

REPORTE FINAL DE ESTUDIO (RF)

1. Título

Evaluación de la efectividad de un antiparasitario oral en base a doramectina (doraQuest I.a. ®) para el control de nematodos gastrointestinales en equinos.

2. Número de Ensayo

NN-07

3. Tipo de Estudio

Trabajo de Investigación

4. Objetivo General

Evaluar la efectividad de la nueva formulación en base a doramectina (doraQuest I.a. ®) para el control de parásitos gastrointestinales en equinos naturalmente infectados, así como determinar el tiempo de residualidad del producto.

5. Investigador Principal

MV. Eva Casas Astos, Laboratorio de Parasitología de la FMV-UNMSM.

6. Sponsor

Agrovet Market S.A.

Dirección: Av. Canadá 3792-3798 San Luis, Lima 30, Perú.

Teléfono: (51) (1) 435 2323

6.1. Equipo de Trabajo

José Tang Ploog – Médico Veterinario, Sub Gerente de Investigación y Desarrollo de Agrovet Market S.A.

7. Lugar de Estudio

El estudio se llevó a cabo en la Escuela de equitación del Ejército, ubicada en el distrito de La Molina, Lima-Perú, ubicado a aproximadamente 500 msnm, con clima templado.

8. Antecedentes y Justificación

Las enfermedades parasitarias gastrointestinales que afectan a la especie equina (*Equus caballus*) son de gran importancia sanitaria, debido principalmente a que estos animales son muy susceptibles a las reinfecciones, además de la severidad del cuadro clínico que puede conllevar a la muerte del animal.

Entre los parásitos de importancia clínica que afectan la especie equina, se encuentran los siguientes: trematodos (*Fasciola hepatica*), cestodos (*Anoplocephala sp.* y *Paranoplocephala sp.*), nematodos (*Strongylus sp.*, *Triodontophorus sp.*, *Trichostrongylus axei*, *Dyctiocaulus arnfieldi*, *Oesophagostomum sp.*, *Cyathostomum sp.*, *Strongyloides westeri*, *Parascaris equorum*, *Oxyuris equi*, *Drachia megastoma*, *Habronema muscae*), parásitos causantes de miasis (*Gasterophilus sp.*, *Callitroga sp.*), ácaros (*Sarcoptes equi*, *Psoroptes equi equi*, *Chorioptes bovi equi* y *Demodex equi*, *Trombicula*

autommalis), garrapatas (*Boophilus microplus*, *Otobius sp.*), piojos (*Haematopinus asini*) y pulgas (*Echidnophaga gallinacea*, *Pulex irritans* y *Tunga penetrans*) (Rojas, MC, 1994; Zaldívar, RS, 1991). Cabe recalcar, que la prevalencia de las diversas formas parasitarias depende principalmente de las condiciones de crianza y la edad de los animales.

Los nematodos pertenecientes a la familia Strongylidae son de gran importancia en las regiones de cría equina (Cordero del Campillo, 1999). El grupo de los strongylus grandes consta de tres especies: *Strongylus vulgaris*, *Strongylus edentatus* y *Strongylus equinus*. Las dos primeras especies son prevalentes en los équidos de todo el mundo, la tercera es menos frecuente y su incidencia resulta esporádica (Powell y Jackson, 1994). Estas especies habitan el intestino grueso y producen importantes daños, que varían de acuerdo con la migración que realizan durante su fase larvaria, así como por el proceso de alimentación de la fase adulta (sangre, mucosa o contenido intestinal). Las formas infectivas son las larvas del tercer estadio que se encuentran en las pasturas de las cuales se alimentan los caballos (Powell y Jackson, 1994).

La larva de *S. vulgaris*, posee un alto grado de patogenicidad ya que traumatiza la pared intestinal y produce arteritis parasitaria debido a la migración de las larvas a través de las arterias ocasionando coágulos, trombos y aneurismas. Las arterias más afectadas son las mesentéricas, iliacas y en algunos casos las espermáticas. En los casos clínicos leves, se observa cansancio, disminución del rendimiento y cólicos más o menos intensos. En los casos graves puede ocurrir la rotura de los vasos, hemorragia interna y muerte súbita (Quiroz, 1989).

