

**Importancia de la vacunación dentro del manejo integrado de  
*Rhipicephalus microplus* en bovinos**  
**Importance of vaccination within the integrated management of  
*Rhipicephalus microplus* in cattle**  
**Importância da vacinação no manejo integrado de *Rhipicephalus*  
*microplus* em bovinos**

Jaramillo-Hernández Dumar A. MVZ. Esp. MSc. PhD

Académico correspondiente de la Academia Colombiana de Ciencias Veterinarias.

Profesor Escuela de Ciencias Animales. Director del Laboratorio de Farmacología. Grupo de investigación en Farmacología experimental y Medicina Interna – Élite. Facultad de Ciencias Agropecuarias y Recursos Naturales, Universidad de los Llanos. Villavicencio, Meta, Colombia.

[dumar.jaramillo@unillanos.edu.co](mailto:dumar.jaramillo@unillanos.edu.co)

Recibido 14 de mayo 2022. Aceptado 05 de septiembre 2022

## RESUMEN

El complejo *Rhipicephalus microplus* es el más prevalente y mejor adaptado tanto en zonas tropicales como subtropicales, siendo el más importante ectoparásito dentro de los sistemas de producción bovina del mundo. Es imperante anudar esfuerzos técnico-científicos para generar planes de manejo integrado de este parásito, reduciendo de forma estratégica el uso de acaricidas convencionales para su control, evitando así las formas multi-resistentes y alteraciones evidentes de inocuidad en productos y subproductos de origen bovino, además de los impactos deletéreos ambientales. La vacunación como herramienta de control relevante en los planes de manejo integrados para *R. microplus* está disponible comercialmente en Colombia, como en otros países del continente americano. Gavac™ en Cuba, Bovimune Ixovac® en México y Go-Tick® en Colombia son biológicos tangibles y ampliamente validados para controlar el flagelo de *R. microplus* y los brotes de enfermedades transmitidas por este parásito, como también para reducir significativamente la dependencia de acaricidas convencionales en sistemas de producción de bovinos. Los resultados de la estructuración estratégica en

contexto del manejo integrado de *R. microplus* detallan ganancias económicas importantes y conciencia ecológica.

**Palabras clave:** manejo integrado de *R. microplus*, profilaxis, vacunología reversa.

### ABSTRACT

The *Rhipicephalus microplus* complex is the most prevalent and best adapted in both tropical and subtropical areas, being the most important ectoparasite in cattle production in the world. It is imperative to join technical-scientific efforts to generate integrated management for this parasite, strategically reducing the use of conventional acaricides for its control, thus avoiding multi-resistant forms and evident alterations of safety in products of cattle origin, in addition harmful environmental impacts. Vaccination as a relevant control tool in integrated management of *R. microplus* is commercially available in Colombia, as in other countries of the American continent. Gavac™ from Cuba, Bovimune Ixovac® from Mexico and Go-Tick® from Colombia are tangible and widely validated vaccines to control the scourge of *R. microplus* and outbreaks of tick-borne diseases transmitted by this parasite, as well as to significantly reduce dependence on acaricides conventional. The results of the strategic structuring in the context of the integrated *R. microplus* management of detail important economic gains and ecological awareness.

**Keywords:** integrated *R. microplus* management, prophylaxis, reverse vaccinology.

### RESUMO

O complexo *Rhipicephalus microplus* é o mais prevalente e mais bem adaptado tanto em zonas tropicais quanto subtropicais, sendo o ectoparasita mais importante dentro dos sistemas de produção bovina no mundo. É imprescindível a união de esforços técnico-científicos para gerar planos de manejo integrados para este parasito, reduzindo estrategicamente o uso de acaricidas convencionais para seu controle, evitando formas multirresistentes e evidentes mudanças na segurança de produtos e subprodutos de origem

bovina. além dos impactos ambientais deletérios. A vacinação como ferramenta de controle relevante nos planos de manejo integrado de *R. microplus* está disponível comercialmente na Colômbia, assim como em outros países do continente americano. Gavac™ em Cuba, Bovimune Ixovac® no México e Go-Tick® na Colômbia são biológicos tangíveis e amplamente validados para controlar o flagelo de *R. microplus* e surtos de doenças transmitidas por este parasita, bem como reduzir significativamente a dependência de acaricidas convencionais em sistemas de produção bovina. Os resultados da estruturação estratégica no contexto do manejo integrado de *R. microplus* detalham importantes ganhos econômicos e consciência ecológica.

**Palavras-chave:** manejo integrado de *R. microplus*, profilaxia, vacinologia reversa.

## INTRODUCCIÓN

El complejo *Rhipicephalus (R.) microplus* recientemente revisado según su morfo-taxonomía está compuesto por 5 taxones: *R. australis*, *R. annulatus*, *R. microplus clado A sensu*, *R. microplus clado B sensu* y *R. microplus clado C sensu* (Csordas et al., 2016) (clados denominados en conjunto para este manuscrito como *R. micruplus*). *R. microplus* es la garrapata más prevalente y mejor adaptada tanto en zonas tropicales como subtropicales (Barker y Murrell, 2004). La FAO (1987) menciona que más del 80% de los bovinos domésticos del mundo (1.2 billones de cabezas al año 2020) está infestada o se ha infestado con este ectoparásito.

*R. microplus* posee elevada importancia en sanidad animal en sistemas de producción bovina en el mundo por sus efectos directos (ectoparásito hematófago) sobre las mermas en la ganancia de peso, compromisos en la producción de leche y las alteraciones evidentes en el bienestar animal (Bianchin et al., 2007; Rashid et al., 2018). De forma indirecta al ser vector biológico y/o mecánico de diversos hemoparásitos *Babesia bovis*, *Babesia bigemina*, *Theileria annulata* y *Anaplasma marginale* para el ganado (Sonenshine y Roe, 2013), como también de alta importancia en salud pública,

por ser vector algunos de estos hemoparásitos hacia el humano (de la Fuente et al., 2008).

Así mismo, su manejo genera un incesante flujo de dinero alrededor de la consecución de antiparasitarios alopáticos convencionales para aspersión, baños, inmersiones, inoculaciones, generando estrés en los animales por constante movimientos y uso de recurso humano, agrandando así las consecuencias económicas calculadas en más de US\$ 18 billones por año en el mundo para la década de los 90 (De Castro, 1997) y de US\$ 25 a 30 billones por año para el año 2016 (Lew-Tabor y Rodríguez, 2016), siempre con tendencia en aumento.

Recientemente México ponderó estos costos de producción en US\$ 573.61 millones por año (Rodríguez-Vivas et al., 2017) y Brasil como ejemplo de país del cono sur (máximo productor de carne bovina del mundo) en US\$ 3.24 billones (Grisi et al. 2014). De la misma forma este uso indiscriminado de acaricidas conlleva a efectos de selección de poblaciones de garrapatas multi-resistentes (Rodríguez-Vivas et al., 2011), en consecuencia, existe un feedback negativo entre el tratamiento insaturado y el problema sanitario a resolver, el cual se verá fortalecido en el tiempo dentro del sistema de producción para ahondar su crisis sanitaria y económica.

Aunque la vacuna más comercializada hasta el momento para el control de *R. microplus*, tiene su principio activo en el antígeno proteína recombinante intestinal Bm86 de este ácaro (Willadsen et al., 1995), se ha identificado variaciones de secuencia génica de esta proteína en diferentes cepas de *R. microplus* de acuerdo a regiones geográficas (Blecha et al., 2018). Para Sur América, Sossai et al. (2005) reportó polimorfismos del gen que expresa la proteína Bm86 de 6,2%. En teoría, según García-García et al. (1999) variaciones génicas de más de 2,2% en este gen pueden ser fuente de alteraciones de respuesta protectora efectiva en un plan vacunal para *R. microplus* con base en esta proteína.

La plausibilidad de estos hechos pueden ser el sustento de la diversidad de resultados encontrados en pruebas experimentales de carga parasitaria controlada de *R. microplus* en bovinos, donde diversos autores en varios

países (Brasil, Australia, entre otros) reportan datos de protección post-vacunal desde 49% hasta el 90%, referente a número de teleoginas (garrapatas hembra ingurgitadas  $\geq 4$  mm  $\varnothing$ ) sobre el hospedero, peso de las mismas (se correlaciona directamente con el número de huevos a ovopositar), entre otros parámetros reproductivos (ej. % eclosión) (Jonsson et al., 2000; Andreotti, 2006; Canales et al., 2009).

Sin importar la divergencia de estos resultados, siempre se vislumbra un efecto positivo de la implantación de la vacuna para el control de *R. microplus* desde la perspectiva de productividad económica en los sistemas de producción animal; ya sea por la reducción de periodos improductivos asociados a la aplicación de los tiempos de retiro de productos y subproductos de origen bovinos al usar en menos intensidad y frecuencia los acaricidas comerciales convencionales o directamente por la menor prevalencia clínica y subclínica de hemoparásitos en la población animal, entre otros factores a tener en cuenta (de la Fuente et al., 1998; Valle et al., 2004; de Moura Souza et al., 2005).

