) mencionan que la resistencia a PS en ranchos bovinos tiene una prevalencia del 81%.

En Colombia, Benavides y col (1989) reportaron cepas de garrapatas resistentes a cipermetrina. Posteriormente, Betancourt (1993) evidenció resistencia a flumetrina, deltametrina, alfacipermetrina y lamdacialotrina.

Cuadro 1. Resistencia de la garrapata *Boophilus microplus* a los ixodidias en Queensland, Australia.

| Resistance of <i>Boophilus microplus</i> ticks to ixodidias in Queensland, Australia. | | |
|---|---------------------|--------------------------------------|
| Ixodidica | Año de introducción | Año de reconocimiento de resistencia |
| Arsénicos | 1895 | 1937 |
| DDT | 1946 | 1954 |
| BHC | 1950 | 1952 |
| Diazinón | 1956 | 1963 |
| Dioxation | 1958 | 1963 |
| Coumafos | 1959 | 1966 |
| Clorpirifos | 1966 | 1970 |

Tomado de Angus (1996).

En Brasil, Farías (1999) menciona que el primer diagnóstico de resistencia a ixodidias se realizó en 1953, al detectar una cepa resistente a arsenicales después de 40 años de uso y a los OC dos años después. Al inicio de los 70 y en los 80 surgieron los primeros casos de resistencia a OF y PS, respectivamente (dos años después de haber sido detectado en Australia) (Gomes y col 1989). Actualmente en Brasil existe una cepa resistente a amidinas (cepa "Alegrete" o "Cavalcanti"). Furlong (1999) reporta que de 209 muestras colectadas de 1997 a 1999 y analizadas con la prueba de inmersión de adultas en el estado de Minas Gerais, hubo cepas de garrapatas *B. microplus* resistentes a OF, PS, AM y a mezclas de OF/PS.

En Cuba, Rodríguez y col (1999) mencionan la existencia de cepas resistentes a OF y AM.

En Centroamérica, Hagen y col (1999) analizaron la respuesta a ixodidias de 89 muestras procedentes de varios países de Centroamérica y reportaron que en Guatemala, Costa Rica, Honduras, República Dominicana, El Salvador y Panamá detectaron cepas de garrapatas *B. microplus* resistentes a PS. Además, que la cepa de campo originaria de Panamá "Hac. C. Espina", así como una cepa proveniente de Costa Rica "Hac. María Adelia", mostraron una resistencia específica a flumetrina, teniendo un tipo de comportamiento similar a la cepa "Lamington" de Australia.

La FAO en 1998 realizó una revisión bibliográfica de datos o reportes existentes en compañías químicas, en instituciones de gobierno y/o universidades de Latinoamérica (cuadro 2).

CARACTERIZACION Y DISTRIBUCION DE LA RESISTENCIA DE GARRAPATAS *B. MICROPLUS* EN MEXICO

Cepas resistentes a Organofosforados (OF) y Organoclorados (OC). Cepa Tuxpan, fue la primera evi-

Cuadro 2. Reportes de casos de resistencia de *Boophilus microplus* a diferentes ixodidias en varios países.

Case reports of *Boophilus microplus* resistance to different ixodidias in various countries.

| País | Organo fosforados | Piretroides sintéticos | Amidinas |
|-----------|-------------------|------------------------|----------|
| Argentina | X | X | X |
| Bolivia | X | X | X |
| Paraguay* | - | - | - |
| Brasil | X | X | X |
| Colombia | X | X | X |
| Sudáfrica | X | X | X |
| Uruguay | X | X | - |
| Venezuela | X | X | - |

* No se han realizado pruebas diagnósticas.

X= Reporte de resistencia en *B. microplus*. (Adaptado de FAO 1998).

dencia de resistencia a ixodicidas en México. Se aisló en 1981 en el Municipio de Tuxpan, Veracruz y presentó un patrón de resistencia a OF (Ortiz y col 1995). Posteriormente, Aguirre y Aburto (1983) utilizaron la cepa para determinar el tipo de respuesta y las Dosis Discriminante (DD) de varios principios activos de las familias OF y OC, con la finalidad de desarrollar una técnica diagnóstica capaz de evaluar una gran cantidad de muestras.