Otros parásitos, como el *Parascaris equorum* y *Gasterophilus sp.* ocasionan laceraciones y úlceras, pudiendo causar peritonitis y la muerte del animal. En su mayoría, los casos de parasitosis ocasionan depresión del animal y pérdida de peso, debido principalmente a la pérdida del apetito y por la acción traumática de los parásitos (Alva y Castro, 1998; Sánchez-Silva *et al.*, 2003).

El desarrollo de drogas para el control de los parásitos internos se inició en 1940 con los compuestos a base de Fenotiazina y bisulfuro de carbono (Powell y Jackson, 1994), seguidos por los benzimidazoles que llegan a alcanzar una eficacia alrededor del 90% frente a grandes y pequeños estroñgilos adultos (Cordero del Campillo, 1999). Sin embargo, su actividad está limitada a los estadios adultos, como es el caso del Mebendazol, Febendazol y Cambendazol (Soulsby, 1987). Más aún, se ha descrito el desarrollo de resistencia de los pequeños estroñgilos a los benzimidazoles en Estados Unidos (Drudge y Lyons, 1979) y Chile (Witzendorff *et al.*, 2003). De modo que, la industria farmacéutica ha seguido investigando y ha desarrollado nuevos productos, entre los que destacan los grupos de las avermectinas y milbemicinas.

Las avermectinas y sus análogos estructurales, como las milbemicinas son familias de lactonas macrocíclicas aisladas de cepas de Actinomices del género *Streptomyces* (Campbell y Benz, 1984). La ivermectina, ha demostrado un alto grado de eficacia sobre estadios adultos y larvarios de grandes y pequeños estroñgilos del equino (Klei *et al.*, 1993). Además de ser altamente eficaz sobre *Parascaris equorum* (Di Pietro *et al.*, 1988), *Trichostrongylus axei*, *Oxyuris equi*,

Strongyloides westeri, *Dictyocaulus arnfieldi*, así como sobre larvas de *Gasterophilus spp.* (Lyons *et al.*, 1993). Su mecanismo de acción es sobre el sistema nervioso central de los nemátodos maduros, inmaduros e hipobióticos, liberando excesivamente el ácido gamma amino butírico que produce parálisis flácida de su musculatura y finalmente su muerte (Sumano y Ocampo, 1997).

La droga doraQuest I.a. ®, es una formulación de administración oral en base a doramectina al 1.75% (p/p), lo que permite una acción directa por tiempo prolongado y, por su facilidad de aplicación, permite un ahorro económico para el ganadero, además que disminuye el estrés en el animal por el fácil manejo.

9. Fecha de Estudio y duración

El estudio se realizó entre los meses de enero a marzo del 2007, con una duración total de 3 meses.

10. Materiales y Métodos

10.1. Diseño experimental

Se formaron dos grupos experimentales, el Grupo control (GC) con 10 equinos, y el Grupo tratado (GT) con 10 equinos, los cuales recibieron tratamiento con doramectina 1.75% p/p (doraQuest I.a. ®). La asignación de los animales a los grupos de trabajo se realizó considerando la carga parasitaria. Los animales fueron listados en orden decreciente de acuerdo al recuento de huevos por gramo de heces, para posteriormente ser distribuidos equitativamente en a cada uno de los dos grupos experimentales.

Se recolectaron e identificaron muestras fecales de los animales seleccionados a los 0, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 63 y 70 días posteriores al tratamiento. Las muestras fueron acondicionadas de forma individual en una caja térmica, y transportadas de inmediato al laboratorio de Parasitología de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

10.2. Tamaño de muestra

Se seleccionaron 20 equinos.

10.3. Selección de animales e identificación

Los animales fueron seleccionados, entre machos y hembras, con una edad promedio de 5 años (3- 9 años) y un peso promedio de 350 Kg., naturalmente infectados con parásitos gastrointestinales. Como criterio de inclusión se consideró animales con carga parasitaria superior a los 200 huevos por gramo de heces (hpg), destacando los huevos "tipo strongylus".

10.4. Manejo de los animales experimentales

Los animales experimentales se mantuvieron juntos durante todo el periodo experimental. La dieta de los mismos fue a base de pasturas cultivadas y agua ad libitum.

10.5. Disposición final de animales

Luego del experimento, los animales siguieron con su estilo de vida normal.

10.6. Tratamiento

El producto veterinario en investigación fue un endectocida oral comercial a base de doramectina 1.75% p/p (doraQuest I.a. ®). Se administró a una dosis de 200 ug/kg de peso vivo vía oral, una sola aplicación (Figura 1 y Figura 2).