Los planes de manejo integrado de *R. microplus* deben estar enfocados desde la sustentabilidad ambiental y desde la perspectiva económica costo-beneficio (Tachell, 1992; Willadsen, 2006; Estrada-Peña et al., 2020). Así mismo, cada profesional responsable por el sistema de producción bovino deberá constituir su propio plan de trabajo con base en el contexto del agroecosistema, ej. insumos naturales como plantas adaptadas a la zona, donde los procesos de evolución ontogénica de especies vegetales influyen en la generación y concentración de metabolitos secundarios con actividad biológica (Delgoda y Murray, 2017) y experticia de nuevo en contexto, ej. curva de carga parasitaria en animales según pluviosidad por época de año o manejo del suelo-pradera posterior a la rotación de potreros aprovechando que de 6:00 a 9:00 AM es el mayor periodo de abandono de las teleoginas de sus hospederos para la fase de preovposición (Wharton and Utech, 1970), como también la existencia de cruzamientos interfase de *R. microplus* entre hospederos de vida silvestre y domésticos (Klompfen et al., 1996).

El objetivo de este manuscrito es la presentación de herramientas biológicas (vacunas comerciales) que deben ser vinculadas de forma prioritaria en los

planes de control integral de *R. microplus* en los sistemas de producción bovino de Colombia. Así mismo brindar una serie de informaciones relevantes sobre las diversas variables implícitas en los planes de control integral de este ectoparásito, todo con la finalidad de implantar un uso racional de los antiparasitarios acaricidas convencionales como lo son las lactonas macrocíclicas, piretrinas–piretroides, organofosforados, fenilpirazoles, entre otros (Rodríguez-Vivas et al., 2018) y sus mixturas procurado su sinergismo contra cepas resistentes (Li et al., 2007; Davey et al., 2013); aminorando su impacto ambiental, salud pública y sanidad animal, redundando en mejores indicadores económicos y de calidad dentro de las empresas ganaderas bovinas del país.

### **Medicina holística dentro del control integrado de *R. microplus* en bovinos**

La carga parasitaria de *R. microplus* tanto en hospedero como en el agroecosistema donde se encuentren sus hospederos es ampliamente fluctuante dependiente de condiciones microclimáticas (Mastropaolo et al., 2017). Estrada-Peña et al (2005) y Sutherst y Bourne (2006) explican sobre las condiciones de calentamiento global generarían una diseminación mayor de este ectoparásito en sistemas de producción animal; siendo rangos de temperatura entre 27 y 32°C los óptimos para su fisiología reproductiva y embrionaria en general (Estrada-Peña et al., 2006), coherentemente con los procesos termodinámicos en organismos poiquiloterms donde el aumento de la temperatura ambiental favorecen procesos reproductivos de la especie (Frazier et al., 2006).

El descanso de la pradera, dentro del proceso de rotación de praderas, para tratar de controlar las fases no-parasíticas de *R. microplus* (estadio larvario de vida libre, principalmente) como estrategia clásica para minimizar el uso de acaricidas convencionales ha sido una inferencia histórica y sustentada desde la perspectiva de áreas de producción bovina en los hemisferios norte o sur por encima o por debajo del paralelo Latitud 26° (Sutherst et al., 1979; Norton et al., 1983), donde la estacionalidad marcada es preponderante.

En las condiciones de trópico y subtropico esta acción amerita un tiempo en extremo amplio, rondando las 18-28 semanas (dependiente de condiciones agroclimáticas) para lograr la muerte de la larva por ayuno y/o desecación (Cardozo et al., 1984; Davey et al., 1994; Brizuela et al., 1996; Canevari et al., 2017). Situación que desde la perspectiva productiva en estas regiones es inviable económicamente, dado el aprovechamiento de la luz solar durante los 12 meses del año; o en el caso de sistemas de producción intensivo tipo leche donde se deben hacer procesos de rotación de praderas en tiempos cortos, donde esta estrategia es inviable (Jonsson y Matschoss, 1998).

En la figura 1 el autor expone la importancia de la observación holística del problema asociado a la parasitosis por *R. microplus* en sistemas de producción bovinos; donde extrapolando datos epidemiológicos expuestos sobre la distribución parasítica y no-parasítica del nemátodo *Strongyles* spp. de importancia en equinos (Herd et al., 1985), se puede apreciar la importancia de la sumatoria de variables medio ambientales para explicar por qué el uso indiscriminado de antiparasitarios convencionales no ha dado resultados satisfactorios en el control de la garrapata en bovinos; dejando a un lado las fases no-parasíticas de este arácnido, las cuales fácilmente vuelven a parasitar su hospedero cuando los tiempos de residualidad del antiparasitario hayan cesado (Botana et al., 2002). En ese orden de ideas, esta fase del ciclo de vida de *R. microplus* determina el número de generaciones anuales y la abundancia de la población de garrapatas en el agroecosistema (Nuñez et al., 1982).

En este momento es importante mencionar la capacidad de resiliencia de la pradera a partir de la variabilidad genética de especies vegetales que la habiten en sus diferentes estratos (Saénz, 2013), donde algunas de esas plantas pueden tener la función alelopática sobre diversos insectos y ácaros que son la esencia de las actividades de control sobre cultivos y/o poblaciones animales domésticas (Hong et al., 2004; Hussain et al., 2020). Al respecto, existen datos promisorios sobre la *Gliricidia sepium* (árbol forrajero) y su efecto alelopático sobre diversos insectos que atacan cultivos (Cuervo-Jiménez et al., 2013).

Por otra parte, Navas et al. (2008), Salazar et al. (2015) y Salazar et al. (2016) reportaron una menor carga parasitaria de *R. microplus* en bovinos

pastoreados en sistemas silvopastoriles en comparación con bovinos que pastoreaban monocultivos de gramíneas. Existen datos agroclimáticos de estos sistemas silvopastoriles donde la temperatura ambiente tiende a reducirse respecto al entorno (Reynolds, 1995), acción que podría explicar desde la perspectiva de la termodinámica de los poiquiloterms, donde la carga parasitaria ambiental sería menor en estos sistemas de producción bovina. Aun así, Navas et al. (2008) reportaron igualdad de cantidad de larvas de vida libre (no-parasíticas) en praderas monocultivo y sistemas silvopastoriles en condiciones de bosque seco.

Así mismo, el componente genético juega un papel relevante en las operaciones asociadas al control integrado de *R. microplus* en bovinos; la subespecie *Bos primigenius indicus* se encuentra por encima en procesos de resistencia natural a este ectoparásito en comparación con la subespecie *Bos primigenius taurus* (Wharton, 1983; Molento et al., 2013). A partir de este precepto se ha recomendado dentro de los procesos de manejo integrado de *R. microplus* la incorporación de fenómenos de selección artificial (Minjauw y De Castro, 1999; Frisch et al., 2000), específicamente en la detección de genes vinculados con resistencia a este parásito ubicados en los cromosomas 5, 7 y 14 (Gasparin et al., 2007).

La resistencia natural a las garrapatas en el ganado está influenciada por varios factores, Ibelli et al. (2012) menciona aspectos celulares y moleculares (ej. niveles elevados de histamina en las primeras etapas de la infestación, aumento de los niveles de eosinófilos, basófilos y células mast, la presencia de patrones de inmunoglobulinas específicos) como también etológicos (ej. comportamiento de autolimpieza) y determinantes génicos relacionados con la expresión de queratinas y lipocalinas; siendo estas características de resistencia natural a este ácaro altamente heredables a su descendencia (Wharton et al., 1970; Latif y Pegram, 1992). Aunque existen datos inconclusos sí estos mismos procesos de selección artificial de ganado resistente naturalmente a *R. microplus* se mantiene parámetros productivos y reproductivos importantes (ej. producción de leche) (Jonsson et al., 2000).



Figura 1. Carga parasitaria de *R. microplus*: hospedero versus agroecosistema. *R. microplus* tiene un ciclo de vida de un hospedero dividido en fases parasíticas y no-parasíticas. Su periodo parasítico incluye las fases de vida: larvas, ninfas y adultos; los cuales se alimentan, mudan (larvas y ninfas) y aparean (adultos) en el mismo hospedador, posteriormente las teleoginas abandonan al hospedador para ovopositar en el medio ambiente. La fase no-parasítica comprende el desarrollo preoviposicional y la oviposición por parte de las teleoginas, así mismo, la incubación de huevos; posteriormente, las larvas en busca de hospedadores. La duración de la fase parasítica es de aproximadamente 23 días; mientras que el período de la fase no-parasítica varía ampliamente, siendo dependiente de condiciones abióticas (ej. clima) y bióticas (ej. vegetación, hospedero) preponderantes en el ecosistema.

El uso de antiparasitarios alopáticos convencionales (semi-sintéticos y sintéticos) ha sido el sustento del control de este ectoparásito en las ganaderías del mundo (Klafke et al., 2006). Dentro de los múltiples factores a tener en cuenta para su uso racional estratégico en los protocolos de manejo integrado de *R. microplus* están las variables de eficacia terapéutica y eficacia residual (Maciel et al., 2015), asociando estos fenómenos a capacidad acaricida y su efecto prolongado mínimo por 21 días sobre el animal (ej. capacidad repelente); además de las condiciones climáticas al momento de su aplicación (ej. acaricidas pour-on), donde se ha encontrado un menor efecto en ambas variables en mención en época de lluvias (Zapa et al., 2020). El mejor ejemplo de su uso y efectos deletéreos medioambientales es Estados Unidos y su programa de erradicación de la fiebre de garrapata del ganado bovino liderada por el departamento de agricultura, el cual publicó en 1943 la erradicación de *R. microplus* (Pérez et al., 2018) con importantes efectos irreparables, aun hoy en día, sobre su ecosistema dada la naturaleza de

contaminantes orgánicos persistentes de estos acaricidas (Kunz y Kemp, 1994).