Cepa Tempoal, denominada así por su procedencia (Tempoal, Veracruz) y fue caracterizada por una resistencia mixta (OC y OF) (Aguirre y Santamaría 1986).

Posteriormente ensayos comparativos entre las dos cepas mostraron que la respuesta a OF es semejante en ambas; sin embargo, la diferencia radicó en que los factores de resistencia a lindano y dieldrin fueron más elevados en la cepa Tempoal. Respecto a su distribución, Fragoso y Soberanes (2001) mencionan una amplia distribución en las Huastecas del país. En Yucatán, México, Rodríguez-Vivas y col (2005).

Cepas resistentes a Piretroides. En México las primeras cepas de garrapatas resistentes a PS fueron detectadas en seis muestras analizadas durante 1993. Las dos primeras fueron remitidas del Municipio de Soto la Marina, Tamaulipas, otras tres del Municipio de Emiliano Zapata, Tabasco, y la última de San Juan Evangelista, Veracruz (Ortiz y col 1995).

Cepa Mora, originaria del Municipio de Emiliano Zapata, Tabasco.

Cepa San Jorge, originaria del municipio de Soto la Marina, Tamaulipas.

Ambas cepas fueron caracterizadas con un comportamiento de multirresistencia, con moderada resistencia OF y elevada a PS. De tal forma que la respuesta moderada de la cepa "Mora" hacia los OF es similar al comportamiento de la cepa tipo "Tuxpan"; pero, además, presentó altos niveles de resistencia hacia los PS con factores de resistencia de 352, 118.7 y 104 para flumetrina, cipermetrina y deltametrina, respectivamente.

Ortiz y col (1995) reportaron otros dos patrones de respuesta:

Cepa Coatzacoalcos se distribuye en zonas ganaderas del sur del Estado de Veracruz y presenta una respuesta de resistencia moderada a cipermetrina y muy baja a deltametrina.

Cepa Aldama, originaria del sur de Tamaulipas y presenta una respuesta de resistencia moderada a flumetrina y deltametrina.

Cepas resistentes a Organofosforados-Piretroides-Amidinas (AM). Cepa San Alfonso, originaria de la región de los Ríos en Tabasco, presenta una conducta de respuesta multirresistente a OF, PS y AM (Fragoso y Soberanes, 2001). La conducta toxicológica es similar a la cepa australiana "Ultimo" y brasileña "Cavalcanti" (Kemp y col 1998).

De acuerdo al análisis toxicológico, tanto la AM como los PS tuvieron un 26% de eficacia sobre la cepa "San Alfonso". Posterior al hallazgo señalado, se han analizado muestras de varios Estados en México encontrándose garrapatas resistentes a AM y multirresistentes a OF-PS-AM en el sudeste y zonas costeras del Pacífico y Golfo de México (Fragoso y Soberanes, 2001; Rodríguez-Vivas y col 2005).

IMPACTO DE LA RESISTENCIA SOBRE LOS COSTOS DE PRODUCCION DE LOS IXODICIDAS. Uno de los logros tecnológicos más importantes del siglo xx es el desarrollo de drogas cada vez más eficaces en el control de una amplia gama de especies parasitarias (Nari y Hansen 1999). Para la industria farmacéutica este constante desarrollo de productos químicos es cada vez más preocupante por el frecuente desarrollo de resistencia y, en consecuencia, la presencia de residuos en productos de origen animal (Nari y Hansen, 1999). Normalmente, la presencia de residuos es la respuesta al aumento en la frecuencia de aplicación y/o la dosis de drogas, lo cual puede repercutir en el comercio internacional (Kunz y Kemp 1994, Nari y Hansen 1999). La resistencia cruzada y múltiple afecta negativamente la vida útil de los nuevos insecticidas y la efectividad de nuevos productos incluso antes de posicionarse en el mercado.

En 1997, las ventas mundiales de endoparasiticidas (36%) endectocidas (25%) y ectoparasiticidas (39%) fueron de 3.100 millones de dólares (Makenzie 1998). Una pérdida moderada de eficacia (generalmente no visualizada a nivel de campo) representa fuertes pérdidas en términos costo/eficiencia del antiparasitario. El antiparasitario a nivel de salud animal debe considerarse como un recurso no renovable (Nari y Hansen 1999).

Metcalfe (1989) menciona que para el desarrollo de un nuevo pesticida se requiere probar muchos productos potenciales. En 1956 se evaluaron alrededor de 1.800 compuestos, mientras que en 1984 se probaron 22.000. Nari y Hansen (1999) informan que el costo de desarrollo de un nuevo pesticida es de 100-230 millones de

US dólares, en un proceso que puede tomar más de 10 años desde el descubrimiento de un candidato a su disposición en el mercado.

MANEJO DE LA RESISTENCIA. Debido a que es imposible evitar el desarrollo de cepas resistentes a ixodicidas, el manejo de la resistencia debe enfocarse en el uso de mecanismos encaminados a "retrasar" la presencia de cepas resistentes. El principal objetivo del manejo radica en tratar de disminuir la frecuencia de aplicaciones a través del año (Kunz y Kemp 1994). Se han realizado estudios para evaluar el efecto de factores como el uso de mezclas de productos, influencia de dosis, frecuencia y tiempo de tratamiento y la rotación de ixodicidas sobre el desarrollo de resistencia.

Aparentemente no existe resistencia cruzada entre OP, PS, AM, LM e inhibidores del desarrollo, y se ha demostrado que la rotación de productos retrasa el desarrollo de la resistencia. No obstante, su éxito depende de obtener mayor información sobre cepas resistentes, los mecanismos para mantener refugios de garrapatas susceptibles y el tiempo de rotación (Kunz y Kemp 1994).

La erradicación de un foco de garrapatas resistentes es más factible lograrlo cuando: i) la distribución de la cepa resistente se limita a un pequeño número de ranchos; ii) el blanco es una especie con un alto grado de especificidad-hospedero; iii) la disposición de un efectivo ixodicida alterno, y iv) un fuerte comité para erradicar por parte de productores y de gobierno (Sangster 2001).

Se han sugerido dos diferentes métodos de manejo para controlar el fenómeno de resistencia tales como (Georghiou 1983, Riddles y Nolan 1986, Nolan 1987 Georghiou y Lagunes 1991):

Saturación. Consiste en continuar usando el mismo producto hasta que el cambio es forzado por la dispersión de resistencia. La concentración y frecuencia de tratamientos son incrementados progresivamente.

Moderación. Está basada en el inmediato reemplazo de una sustancia involucrada en resistencia. Esto puede permitir una reducción en el número de genes que confieren resistencia dentro de la población parásita.

Los resultados permitieron concluir que el desarrollo de resistencia de la garrapata *B. microplus* a los ixodicidas es un proceso evolutivo que aparece por selección genética. Se presenta en tres fases (establecimiento, desarrollo y emergencia) y de acuerdo al tipo de respuesta se agrupa en cuatro categorías (resistencia del comportamiento, resistencia de la penetración, insensibilidad del sitio de acción y resistencia metabólica). Australia ha sido el país con más estudios realizados a nivel mundial; en México se tienen caracterizadas varias cepas con distintos comportamientos. La resistencia de las garrapatas a los ixodicidas es un problema importante en la producción bovina del subtrópico y trópico. Se necesitan implementar medidas estratégicas para reducir o retardar el impacto de la resistencia de las garrapatas a los ixodicidas en la ganadería bovina.

RESUMEN

La resistencia de las garrapatas a los ixodicidas es uno de los principales problemas que afectan a los productores bovinos en el subtrópico y trópico, donde las garrapatas, especialmente *Boophilus microplus* y los agentes que transmiten, tienen un efecto costo-beneficio en la producción. El objetivo de la presente revisión es dar a conocer los principales hallazgos de la resistencia de *B. microplus*. Se presenta la definición, desarrollo, evolución y el diagnóstico de la resistencia.