Usar como única estrategia de manejo de *R. microplus* el control químico es incentivar la presión de selección genética de poblaciones de garrapatas resistentes a varios de los acaricidas disponibles y su respectiva propagación en las zonas ganaderas (Perez-Cogollo et al., 2010; Kumar et al., 2011; Guerrero et al., 2012); además de los efectos importantes sobre la salud pública debido a la presencia de residuos en productos y subproductos de origen bovino (Rajput et al., 2006), como también los efectos deletéreos por liberación y acúmulo de compuestos químicos con capacidad tóxica al medio ambiente (Reck et al., 2014) y fenómenos de biomagnificación producidos los cuales afectan a toda la cadena trófica comprendida en el agroecosistema (Verdú et al., 2020). Es importante mencionar que los antiparasitarios convencionales tienen un papel preponderante como disruptores xenoendocrinos, siendo estos responsables en la sumatoria de variables que pueden afectar parámetros reproductivos en el ganado bovino (Jaramillo, 2013).

Por estas razones la FAO (2004) recomienda procurar a través del método científico la posibilidad de alternativas sustentadas en productos naturales para el control de parásitos que pueden afectar parámetros de producción animal. Nuestro grupo de investigación ha estado trabajando alrededor de la validación de reportes etnofarmacológicos de la zona del piedemonte llanero colombiano al respecto del uso de plantas adaptadas a estas condiciones ecosistémicas para el control de *R. microplus* con resultados significativos en estudios *in-vitro* e *in-situ* en ganaderías en pastoreo (Jaramillo et al., 2020); así mismo, Kaaya y Hassan (2000) y Ojeda-Chi et al. (2011) reportan el uso de hongos entomopatógenos (ej. *Metarhizium anisopliae*) que disminuyen considerablemente el uso de antiparasitarios convencionales en el control de este ácaro en bovinos.

Por último y antes de ingresar a discutir los aspectos relacionados con las vacunas comerciales dispuestas hoy en día para ser vinculadas en los planes de manejo integrado de *R. microplus*, es inevitable mencionar la acción de

inmunidad de hato. Desde la presentación del término "inmunidad poblacional" ("herd immunity") a través del artículo publicado en 1923 por Topley y Wilson titulado "The spread of bacterial infection: the problem of herd immunity"; término explícito que recrea las acciones inmersas en un equilibrio dinámico estado estacionario de transmisión donde el hospedero tiene una respuesta inmunitaria adquirida y es capaz de manejar la infección asintóticamente con mayor probabilidad. Es así, que los epidemiólogos clínicos han definido el concepto de estabilidad enzoótica para determinar la presentación clínica de una enfermedad dentro de una población por debajo del 10% de sus individuos (Perry et al., 1985; Jonsson et al., 2008; Osorio et al., 2010).

Ambos conceptos tratan sobre la protección que individualmente se genera a un agente extraño con capacidad infecciosa, la cual en orden sumatorio dentro de una población aminoran los efectos clínicos de ese agente de forma drástica, al cortar-frenar la velocidad de su ciclo de propagación-infección (Regassa et al., 2003). Aquí aparece el concepto de "umbral económico de carga parasitaria" (Hernández et al., 2018; Galicia-Velásquez et al., 2020) asociado a la definición de Thrusfield y Christley (2018) sobre enfermedad: "imposibilidad de lograr los indicadores de producción esperados para la especie"; es posible inferir que existe una necesidad de carga parasitaria de *R. microplus* en la población bovina, carga que debe estar siempre por debajo del grado de infestación que genere alteraciones productivas en los animales según su aptitud y fin zootécnico; esta carga parasitaria sería el sustento de permitir un flujo natural de infección controlada con bajas dosis de hemoparásitos entre los individuos logrando así fenómenos de estabilidad enzoótica, la cual estará de la mano del estatus inmune de la población (con diversas variables que fortalecen este proceso como lo son la alimentación-nutrición, índice temperatura-humedad, áreas termoneutras, entre otras) (Betancourt, 1994).

## **Vacunación como pilar fundamental en el manejo integrado de *Rhipicephalus microplus* en sistemas de producción bovino**

Aumentar la resistencia del hospedero a *R. microplus* mediante la inmunización ha sido un gran avance científico vinculante dentro del control integrado de este ectoparásito (Tabor et al., 2017; de la Fuente, 2018), al reducir la dependencia de los acaricidas convencionales (Lambertz et al., 2012). Es así, que para el año 1994 se registró la primera vacuna anti-*R. microplus*, Australia fue su sede, bajo el nombre comercial TickGARD® (Hoechst Animal Health, Alicja Lew-Tabor, The University of Queensland, Australia) (este mismo nombre comercial desde el año 1995 ha sido adoptado por MSD Intervet Inc. filial de Merck animal health para proveer un producto acaricia a base de Fluazuron para el control de *R. microplus*, observar en <https://www.msdsau.com.br/produto/tick-gard/>). Posteriormente, año 2006, la misma vacuna fue ofertada como TickGARD<sup>PLUS</sup> (Intervet Australia Pty. Ltd, Bendigo, Australia) y comercializada exclusivamente por asociaciones de productores de leche bovina en Queensland (Australia) (Jonsson et al., 2000).

Tomando la misma tecnología de síntesis, en el año 1995 Cuba hizo lo propio bajo la denominación Gavac<sup>TM</sup> (Heber Biotec S.A., La Habana, Cuba) (<https://www.ecured.cu/Gavac>), la cual recientemente alteró su denominación a Heber Tick® y también presentó una nueva formulación concentrada denominada Gavac<sup>PLUS</sup> (para este manuscrito nos referiremos a estas como Gavac<sup>TM</sup>). Ambas vacunas (australiana y cubana) usan una proteína recombinante intestinal de *R. microplus* como antígeno (rBm86) usando a la bacteria *E. coli* o la levadura *Pichia pastoris* como sistemas de expresión, en Tick GARD® y Gavac<sup>TM</sup>, respectivamente. Este antígeno fue formulado con el adyuvante Montanide ISA 50V, que contiene anhidromanitoleteroctodecenoato en aceite mineral. Para el año 2010, la vacuna en Australia dejó de ser comercializada aludiendo pobre demanda por el sector ganadero bovino del país; mientras que Cuba logró consolidar un uso interno con algunos ejemplos de comercialización internacional limitada en México, Uruguay, Brasil y Colombia (Willadsen et al., 1995; Pérez et al., 2018).

Para el año 2005 en Colombia, el laboratorio farmacéutico Limor de Colombia®, ofertó al mercado nacional la vacuna Go-Tick® (<https://www.limorcolombia.com/go-tick1.html>), este mismo laboratorio tiene el permiso de comercialización de la vacuna Tick Vac® (Tecnoquímicas, MK), la cual posee la misma formulación: antígenos extraídos purificados de estadios larvarios de *R. microplus* en solución oleosa. Recientemente, en México, desde el año 2018, bajo la denominación de Bovimune Ixovac® (Lapisa S.A., Guadalajara, México) (<http://www.ixovac.com/>) fue presentada una nueva vacuna comercial, esta vacuna al igual que Gavac™ guarda el mismo principio activo y método de producción.

La proteína de intestino de *R. microplus* Bm86 fue presentada al mundo como candidato vacunal por Willadsen et al. (1989) en Australia. Este antígeno es una proteína anclada al sistema glicosilfosfatidilinositol (Paulick y Bertozzi, 2008), la cual se puede secretar y anclar a las microvellosidades de la membrana luminal de las células intestinales (González et al., 2004). Tellam et al. (1992) propusieron teóricamente que los efectos de las inmunoglobulinas (Ig) específicas anti-Bm86 pueden generar efectos deletéreos sobre la superficie celular intestinal, acción que afectaría procesos metabólicos propios de *R. microplus*, conduciendo a alteraciones reproductivas, específicamente desarrollo de sus huevos. A la fecha, el efecto inmune de la vacuna Gavac™ sobre este ácaro no se tiene elucidado totalmente, al igual que la función de esta proteína en la fisiología de este ácaro (Tabor, 2018).

Los títulos de Ig generados post-vacunación fueron correlacionados positivamente con el efecto protector de la vacuna ante infestación natural con *R. microplus* en bovinos en pastoreo convencional (Cobon et al., 1995; de la Fuente et al., 1998; Andreotti, 2006), como también para ensayos clínicos en infestaciones con *Hyalomma anatolicum* y *Hyalomma dromedarii* con resultados satisfactorios; no así para el control de *Amblyomma variegatum*, donde se demostró un abaja eficacia (de Vos et al., 2001). Hasta después de la tercera inmunización con este antígeno sintético se alcanza el pico de inmunidad (Rodríguez et al., 1995). En los dos primeros momentos de inmunización los títulos de anticuerpos se mantienen en concentraciones

basales (Valle et al., 2004). Hipotéticamente, la ingestión de sangre del hospedero inoculado con este tipo de vacuna, por parte del ácaro, la cual contiene Ig anti-Bm86, provoca la lisis de las células intestinales del ectoparásito. Esta acción promueve reducción en el número de teleoginas, como también la reducción en la producción de huevos y la viabilidad de los mismos (Kemp et al., 1989). En la figura 2 se observan los procesos inmunológicos implícitos en la inoculación de las vacunas comerciales actuales para el control de *R. microplus* en bovinos.

En ese orden de ideas, hasta la semana 7 (56-63 días) post-primovacunación (con los refuerzos subsiguientes) los animales inoculados con Gavac™ o Bovimune Ixovac® consiguen inmunidad protectora contra *R. microplus* (tiempo de latencia), y durante un periodo de 5-6 meses tienen un nivel de Ig adecuado para su protección contra *R. microplus* (de la Fuente et al., 2007). Este dato cronológico farmacocinético es indispensable al momento de abordar el uso estratégico de la vacuna Gavac™ o Bovimune Ixovac® en el control integrado de este ácaro con miras profilácticas, dado que el profesional de campo debe tener en cuenta los tiempos de mayor infestación del ganado con *R. microplus*, que pueden estar correlacionados con pluviosidad mayor en la zona geográfica, caso altillanura colombiana (Benavides, 1983), de esta forma programar los procesos de vacunación para lograr la protección deseada tiempo antes de la mayor carga parasitaria ambiental.

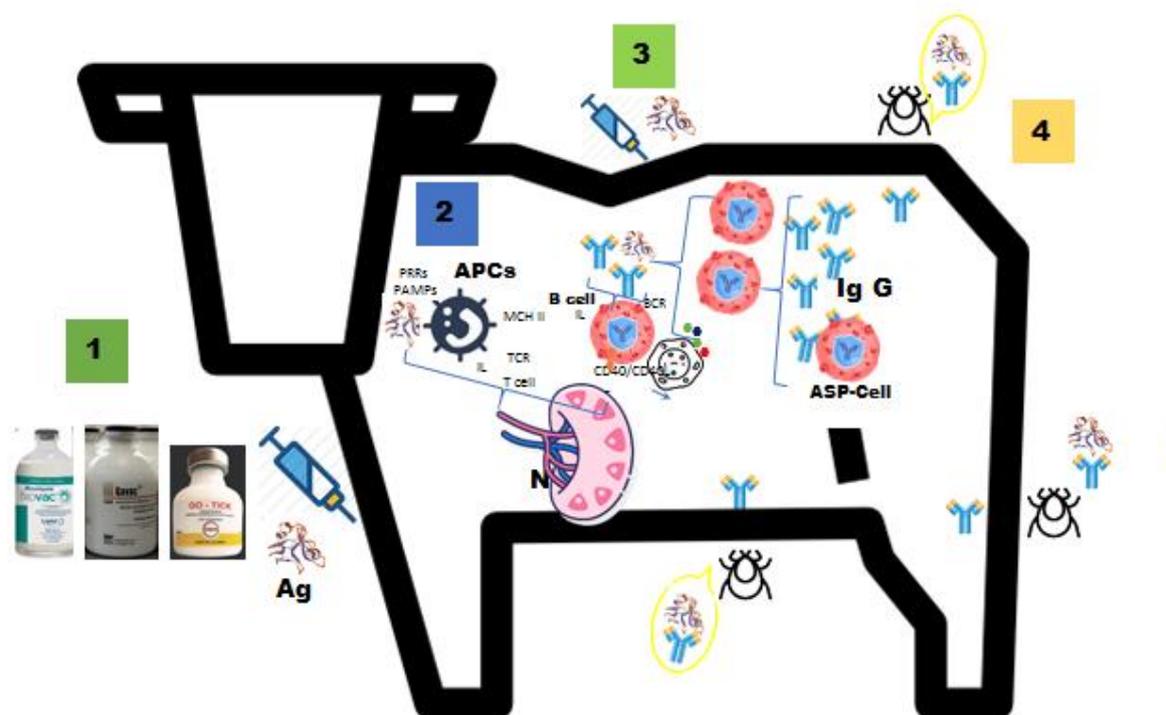


Figura 2. Respuesta inmune adaptativa humoral inducida por vacunación “anti-*R. microplus*” en bovinos.

1. La vacuna (antígeno y adyuvante son administrados parenteralmente, vía subcutánea o intramuscular). 2. En los nodos linfáticos proximales al sitio de inoculación se produce la respectiva presentación de antígeno, previo al reconocimiento del sitio inmunogénico (epítipo) conocido como patrón molecular asociado a patógeno a partir de los receptores de reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógeno (ej. TLR), por parte de la célula especializada en la presentación del epítipo (antígeno) respectivo través de la interacción entre Complejo Mayor de Histocompatibilidad clase II y receptor de linfocito T presente en el linfocito inmaduro; que a su vez dada esta estimulación sumada a la presencia de IL-2, se diferenciará en linfocito T CD4+, el cual estimulará vía citocinas tipo interleucinas  $T_{h2}$  (IL-4, IL-5 y IL-13) y mecanismos de unión (ej. CD40/CD40L), entre otros acciones de comunicación celular que conllevan la activación de la célula linfocito B en célula plasmática secretora de anticuerpos (que de acuerdo al “class switching” inducido producirá IgG anti-Bm86) en los centros germinales de linfocitos B del nodo linfático, para el caso de las vacunas “anti-*R. microplus*”, la clase IgG es la más abundante. 3. La aplicación del refuerzo vacunal (segunda

y tercera aplicación, así como las subsiguientes aplicaciones cada 6 meses) promueve un reconocimiento del antígeno por receptor de linfocito B y el estímulo para la expansión clonal de células plasmáticas sensibilizadas ante el antígeno, lo cual provoca una producción importante de IgG específica “anti-*R. microplus*”. 4. La IgG específica “anti-*R. microplus*” circulante vía linfática y sanguínea es succionada por la *R. microplus* que parasita el hospedero inoculado con la vacuna; esta IgG llega hasta el intestino del parásito y genera la reacción inmune (antígeno-anticuerpo) propia para bloquear la proteína Bm86 natural de *R. microplus* (caso Gavac™ y Bovimune Ixovac®) necesaria probablemente para los procesos metabólicos del parásito o diversas proteínas del tracto gastrointestinal entre otras (caso Go-Tick®), generando su muerte.

Ag, Antígeno vacunal (proteína total de larvas para Go-Tick®, rBm86 para Gavac™ y Bovimune Ixovac®); APCs, célula presentadora de antígeno; ASP-Cell, Célula plasmática secretora de anticuerpos; B cell, Linfocito B; BCR, receptor de linfocito B; CD4+ T, linfocito T CD4+; CD40/CD40L, clúster de diferenciación 40/Ligante de clúster de diferenciación 40; IgG, inmunoglobulina clase G; IL, interleucinas; MCH II, Complejo Mayor de Histocompatibilidad clase II; NL, nodo linfático; PAMPs, patrones moleculares asociados a patógeno; PRRs, receptor de reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógeno T cell, Linfocito T inmaduro; TCR, receptor de linfocito T; T<sub>h2</sub>, respuesta tipo linfocito T ayudador 2; TLR, receptor tipo Toll.

La formulación de las vacunas comerciales para el control de *R. microplus* está supeditada a la legislación nacional de cada país, en general Gavac™ recomienda tres aplicaciones primarias de 2 mL cada una (100 µg rBm86), vía intramuscular (IM), con intervalos de 3 semanas en cada una de ellas, con revacunación cada 6 meses. Por otro lado, Go-Tick® (o Tick Vac®) posee registro del Instituto Colombiano Agropecuario N° 6774-BV y su esquema de aplicación es muy similar, el fabricante recomienda tres vacunaciones iniciales de 2 mL cada una, vía subcutánea o IM, en los días 0, 20 y 60, posteriormente revacunación semestral. Por su parte Bovimune Ixovac®, con registro SAGARPA B-2083-031 en México, recomienda tres aplicaciones primarias de 2 mL cada una de ellas (120±20 µg de rBm86), IM, en las semanas 0, 4 y 7,

posteriormente revacunación semestral (a una sola dosis). Todas las tres vacunas comerciales no poseen tiempo de retiro en carne o leche, tan solo Bovimune Ixovac® recomienda comenzar la vacunación de los animales desde los dos primeros meses de vida; Gavac™ recomienda su uso a partir de los 4 meses de edad de los animales (Enríquez et al., 1999).

Existen diversos estudios de desafío en campo de las vacunas comerciales actuales, en todos se evidencia una tendencia de disminución efectiva de dependencia de acaricidas convencionales para el control de *R. microplus*, hasta en un 87% para el caso de Gavac™ en Cuba (Rodríguez-Valle et al., 2004). Así mismo, casos específicos de sistemas de producción bovino de 2600 cabezas distribuidas en 2500 hectáreas, que han vinculado la vacunación y la aplicación estratégica de acaricidas convencionales en Tamaulipas (México) donde reducen hasta en un 64% el uso de estos agentes químicos (de la Fuente et al., 2007). Con este mismo biológico en Colombia se han reportado reducciones en el uso de antiparasitarios convencionales para el control de *R. microplus* de 57% (Vanegas et al., 1995) a 77% (de la Fuente y Kocan, 2003) un año después de insaturado el biológico.