Asimismo, se presenta la distribución mundial de la resistencia de las garrapatas, especialmente en México. Se concluye que la resistencia de las garrapatas a los ixodicidas es un problema importante en la producción bovina y se necesitan implementar medidas estratégicas para reducir o retardar el impacto en la ganadería bovina.

REFERENCIAS

- Aguirre E J, S Aburto. 1983. Determinación de las concentraciones discriminantes como medio de diagnóstico de susceptibilidad en garrapatas. *B. microplus*. *Memorias de IV Reunión Anual de Parasitología Veterinaria*. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México.
- Aguirre E J, V M Santamaría. 1996. Purificación y caracterización toxicológica de garrapatas *B. microplus* resistentes a ixodicidas organofosforados y organoclorados. *Memorias de IV Reunión Anual de la Asociación Mexicana de Parasitología Veterinaria*. 4 al 5 de octubre Cd. Victoria, Tamaulipas, México. Pp. 4.
- Alvarez V, R Bonilla, I Chacón. 1999. Situación de la resistencia de la garrapata *B. microplus* (Canestrini, 1887) a organofosforados y piretroides en Costa Rica. *Rev Cien Vet* 22, 41-60.
- Angus B M. 1996. The history of the cattle tick *Boophilus microplus* in Australia and achievements in its control. *Int J Parasitol* 26, 1341-1355.
- Baker J A F, O J Janet, D R Wendy. 1979. Ixodicidal resistance in *Boophilus microplus* (Canestrini) en la república de Sudáfrica and Transkei. *J South African Vet Assoc* 50, 296-301.
- Beugnet F, L Chardonnet. 1995. Tick resistance to pyrethroids in New Caledonia. *Vet Parasitol* 56, 325-338.
- Benavides O E, N A Romero, B J Rodríguez. 1989. Situación actual de la resistencia de la garrapata *Boophilus microplus* a acaricidas en Colombia. El diagnóstico de resistencia. *Carta Fedegan* 61, 13-18.
- Betancourt E A. 1993. Susceptibilidad de varias cepas de la garrapata *Boophilus microplus* a diferentes acaricidas. *Rev Cebú* 22, 53-55.
- Bourguet D, A Genissel, M Baymond. 2000. Insecticide resistance and dominance levels. *J Econ Entom* 93, 1588-1595.
- Cen A J, V R I Rodríguez, A J L Domínguez, G Wagner. 1998. Studies on the effect on infection by *Babesia spp* on oviposition of *Boophilus microplus* engorged females naturally infected in the Mexican tropics. *Vet Parasitol* 78, 253-257.
- Coetzee B B, G D Stanford, D A T Davis. 1987. Resistance by the blue tick (*Boophilus decoloratus*) to the synthetic pyrethroid, fenvalerate. *Onderstepoort J Vet* 54, 83-86.
- Drummond R O, O H Graham, S E Ernest. 1967. Evaluation of insecticides for the control of *B. annulatus* (Say) and *B. microplus* (Canestrini) (Acarina: Ixodidae) on cattle. *II International Congress on Acarology*. Pp. 493-498.
- Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). 1998. Acaricide resistance in the cattle-ticks *Boophilus microplus* and *B. decoloratus*: Review of resistance data; standardization of resistance tests and