Por su parte, Go-Tick® en Colombia ha presentado resultados satisfactorios en controlar hasta en un 74.6% la reproducción de *R. microplus* en bovinos (Betancourt et al., 2005). En ensayos clínicos de campo este biológico mostró una protección entre el 64 al 96% en reducción de la carga parasitaria en sistemas de producción bovinos ubicados en diferentes agroecosistemas nacionales, donde el intervalo de uso de acaricidas convencionales pasó de cada 21 días a 50 – 72 días (suponiendo una reducción del uso de acaricidas, mínimo del 50%) (Betancourt, 2018). Para la región del piedemonte llanero colombiano este mismo biológico, inmerso en una serie de acciones de mejora de las ganaderías, presentó resultados de reducción de uso de antiparasitarios convencionales del 87.4% dentro de los planes de control integrado de *R. microplus* en ganaderías doble propósito (Cassalett et al., 2013).

En términos netamente económicos crudos, en Colombia, la vacuna comercial para el control de *R. microplus* está alrededor de una inversión de US\$0.2 por

dosis/animal. Por consiguiente, una terapia profiláctica completa por 1 año (tres dosis iniciales más un refuerzo a los 6 meses de iniciar la terapia) estarían alrededor de US\$0.8 por animal/año. Por otro lado, asumiendo unos costos de acaricidas convencionales de US\$ 0.48 para Ivermectina 3.15%, US\$ 1.17 para Fluazuron y US\$ 0.39 para Fipronil para un bovino de 300 kg, usándolos mínimamente 3 veces por año cada uno, US\$6.12 por animal/año. En ese orden de ideas, la vacunación contra *R. microplus* aminora significativamente el uso de acaricidas convencionales en un 50% en el menor de los casos (de la Fuente et al., 1998; de la Fuente y Kocan, 2003; de la Fuente et al., 2007), eso significaría un ahorro por animal en el año de US\$2.26, tan solo en el primer año de vinculación de la vacuna, puesto que subsiguientemente tan solo se tendrían que vacunar dos veces al año (revacunación semestral) donde el ahorro sería de US\$2.66; sin tener en cuenta la reducción significativa en tratamientos por hemoparásitos transmitidos por este agente, como también su mortalidad asociada; así mismo, la reducción en los tiempos de retiro de productos y subproductos (ej. leche y sus derivados) al disminuir el uso de acaricidas convencionales. En definitiva, la implantación de la vacuna para el control de *R. microplus* dentro de los planes de manejo integrado de este parásito en sistemas de producción bovino es económicamente rentable.

### **Perspectivas futuras para el control de *Rhipicephalus microplus* a través de la vacunación**

La metodología de la vacunología inversa abre las puertas a diferentes estudios para explorar candidatos vacunales (Sette y Rappuoli, 2010) que puedan brindar una reacción cruzada inmune protectora contra los 5 diferentes taxones implícitos en el complejo *R. microplus* (Csordas et al., 2016) o por lo menos en sus tres clados específicos (A, B y C) (Low et al., 2015). Así mismo, lograr la consecución de epítomos altamente conservados entre cepas según sus procesos de evolución ontológica por condiciones geográficas y presión de selección por manejo antiparasitario convencional (Belcha et al., 2018). A partir del estudio genómico de *R. microplus* recientemente revisado y publicado, el cual contiene 2,5 veces el DNA humano (Barrero et al., 2017), Tabor (2018) a través de análisis bioinformático usando diversos softwares en línea gratuitos

(ej. BLASTP, <https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>) presentó una serie de candidatos vacunales promisorios para el control de *R. microplus*, desde productos secretados por este ácaro en su proceso de parasitismo-nutrición en su hospedero (ej. 5´Nucleotidasa, enzima que recubre los tubos de Malpighi del ácaro (Hope et al., 2010)), hasta compuestos proteicos asociados a membrana celular (ej. aquaporinas), pasando por compuestos intracelulares (ej. vitelina) (en general denominados antígenos ocultos, dado que jamás son expuestos al sistema inmune del hospedero en su proceso de parasitismo). Esta serie de posibles compuestos antigénicos fueron analizados *in-silico* para evaluar su grado de reacción (reconocimiento) con receptores de células B y T, además del Complejo Mayor de Histocompatibilidad del bovino mapeado por Fries et al. (1993) en el autosoma 23 del bovino.

A partir de esta metodología de elucidación y síntesis de fragmentos peptídicos antigénicos altamente conservados y reconocidos por el sistema inmune, Contreras et al. (2019) presenta resultados de ensayos clínicos de una vacuna con base en la subolesina (proteína intracelular de *R. microplus*) que puede administrarse vía oral en bovinos para el control de *R. microplus*, acompañada de *Mycobacterium bovis* inactivado como inmunoestimulante vía endovenosa; alcanzado con esta formulación vacunal un 65% de eficacia en el control de esta parasitosis. Este tipo de formulación se asocia con menores efectos adversos asociados a eventos de infección iatrogénica por la aplicación de xenobióticos parenterales en los animales, siendo una ventaja su posible uso a través del alimento o agua de bebida, permitiendo dosificaciones masivas en corto tiempo resguardando preceptos de bienestar animal (Lawan et al., 2018).

Así mismo, con más de 100 años de estar en funcionamiento el programa de erradicación de la fiebre de la garrapata en bovinos en Estados Unidos, recientemente una vacuna experimental: Zoetis Bm-86, ha sido puesta en marcha en la Zona de Cuarentena Permanente en el sur de Texas en la frontera con México, la cual sumada al uso de antiparasitarios acaricidas convencionales hace parte de las estrategias de ese país para evitar los brotes de hemoparásitos en sus ganaderías (Pérez et al., 2018). Por su parte Australia en un intento de retornar la manufacturación de Tick Gard<sup>PLUS</sup> a través del

proyecto nacional “Reducing the economic impact of cattle tick; define production benefits from effective tick treatment strategies” a ser ejecutado entre los años 2020 a 2030, está usando un biopolímero-Bm86 como adyuvante-antígeno en la formulación vacunal para ser administrado en única dosis vía parenteral a bovinos de carne (Mahony et al., 2019).

De la misma forma, el continente africano a través de la Fundación Bill y Melinda Gates están desarrollando un programa de vinculación de biológicos vacunales para el control integrado de *R. microplus* a través del Programa CATVAC (Cattle Tick Vaccine Consortium) (Schetters et al., 2016), en el cual la combinación de los antígenos Bm86/Bm95 sería promisorio. Bm95 es el gen homólogo de Bm86, existiendo únicamente un 2,1% de divergencia entre estos dos genes (García-García et al., 1999; García-García et al., 2000). De la misma forma y extrapolando estudios realizados en Brasil, el antígeno recombinante sBm7462 (proteína quimérica) podría estar como candidato vacunal dentro de los estudios clínicos a ejecutar (Peconick et al., 2008). Este proyecto elevó la consulta a Asociación Mundial para el Avance de la Parasitología Veterinaria (WAAVP) para generar directrices en el desarrollo de vacunas respecto a eficacia y eficiencia de las mismas (Schetters et al., 2016), tal como existen para antiparasitarios acaricidas convencionales para el control de *R. microplus* (Holdsworth et al., 2006).

### **Agradecimientos**

Al profesor Jairo Enrique Gómez Merchán MV. MSc. quien dirigió el trabajo de grado del autor, del programa de Especialización en Sanidad Animal durante el año 2009, siendo este el punto de partida para el manuscrito presentado aquí.

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Andreotti R. Performance of two Bm86 antigen vaccine formulation against tick using crossbreed bovines in stall test. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*; 2006;15(3):97-100.
2. Barker S.C., Murrell A. Systematics and evolution of ticks with a list of valid genus and species names. *Parasitology*; 2004;129:S15–S36.
3. Barrero A., Guerrero F.D., Black M., McCooke J., Chapman B., Schilkey F., et al. Gene-enriched draft genome of the cattle tick *Rhipicephalus microplus*: Assembly by the hybrid Pacific biosciences/illumina approach enabled analysis of the highly repetitive genome. *International Journal for Parasitology*; 2017;47(9):569-583.