- recommendation for integrated parasite control to delay resistance. *Report to the animal health services*, AGAH, FAO and CSIRO Tropical Agriculture, QLD, Australia. Pp. 1-28.
- Farías N A. 1999. Situación de la resistencia de la garrapata *Boophilus microplus* en la región sur de Río Grande del Sur de Brasil. *Memorias de IV Seminario Internacional de Parasitología Animal*. Puerto Vallarta, Jalisco, México. Pp. 25-30.
- Feng G, P Deak, M Chopra, L M Hall. 1995. Cloning and functional analysis of TipE, a novel membrane protein that enhances *Drosophila* Para sodium channel function. *Cellular* 82, 1001-1011.
- Fragoso S H, E M Ortiz, V De Labra, N N Ortiz, M Rodríguez, M Redondo, J De La Fuente, P V Hernández. 1999. Evaluación de la vacuna contra la garrapata Bm86 (Gavac) para el control de *Boophilus microplus*. *Memorias de IV Seminario Internacional de Parasitología Animal*. Puerto Vallarta, Jalisco, México. Pp. 47-50.
- Fragoso S H, C N Soberanes. 2001. Control de la resistencia a los ixodícos a la luz de los conocimientos actuales. *Memorias de XXV Congreso Nacional de Buiatría*. Veracruz, Veracruz, México. Asociación Mexicana de Médicos especialistas en Bovinos, A.C. Pp. 40-48.
- French R H, J C Steichen, T A. Rocheleau, K Aronstein, R T Roush. 1993. A single-amino acid substitution in a gamma aminobutyric acid subtype a receptor locus associated with cyclodiene insecticide resistance in *Drosophila* populations. In: *Proceeding of the National Academic Science*. U.S.A. 90, 1957-1961.
- Furlong J. 1999. Diagnóstico de la susceptibilidad de la garrapata del ganado *Boophilus microplus* a los acaricidas en el estado de Minas Gerais, Brasil. *Memorias de IV Seminario Internacional de Parasitología Animal*. Puerto Vallarta, Jalisco, México. Pp. 41-46.
- Georghiou G P. 1983. *Pest Resistance to Pesticides*. Plenum Press, New York.
- Georghiou G P, C E Taylor. 1977a. Genetic and biological influences in the evolution of insecticide resistance. *J Econ Entomol* 70, 319-323.
- Georghiou G P, C E Taylor. 1977b. Operational influences in the evolution of insecticides resistance. *J Econ Entomol* 70, 653-638.
- Georghiou G P, S Lagunes. 1991. The occurrence of resistance to pesticides in arthropods. FAO, Roma.
- Goeters F R, B E Tabashnik. 2000. Roles of selection intensity, major genes, and minor genes in evolution of insecticide resistance. *J Econ Entomol* 93, 1580-1587.
- Gomes A, M R Hooner, M A M Schenk, J M E Curvo. 1989. Populations of the cattle tick (*Boophilus microplus*) on purebred Nellore, Ibagá and Nellore x European crossbreds in the Brazilian savanna. *Trop Anim Health Pro* 21, 21-24.
- Guerrero D F, B R Davey, J R Miller. 2001. Use of an allele specific polymerase chain reaction assay to genotype pyrethroid resistant strains of *Boophilus microplus* (Acari: Ixodidae). *J Med Entomol* 38, 44-50.
- Hagen S, J A Kopp, A Liebisch. 1999. Estudios de resistencia a acaricidas en la garrapata bovina *Boophilus microplus* en América Central. *Memorias de IV Seminario Internacional de Parasitología Animal*. Puerto Vallarta, Jalisco, México. Pp. 33.
- He H, A C Chen, R B Davey, G W Ivie. 2002. Molecular cloning and nucleotide sequence of a new P450 gene, CYP319A1, from the cattle tick, *Boophilus microplus*. *Insect Biochem Molec* 32, 303-309.
- He H, A C Chen, R B Davey, W G Ivie, J E George. 1999. Identification of a point mutation in the para-type sodium channel gene from a pyrethroid-resistant cattle tick. *Biochemistry Biophys Res Comm* 261, 558-561.
- Jamroz R C, F D Guerrero, J H Pruett, D D Oehler, R J Miller. 2000. Molecular and biochemical survey of acaricide resistance mechanisms in larvae from Mexican strains of the southern cattle tick, *Boophilus microplus*. *J Insect Physiol* 46, 685-695.
- Kemp D H, F Thulner, K R Gale, A Nari, G A Sabatini. 1998. Acaricide resistance in the cattle ticks *Boophilus microplus* and *Boophilus decoloratus*. *Report to the Animal Health Services*. FAO. Pp. 1-32.
- Kunz S E, D H Kemp. 1994. Insecticides and acaricides: resistance and environmental impact. *Review Scientific Technology*. OIE 13, 1249-1286.
- Lee D, Y Park, M T Brown, E M Adams. 1999. Altered properties of neuronal sodium channels associated with genetic resistance to pyrethroids. *Mol Pharmacol* 55, 581-593.
- Lee H S, S K Yoon, S M Williamson, J S Goodson, T M Lee, D J Edman, L A Devonshire, M J Clark. 2000. Molecular analysis of kdr-like resistance in permethrin-resistant strains of head lice, *Pediculus capitis*. *Pestic Biochem Phys* 66, 130-143.
- Lima W S, M F Ribeiro, M P Guimaraes. 2000. Seasonal variation of *Boophilus microplus* (Canestrini, 1887) (Acari: Ixodidae) in cattle in Minas Gerais State, Brazil. *Trop Anim Health Prod* 32, 375-380.
- Liu Z, M S Valles, K Dong. 2000. Novel point mutations in the German cockroach *para* sodium channel gene are associated with knockdown resistance (kdr) to pyrethroid insecticides. *Insect Biochem Molec* 30, 991-997.
- Liu N, J G Scott. 1998. Increased transcription of CYP6D1 causes cytochrome P450-mediated insecticide resistance in house fly. *Insect Biochem Molec* 28, 531-535.
- Loughney K, R Kreber, B Ganetzky. 1989. Molecular analysis of the *para* locus, a sodium channel gene in *Drosophila*. *Cellular* 58, 1143-1148.
- Makenzie W. 1998. *The animal health market*. Production section. Edinburgh, England.
- Metcalf R L. 1989. Insect resistance to insecticides. *Pesticide Sci* 26, 333-358.
- Miller R J, R B Davey, J E George. 1999. Characterization of pyrethroid resistance and susceptibility to coumaphos in Mexican *Boophilus microplus* (Acari: Ixodidae). *J Med Entomol* 36, 533-538.
- Miller T A. 1998. Mechanism of resistance to pyrethroid insecticides. *Parasitol Today* 4, 8-12.
- Nari A, H J Hansen. 1999. Resistencia de los ecto y endoparásitos: soluciones actuales y futuras. *67ª sesión general. Organización Internacional de Epizootias*. París, Francia.
- Nolan J. 1981. Current developments on resistance to amidine and pyrethroid tickicides in Australia In: Whitehead GB and Gibson JD (eds). *Tick biology and control*. Pp. 109-114. Univ. Rhodes-Grahamstown, South Africa.