4. Benavides E. Observaciones sobre la fase no parasítica del ciclo evolutivo de *Boophilus microplus* en la altillanura plana Colombiana *Rev. ICA*; 1983;18:513–524.
5. Betancourt A. Epidemiología y control de hemoparásitos en bovinos. En: CORPOICA. Epidemiología, Diagnóstico y Control de Enfermedades Parasitarias en bovinos. Compendio N° 2. CORPOICA, Medellín. 1996:7- 11.
6. Betancourt A. Las vacunas contra la garrapata común del ganado: componente fundamental para control integrado del parásito. *Acovez*, 2017;46(3):15-20.
7. Betancourt A., Patiño F., Torres O., Eugenio B. Prueba de establo para evaluar la efectividad de la vacuna Tick Vac®, contra la garrapata *Boophilus microplus*. *Acovez*; 2005;34(3):18-25.
8. Bianchin I., Catto J.B., Kichel A.N., Torres R.A.A., Honer M.R. The effect of the control of endo- and ectoparasites on weight gains in crossbred cattle (*Bos taurus taurus* × *Bos taurus indicus*) in the central region of Brazil. *Trop. Anim. Health Prod*; 2007;39:287–296.
9. Blecha I.M.Z., Csordas B.G., Aguirre A.D.A.R., Cunha R.C., Garcia M.V., Andreotti R. Analysis of Bm86 conserved epitopes: is a global vaccine against Cattle Tick *Rhipicephalus microplus* possible? *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*; 2018;27(3):267-279.
10. Botana L. M., Landoni M. F., Martín T. Farmacología y terapéutica veterinaria. Ed. McGraw-Hill Interamericana. España. 2002.
11. Brizuela C. M., Ortellano C.A., Sanchez, T.I., Osorio, O., Walker, A.R., Formulation of integrated control of *Boophilus microplus* in Paraguay: analysis of natural infestations. *Vet. Parasitol*; 1996;63:95–108.
12. Canales M., Almazán C., Naranjo V., Jongejan F., de la Fuente J. Vaccination with recombinant *Boophilus annulatus* Bm86 ortholog protein, Ba86, protects cattle against *B. annulatus* and *B. microplus* infestations. *BMC biotechnology*, 2009;9(1):29.
13. Canevari J.T., Mangold, A.J., Guglielmone A.A., Nava S. Population dynamics of the cattle tick *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* in a subtropical subhumid region of Argentina for use in the design of control strategies. *Med. Vet. Entomol*, 2017;31:6–14.
14. Cardozo H., Nari A., Franchi M., López A., Donatti N. Estudio sobre la ecología del *Boophilus microplus* en tres áreas enzoóticas del Uruguay. *Veterinaria (Montevideo)*; 1984;20:4–10.
15. Cassalet E.R., Parra J.L., Onofre H.G. Diagnóstico, manejo y control integrado de ectoparásitos en bovinos doble propósito del Piedemonte Llanero. *Corpoica, Boletín Técnico*, 2013:56 p.
16. Cobon G., Hungerford J., Woodrow M., Smith D., Willadsen P. Vaccination against *Boophilus microplus*: the Australian field experience. In: de la Fuente J (ed.) *Recombinant Vaccines for the Control of Cattle Tick*. Havana, Cuba: *Elfos Scientiae*, 1995:163–176.
17. Contreras M., Kasaija P. D., Merino O., de la Cruz-Hernandez N. I., Gortazar C., de la Fuente J. Oral vaccination with a formulation combining *Rhipicephalus microplus* Subolesin with heat inactivated *Mycobacterium bovis* reduces tick infestations in cattle. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2019;9:45.
18. Csordas B.G., Garcia M.V., Cunha R.C., Giachetto P.F., Blecha I.M.Z., Andreotti R. New insights from molecular characterization of the tick *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* in Brazil. *Rev Bras Parasitol Vet*, 2016;25(3):317-326.
19. Cuervo A., Narváez W., Han-von-Hessberg C. Características forrajeras de la especie *Gliricidia sepium* (Jacq.) Stend, Fabaceae. *Bol. Cient. Mus. Hist. Nat*; 2013;17(1):33-45.
20. Davey R.B., Pound J.M., Cooksey L.M. Comparative reproduction and nonparasitic development of *Boophilus microplus* and hybridized *Boophilus*

- ticks (Acari: Ixodidae) under natural field conditions in subtropical South Texas. *Exp. Appl. Acarol*; 1994;18:185–200.
21. Davey R.B., Thomas D.B., Pound J.M., Lohmeyer K.H., Miller R J. Efficacy of an organophosphate mixture against an organophosphate-resistant strain of *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (Acari: Ixodidae). *Journal of entomological science*; 2013;48(4):306-316.
  22. De Castro J.J. Sustainable tick and tickborne disease control in livestock improvement in developing countries. *Vet Parasitol*; 2013;71(2-3):77–97.
  23. De la Fuente J. Controlling ticks and tick-borne diseases...looking forward. *Ticks Tick Borne Dis*; 2018;9:1354–1357.
  24. De la Fuente J., Almazan C., Canales M., de la Lastr, J.M. P., Kocan K.M., Willadsen P. A ten-year review of commercial vaccine performance for control of tick infestations on cattle. *Anim Health Res Rev*, 2007;8(1):23–8.
  25. De la Fuente J., Kocan K.M. Advances in the identification and characterization of protective antigens for development of recombinant vaccines against tick infestations. *Expert Review of Vaccines*; 2003;2, 583–593.
  26. De la Fuente J., Estrada-Pena A., Venzal J. M., Kocan K. M., Sonenshine D. E. Overview: ticks as vectors of pathogens that cause disease in humans and animals. *Front Biosci*; 2008;13(13):6938-6946.
  27. De la Fuente J., Rodríguez M., Redondo M., Montero C., García J., Méndez L., García L. Field studies and cost-effectiveness analysis of vaccination with Gavac™ against the cattle tick *Boophilus microplus*. *Vaccine*; 1998;16(4):366-373.
  28. De Moura Souza R., Scatamburlo R., Teixeira M.H., dos Reis A.J., Seoane, G., Castillo, E., ...Leonart, R. Empleo exitoso de un programa de control integrado en garrapatas del bovino (*Boophilus microplus*) en el estado de Río de Janeiro, Brasil. In International Congress Biotechnology Havana, La Havana, Cuba, 2005:58-59.
  29. De Vos S., Zeinstra L., Taoufik O., Willadsen P., Jongejan F. Evidence for the utility of the Bm86 antigen from *B. microplus* in vaccination against other tick species. *Experimental Applied Acarology*, 2001;25:245–261.
  30. Delgoda R., Murray J.E. Evolutionary perspectives on the role of plant secondary metabolites. In *Pharmacognosy Academic Press*. 2017:93-100.
  31. Enríquez A., Boué O., Redondo M., Montero C., Machado H., Joglar M., de la Fuente J. Desarrollo y aplicación en bovinos de la nueva formulación vacunal Gavacplus contra la garrapata *Boophilus microplus*. *Bioteconología Aplicada*; 1999;16:15-17.
  32. Estrada A., Acedo C. S., Quílez J., Del Cacho E. A retrospective study of climatic suitability for the tick *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* in the Americas. *Global Ecology and Biogeography*, 2005;14(6):565-573.
  33. Estrada A., Bouattour A., Camicas J.L., Guglielmone A., Horak I., Jongejan F., Latif A., Pegram R., Walker A,R. The known distribution and ecological preferences of the tick subgenus *Boophilus* (Acari: Ixodidae) in Africa and Latin America. *Exp App Acarol*, 2006;38:219 -335.
  34. Estrada A., Szabó M., Labruna M., Mosqueda J., Merino O., Tarragona E., de la Fuente J. Towards an effective, rational and sustainable approach for the control of cattle ticks in the Neotropics. *Vaccines*, 2020;8:9.
  35. FAO, Food and Agriculture Organization of the United Nations. Control de las Garrapatas y de las Enfermedades que Transmiten: Manual Práctico de Campo FAO, 1987;1:5–20.
  36. FAO, Food and Agriculture Organization of the United Nations. Resistance Management and Integrated Parasite Control in Ruminants: Guidelines, 2004. Disponible en: <http://www.fao.org/ag/aga.html>
  37. Fine P.E. Herd immunity: history, theory, practice. *Epidemiologic reviews*; 1993;15(2):265-302.