- Nolan J. 1987. New approaches in the development and management of drugs used in ectoparasites control. *Vet Parasitol* 25, 135-145.
- Ortiz E M, V M Santamaría, N A Ortiz, C N Soberanes, M J Osorio, B R Franco, I F Martínez, D R Quezada, S H Fragoso. 1995. Caracterización de la resistencia de *Boophilus microplus* a ixodicidas en México. *Memorias de IV Seminario Internacional de Parasitología Animal, Resistencia y Control en Garrapatas y Moscas de Importancia Veterinaria*. Acapulco, Guerrero, México. Pp. 58-66.
- Oppenorth F J, W Welling. 1976. In: Wilkinson CJ (ed). *Insect Physiology and Biochemistry*. Pp. 507-551. Plenum Press. New York.
- Oppenorth F J. 1984. *Pestic Biochem Phys* 22, 187-193.
- Redondo M, H Fragoso, M Ortiz, C Montero, J Lona, J A Medellín, R Frías, V Hernández, R Franco, H Machado, M Rodríguez, J De La Fuente. 1999. Integrated control of acaricide-resistant *Boophilus microplus* populations on grazing cattle in Mexico using vaccination with Gavac and amidine treatments. *Exp Applied Acarol* 23, 841-849.
- Regassa A, J J De Castro. 1993. Tick resistance to acaricides in Western Ethiopia. *Trop Anim Health Prod* 25, 69-74.
- Riddles P W, J Nolan. 1986. Prospects for the management of arthropod resistance to pesticides. In: *Proceedings ICOPA VI*. Pp 673-687. Brisbane.
- Rodríguez V M, M L Mellor, A A Guerra, P H Barrios, R I Salazar, L A Rodríguez. 1999. Situación de la resistencia de las garrapatas a los acaricidas en Cuba. Uso de la lucha integrada como estrategia. *Memorias de IV Seminario Internacional de Parasitología Animal*. Puerto Vallarta, Jalisco, México. Pp. 57-63.
- Rodríguez-Vivas RI, Alonso-Díaz MA, Rodríguez-Arévalo F, Fragoso-Sánchez H, Santamaría VM, R Rosario-Cruz. 2005. Prevalence and potential risk factors for organophosphates and pyrethroids resistance in *Boophilus microplus* ticks in cattle ranches from the State of Yucatan, Mexico. *Vet. Parasitol*. In press.
- Rosario C R, O R Hernández. 2001. Evolución química de la resistencia a acaricidas. *Memorias del Curso-Taller, diagnóstico de resistencia a ixodicidas en garrapatas Boophilus microplus*. Jiutepec, Morelos, México. Pp. 23-30.
- Rosario CR, FD Guerrer, RJ Miller, RI Rodríguez-Vivas, DI Domínguez-García, AJ Cornel, R Hernández-Ortiz, JE George. 2005. Roles played by Esterase activity and by a sodium channel mutation involved in pyrethroid resistance in populations of *Boophilus microplus* (Canestrini) (Acari: Ixodidae) collected from Yucatan, Mexico. *J Med Entomol*. In press.
- Roulston W J, R H Wharton, J Nolan, J D Kerr, J T Wilson, P G Thompson, M Schotz. 1981. A survey for resistance in cattle ticks to acaricides. *Aust Vet J* 57, 362-371.
- Roush R T, A Mckenzie. 1987. Ecological genetics of insecticide and acaricide resistance. *Annular Review Entomology* 32, 361-380.
- Sangster N C. 2001. Managing parasiticide resistance. *Vet Parasitol* 98, 89- 109.
- Scott J G, D G Cochram, B D Siegfried. 1990. Insecticide toxicity, synergism and resistance in germma cockroach (Diptera: Blattellidae). *J Econ Entomol* 83, 1698-1703.
- Shaw R D. 1966. Culture of an organophosphorus resistant strain of *B. microplus* and an assessment of its resistance spectrum. *B Entomol Res* 56, 389-405.
- Solís S S. 1991. Ecología de las garrapatas *Boophilus*: Perspectivas de un panorama. *Memorias del II Seminario Internacional de Parasitología Animal. Garrapatas y enfermedades que transmiten*. Morelos, México. Pp. 19-30.
- Stone B F. 1972. The genetics of resistance by ticks to acaricides. *Aust Vet J* 48, 345-350.
- Strydom T, D Peter. 1999. Acaricidas y resistencia en *Boophilus* spp en Sudáfrica. *Memorias del IV Seminario Internacional de Parasitología Animal*. Puerto Vallarta, Jalisco. México. Pp. 35-40.
- Sutherst R W. 1983. *Management of arthropod parasitism in livestock*. World association for the advancement of veterinary parasitology. Ed. Dansmore. Pp. 41-56.
- Sutherst R W. 1989. Resistance of cattle ticks as one element in a tick control programme. The eradication of tick. FAO. Rome, Italy. Pp. 154-164.
- Warmke J W, R A G Reenen, P Wang, S Qian, J P Arena, J Wang, D Wunderler, K Liu, G J Kaczorowski, L H T Van Der Plong, B Ganetzky, C J Cohen. 1997. Functional expression of *Drosophila* para sodium channels: Modulation by the membrane protein TipE and toxin pharmacology. *J Genetic Physiol* 110, 119-133.
- Woodham C B, O A González, L A López, MR Guereña. 1983. Progresos en la erradicación de las garrapatas *Boophilus* en México 1960-1980. *Rev Mund Zoot* 48, 18-24.