38. Frazier MR, Huey RB, Berrigan D, Gern L, Morán Cadenas F, Burri C. Thermodynamics constrains the evolution of insect population growth rates: “warmer is better”. *Am Nat*, 2006;168(4):512-20.
39. Fries R., Eggen A., Womack J.E. The bovine genome map. *Mamm Genome*; 1993;4(8):405-428.
40. Frisch J.E., O’Neill C.J., Kelly M.J. Using genetics to control cattle parasites: the Rockhampton experience. *Ind. J. Parasitol*, 2000;30:253–264.
41. Galicia G., Villarreal A., Guerrero C., Martínez C. Eficacia de la ivermectina para el control de nematodos gastrointestinales en burros (*Equus asinus*) en el altiplano mexicano. *Revista Mexicana de Ciencias Pecuarias*, 2020;11(2):326-341.
42. García J.C., Gonzalez I.L., González D.M., Valdés M., Méndez L., Lamberti J., de la Fuente J. Sequence variations in the *Boophilus microplus* Bm86 locus and implications for immunoprotection in cattle vaccinated with this antigen. *Experimental & applied acarology*, 1999; 23(11):883-895.
43. Garcia J.C., Montero C., Redondo M. Control of ticks resistant to immunization with Bm86 in cattle vaccinated with the recombinant antigen Bm95 isolated from the cattle tick, *Boophilus microplus*. *Vaccine*; 2000;18:2275–2287.
44. Gasparin G., Miyata M., Coutinho L.L., Martinez M.L., Teodoro R.L., Furlong J., Machado M.A., Silva M.V.G.B., Sonstegard T., Regitano L.C.A. Mapping of quantitative trait loci controlling tick [*Rhipicephalus* (*Boophilus*) *microplus*] resistance on bovine chromosomes 5, 7 and 14. *Anim. Genet*, 2007;38:453–459.
45. González L.J., Cremata J.A., Guanche Y., Ramos Y., Triguero A., Cabrera G. The cattle tick antigen, Bm95, expressed in *Pichia pastoris* contains short chains of N- and O-glycans. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2004;432(2):205-211.
46. Grisi L., Leite R.C., Martins J.R.D.S., Barros A.T.M.D., Andreotti R., Cançado P.H. D., Villela H.S. Reassessment of the potential economic impact of cattle parasites in Brazil. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*; 2014;23(2):150-156.
47. Guerrero F.D., Lovis L., Martins J.R. Acaricide resistance mechanisms in *Rhipicephalus* (*Boophilus*) *microplus*. *Rev. Bras. Parasitol. Vet*, 2012;21: 1–6.
48. Kaaya G.P., Hassan S. Entomogenous fungi as promising biopesticides for tick control. *Experimental & applied acarology*, 2000;24(12):913-926.
49. Kunz S.E., Kemp D.H. Insecticides and acaricides: resistance and environmental impact. *Revue Scientifique et Technique-Office International des Epizooties*, 1994;13(4):1249-1286.
50. Herd R.P., Willardson K.L., Gabel A.A. Epidemiological approach to the control of horse strongyles. *Equine veterinary journal*, 1985;17(3):202-207.
51. Hernández A. I., García Z., Vázquez C.G., Tapia G. Desarrollo de un programa en hoja de cálculo para obtener el umbral económico de acaricidas como apoyo en el control de la garrapata *Rhipicephalus microplus*. *Revista mexicana de ciencias pecuarias*, 2018;9(1):147-161.
52. Holdsworth P.A., Kemp D., Green P., Peter R. J., De Bruin C., Jonsson N. N., Vercruyse J. World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (WAAVP) guidelines for evaluating the efficacy of acaricides against ticks (*Ixodidae*) on ruminants. *Vet parasitol*, 2006;136(1):29-43.
53. Hong N. H., Xuan T. D., Eiji T., Khanh T. D. Paddy weed control by higher plants from Southeast Asia. *Crop Protection*, 2004;23(3):255-261.
54. Hope M., Jiang X., Gough J., Cadogan L., Josh P., Jonsson, N., Willadsen P. Experimental vaccination of sheep and cattle against tick infestation using recombinant 5'-nucleotidase. *Parasite immunology*, 2010;32(2):135-142.

55. Hussain M.I., El-Sheikh M.A., Reigosa M.J. Allelopathic Potential of Aqueous Extract from *Acacia melanoxylon* R. Br. on *Lactuca sativa*. *Plants*, 2020;9(9):1228.
56. Ibelli A.M.G., Ribeiro A.R.B., Giglioti R., Regitano L.C.A., Alencar M.M., Chagas A.C.S., Oliveira M.C.S. Resistance of cattle of various genetic groups to the tick *Rhipicephalus microplus* and the relationship with coat traits. *Vet Parasitol*, 2012;186(3-4):425-430.
57. Jaramillo D. Fuentes de disrupción xenoendocrina en los sistemas de producción bovinos del trópico. *Rev Acad Col Cien Vet*, 2013;3(3):19-32.
58. Jaramillo D., González A., Pedraza N., Sierra J., García G., Jara J. Evaluación del efecto acaricida de *Momordica charantia*, *Megaskepasma erythrochlamys* y *Gliricidia sepium* sobre *Rhipicephalus microplus*. *Revista MVZ Córdoba*, 2020;25(1):e1951.
59. Jonsson N.N., Matschoss A.L. Attitudes and practices of Queensland dairy farmers to the control of cattle tick, *Boophilus microplus*. *Aust. Vet. J*; 1998;76:746–751.
60. Jonsson N.N., Matschoss A.L., Pepper P., Green P.E., Albrecht M.S., Hungerford J., Ansell J. Evaluation of TickGARDPLUS, a novel vaccine against *Boophilus microplus*, in lactating Holstein–Friesian cows. *Vet parasitol*, 2000;88(3-4):275-285.
61. Jonsson N.N., Bock R.E., Jorgensen W.K. Productivity and health effects of anaplasmosis and babesiosis on *Bos indicus* cattle and their crosses, and the effects of differing intensity of tick control in Australia. *Vet parasitol*; 2008;155(1-2):1-9.
62. Kemp D.H., Pearson R.D., Gough J.M., Willadsen, P. Vaccination against *Boophilus microplus*: localisation of antigens on tick gut cells and their interaction with the host immune system. *Exp. Appl. Acarol*, 1989;7:43–58.
63. Klafke G.M., Sabatini G.A., Thais A., Martins J.R., Kemp D.H., Miller R.J., Schumaker T.T. Larval immersion tests with ivermectin in populations of the cattle tick *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (Acari: Ixodidae) from State of Sao Paulo, Brazil. *Vet parasitol*, 2006;142(3-4):386-390.
64. Kumar S., Paul S., Sharma A.K., Kumar R., Tewari S.S., Chaudhuri P., Ghosh S. Diazinon resistant status in *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* collected from different agro-climatic regions of India. *Vet Parasitol*, 2011;181(2-4):274-281.
65. Lambert C., Chongkasikit N., Jittapalapong S., Gauly M. Immune response of *Bos indicus* cattle against the anti-tick antigen Bm91 derived from local *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* ticks and its effect on tick reproduction under natural infestation. *Journal of parasitology research*; 2012:1-9.
66. Latif A.A., Pegram R.G. Naturally acquired host-resistance in tick control in Africa. *Insect Sci & Appl*, 1992;13:505–513.
67. Lawan A., Jesse F.A., Idris U.H., Odhah M.N., Arsalan M., Muhammad, N.A. Mucosal and systemic responses of immunogenic vaccines candidates against enteric *Escherichia coli* infections in ruminants: a review. *Microb. Pathog*, 2018;117:175–183.
68. Lew-Tabor, A.E., Rodriguez V.M. A review of reverse vaccinology approaches for the development of vaccines against ticks and tick-borne diseases. *Ticks and Tick-Borne Diseases*, 2016;7(4):573-585.
69. Li A. Y., Chen A. C., Miller R. J., Davey R. B., George J.E. Acaricide resistance and synergism between permethrin and amitraz against susceptible and resistant strains of *Boophilus microplus* (Acari: Ixodidae). *Pest Management Science: formerly Pesticide Science*, 2007;63(9):882-889.
70. Low V.L., Tay S.T., Kho K.L., Koh F.X., Tan T.K., Lim Y. AL et al. Molecular characterisation of the tick *Rhipicephalus microplus* in Malaysia: New insights

- into the cryptic diversity and distinct genetic assemblages throughout the world. *Parasites & Vectors*, 2015;8(1):341.
71. Maciel W., Lopes W.D.Z., Cruz B., Teixeira W., Felippelli G., Sakamoto C.A., da Costa A.J. Effects of *Haematobia irritans* infestation on weight gain of Nelore calves assessed with different antiparasitic treatment schemes. *Preventive Veterinary Medicine*, 2015;118(1):182-186.
  72. Mahony T.J., Kobaisi M.L., Mainwaring D.E. Testing and verification of a single-dose cattle tick vaccine. Meat & Livestock Australia Limited ABN 39 081 678 364 (MLA). 2019. Disponible en: [https://www.mla.com.au/contentassets/5b60b91e17204ec0a3b26a2955221230/b.ahe.0316\\_final\\_report.pdf](https://www.mla.com.au/contentassets/5b60b91e17204ec0a3b26a2955221230/b.ahe.0316_final_report.pdf)
  73. Minjauw B., De Castro J.J. Host resistance to ticks and tick-borne diseases: its role in integrated control, 1999;7:153-169.
  74. Molento M.B., Fortes F.S., Buzatti A., Kloster F.S., Sprenger L.K., Coimbra E., et al. Partial selective treatment of *Rhipicephalus microplus* and breed resistance variation in beef cows in Rio Grande do Sul, Brazil. *Vet Parasitol*, 2013;192(1):234-239.
  75. Navas A., Ibrahim M., Alvarez V., Casanoves F., Delgado J. M. Influencia de la cobertura arbórea de sistemas silvopastoriles en la distribución de garrapatas en fincas ganaderas en el bosque seco tropical. *Revista Colombiana de Ciencia Animal*, 2008;1(1):38-40.
  76. Norton G.A., Sutherst R.W., Maywald G.F. A framework for integrating control methods against the cattle tick, *Boophilus microplus* in Australia. *J. Appl. Ecol*, 1983;20:489-505.
  77. Nuñez J.L., Muñoz Cobeñas M., Moltedo H. *Boophilus microplus*: la garrapata común del ganado vacuno. Hemisferio Sur, Buenos Aires, Argentina, 1982:184pp.
  78. Osorio L.A.R., Salas R.Z., Reyes J., Mejía J., Baena A. Estabilidad enzoótica de babesiosis bovina en la región de Puerto Berrío, Colombia. *Revista Científica*, 2010;20(5):485-492.
  79. Paulick M.G., Bertozzi C.R. The glycosylphosphatidylinositol anchor: A complex membrane-anchoring structure for proteins. *Biochemistry*, 2008;47(27):6991-7000.
  80. Peconick A.P., Sossai S., Girao F.A., Rodrigues M.Q., Souza ESCH, Guzman Q.F., Patarroyo V.A., Vargas M.I., Patarroyo J.H. Synthetic vaccine (SBm7462) against the cattle tick *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*: preservation of immunogenic determinants in different strains from South America. *Exp Parasitol*, 2008;119(1):37-43.
  81. Pérez A.A., Mahan S., Messenger, M., Ellis D., Varner K., Schwartz A., Miller R. J. Public-private partnership enabled use of anti-tick vaccine for integrated cattle fever tick eradication in the USA. In *Pests and vector-borne diseases in the livestock industry*, 2018. (pp. 783-784). Wageningen Academic Publishers.
  82. Perez L.C., Rodriguez R.I., Ramirez G.T., Miller R.J. First report of the cattle tick *Rhipicephalus microplus* resistant to ivermectin in Mexico. *Vet Parasitol*, 2010;168(1-2):165-169.
  83. Perry B.D., Musisi F.L., Pegram R.G., Schels H.F. Assessment of enzootic stability to tick-borne diseases in Zambia. *Wild Anim Rev*, (FAO); 1985;56:24-32.
  84. Rashid M., Rashid M.I., Akbar H., Ahmad L., Hassan M.A., Ashraf K., et al. A systematic review on modelling approaches for economic losses studies caused by parasites and their associated diseases in cattle. *Parasitology*, 2018;2:1-13.
  85. Rajput Z.I., Hu S.H., Chen W.J., Arijó A.G., Xiao C.W. Importance of ticks and their chemical and immunological control in livestock. *Journal of Zhejiang University Science B*, 2006;7(11):912-921.

86. Reck J., Klafke G.M., Webster A., Dall'Agnol B., Scheffer R., Souza U.A., Corassini V.B., Vargas R., Santos J.S., Martins J.R. First report of fluzuron resistance in *Rhipicephalus microplus*: a field tick population resistant to six classes of acaricides. *Vet. Parasitol*, 2014;201:128–136.
87. Regassa A., Penzhorn, B.L., Bryson, N.R. Attainment of endemic stability to *Babesia bigemina* in cattle on a South African ranch where non-intensive tick control was applied. *Vet parasitol*, 2003;116(4):267-274.
88. Reynolds S.G. Pasture – cattle – coconut systems. Bangkok, Thailand. FAO, Regional Office for Asia and the Pacific. 1995.
89. Rodríguez M., Penichet M. L., Mouris A. E., Labarta V., Luaces L. L., Rubiera R., De la Fuente J. Control of *Boophilus microplus* populations in grazing cattle vaccinated with a recombinant Bm86 antigen preparation. *Vet Parasitol*, 1995;57(4):339-349.
90. Rodríguez M., Méndez L., Valdez M., Redondo M., Espinosa C.M., et al. Integrated control of *Boophilus microplus* ticks in Cuba based on vaccination with the anti-tick vaccine Gavac. *Experimental and Applied Acarology*, 2004;34,375-382.
91. Rodríguez R.I., Trees A.J., Rosado J.A., Villegas S.L., Hodgkinson, J.E. Evolution of acaricide resistance: phenotypic and genotypic changes in field populations of *Rhipicephalus* (*Boophilus*) *microplus* in response to pyrethroid selection pressure. *Int J for Parasitol*, 2011;41(8):895-903.
92. Rodríguez R.I., Grisi L., Pérez de León A.A., Silva H., Torres J.F.J., Fragoso H., Romero D., Rosario R., Saldierna F., García D. Potential economic impact assessment for cattle parasites in Mexico review. *Rev Mex Cienc Pec*, 2017;8(1):61-74.
93. Rodríguez R. I., Jonsson N. N., Bhushan C. Strategies for the control of *Rhipicephalus microplus* ticks in a world of conventional acaricide and macrocyclic lactone resistance. *Parasitol research*, 2018;117(1):3-29.
94. Saéñz I.J. Efecto de estrategias de mejoramiento de praderas sobre la resistencia y resiliencia funcional del sistema poroso de un Andisol bajo pastoreo ovino (Doctoral dissertation, Tesis Magíster Ciencias del suelo. Universidad Austral de Chile), 2013.
95. Salazar R.S., Barahona R., Chará J.D., Sánchez M.S. Productivity and tick load in *bos indicus* x *b. taurus* cattle in a tropical dry forest silvopastoral system. *Tropical and Subtropical Agroecosystems*, 2015;18:103-112.
96. Salazar B.R., Barahona R., Sánchez P.M.S. Tick loads in *Bos taurus* cattle grazing in two contrasting production systems. *Revista MVZ Córdoba*, 2016;21(2):5404-5415.
97. Schettlers T., Bishop R., Crampton M., Kopáček P., Lew A., Maritz C., ... de la Fuente J. Cattle tick vaccine researchers join forces in CATVAC. *Parasites & Vectors*, 2016;9:105.
98. Sette A., Rappuoli R. Reverse vaccinology: developing vaccines in the era of genomics. *Immunity*, 2010;33(4):530-541.
99. Sonenshine D. E., Roe R. M. (Eds.). *Biology of ticks volume 2*. Oxford University Press. 2013.
100. Sossai S., Peconick A. P., Sales-Junior P. A., Marcelino F. C., Vargas M. I., Neves E. S., Patarroyo J. H. Polymorphism of the bm86 gene in South American strains of the cattle tick *Boophilus microplus*. *Experimental & applied acarology*, 2005;37(3-4):199-214.
101. Sutherst R.W., Norton G.A., Barlow N.D., Conway G.R., Birley M., Comins N.H., An analysis of management strategies for cattle tick (*Boophilus microplus*) control in Australia. *J. Appl. Ecol.* 1979;16:359–382.
102. Sutherst R.W., Bourne A.S. The effect of desiccation and low temperature on the viability of eggs and emerging larvae of the tick, *Rhipicephalus* (*Boophilus*) *microplus* (Canestrini) (Ixodidae). *Int J Parasitol*, 2006;36:193-200.

103. Tabor A.E., Ali A., Rehman G., Rocha G., Zangirolamo A.F., Malardo T, Cattle tick *Rhipicephalus microplus*-host interface: A review of resistant and susceptible host responses. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2017;7:506.
104. Tabor A. E. The Enigma of Identifying New Cattle Tick Vaccine Antigens. In *Ticks and Tick-Borne Pathogens*. IntechOpen. 2018. Disponible en: <https://www.intechopen.com/books/ticks-and-tick-borne-pathogens/the-enigma-of-identifying-new-cattle-tick-vaccine-antigens>
105. Tatchell R.J. Ecology in relation to integrated tick management. *International Journal of Tropical Insect Science*, 1992;13(4):551-561.
106. Topley W.W.C., Wilson G.S. The spread of bacterial infection. The problem of herd immunity. *J Hyg*; 1923;21:243-9.
107. Thrusfield M. Christley R. *Veterinary epidemiology*. 4th Edition, John Wiley & Sons. *Oxford, U.K.*, 2018:2-6 pp.
108. Valle M. R., Méndez L., Valdez M., Redondo M., Espinosa C. M., Vargas M., Piñeiro M. J. Integrated control of *Boophilus microplus* ticks in Cuba based on vaccination with the anti-tick vaccine Gavac TM. *Experimental & applied acarology*, 2004;34(3-4):375-382.
109. Verdú J. R., Cortez V., Ortiz A. J., Lumaret J. P., Lobo J. M., Sánchez-Piñero F. Biomagnification and body distribution of ivermectin in dung beetles. *Scientific Reports*, 2020;10(1):1-8.
110. Wharton R.H. Tick-borne livestock diseases and their vectors. Acaricide resistance and alternative methods of tick control. *Wild Anim Rev*, (FAO); 1983;36:34-41.
111. Wharton T.H., Utech K.B.W., Turner H.G. Resistance to the cattle tick, *Boophilus microplus* in a herd of Australian Illawarra Shorthorn Cattle: its assessment and heritability. *Aust. J. Agric. Res*, 1970;21:163-181.
112. Willadsen P., Riding G.A., McKenna R.V., Kemp D.H., Tellam R.L., Nielsen J.N. Immunologic control of a parasitic arthropod. Identification of a protective antigen from *Boophilus microplus*. *Journal of Immunology*; 1989;143(4):1346-1351.
113. Willadsen P., Bird P., Cobon G. S., Hungerford J. Commercialisation of a recombinant vaccine against *Boophilus microplus*. *Vet Parasitol*, 1995;110(S1):43-50.
114. Willadsen P. Tick control: thoughts on a research agenda. *Vet parasitol*; 2006;138(1-2):161-168.
115. Zapa D.M.B., Couto L. F. M., Heller L. M., de Assis Cavalcante A. S., Nicaretta J. E., Cruvinel L. B., Lopes W. D. Z. Do rainfall and tick burden affect the efficacy of pour-on formulations against *Rhipicephalus* (*Boophilus*) *microplus*?. *Preventive Veterinary Medicine*, 2020;177:104950.