10.7. Procedimientos de estudio

Para la determinación de la carga parasitaria se realizaron los exámenes coproparasitológicos cualitativos y cuantitativos, mediante los métodos de flotación y Mc Master, respectivamente.

Para determinar la efectividad se usó la fórmula descrita por Powers et al (1982):

$$Eficacia \% = \frac{X_{GC} - X_{GT}}{X_{GC}} \times 100$$

Donde:

X_{GC}= Promedio aritmético del número de hpg del grupo control

X_{GT}= Promedio aritmético del número de hpg del grupo tratado

La eficacia fue evaluada de acuerdo al siguiente criterio descrito por MERCOSUR (1998):

- Altamente efectivo > 98%
- Efectivo 90-98%
- Ayuda en el control 80-89%.
- Insuficientemente activo < 80%

Los resultados fueron expresados en porcentajes de efectividad para la droga bajo evaluación.

10.8. Métodos estadísticos

Se utilizó la estadística descriptiva para la presentación de los resultados.

11. Resultados

Como se observa en el Cuadro 1, la administración de doraQuest I.a. ® vía oral a una dosis de 200 ug/kg mostró tener una alta efectividad contra nematodos del género strongylus en equinos hasta el día 63, manteniendo su capacidad efectiva hasta el día 70 post tratamiento. La efectividad hallada es superior a la de otros estudios realizados empleando sólo fenbendazole en equinos, donde se reportaron eficacias que variaron desde el 84.4 al 99.4% en la reducción de huevos tipo Strongylus, entre los 10 y 14 días post dosificación (Varady *et al.*, 2004).

Cuadro1. Promedio aritmético de huevos tipo Strongylus por gramo de heces (hpg) y porcentaje de efectividad de doraQuest I.a. ® en equinos tratados en Lima - Perú, 2007.

Grupos Experimentales	Días Post- tratamiento									
	0	7	14	21	28	35	42	49	63	70
GT	550	550	620	650	560	685	600	650	700	850
GC	595	0	0	0	0	0	0	0	0	50
Efectividad %	--	100	100	100	100	100	100	100	100	91.6

Asimismo, en otro estudio se determinó una eficacia del 100% de una ivermectina vía intramuscular para el control de nematodos gastrointestinales en burros, desde el día 7 al 28 post tratamiento (Seri et al., 2005), demostrando una menor eficacia que la obtenida en nuestro estudio. Es posible que la vía de administración haya influenciado en la absorción del fármaco, repercutiendo en su efectividad. Sin embargo, cabe recalcar que las doramectinas, por una cualidad inherente a su farmacocinética, mantienen actividad por un tiempo más prolongado por una mayor retención en los tejidos en comparación a las ivermectinas (Toutain et al., 1997). Por otro lado, la formulación dada a este nuevo producto, le proporciona una acción prolongada en comparación a otros productos comerciales.

En otro estudio realizado por Rubilar et al. (2001), se encontró similar eficacia antihelmíntica al lograr una reducción del nivel de parasitismo en el grupo tratado con una doramectina de uso bovino mezclado con caolín y miel de abeja, hasta por 60 días pos-tratamiento.

12. Conclusiones

El fármaco empleado (doraQuest I.a. ®) a una dosis de 200 µg de doramectina/kg PV, fue altamente efectivo contra nematodos gastrointestinales en equinos, durante 63 días post tratamiento, manteniendo su efectividad hasta el día 70 post tratamiento. No se observaron manifestaciones o reacciones adversas en los animales tratados a la dosis indicada.

13. Autores del RF

Eva Casas A. Médico Veterinario del Laboratorio de Parasitología de la FMV-UNMSM



Amanda Chávez V. Médico Veterinario del Laboratorio de Parasitología de la FMV-UNMSM



José Tang Ploog, Médico Veterinario Sub-Gerente de Investigación y Desarrollo de Agrovvet Market S.A.



agrovvetmarket S.A.
animalhealth

M.V. JOSÉ FERNANDO TANG PLOOG
GERENTE TÉCNICO

14. Referencias Bibliográficas

- Alva, J.;** J. Castro. 1998. Contribución al estudio de la habronemosis gástrica. *Rev. Per. biol.* 5: 105-112.
- Campbell, W.C.;** G.W. Benz. 1984. Ivermectin: A review of efficacy and safety. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 7: 1-16.
- Cordero del Campillo, M.;** V.M. Carvalho; B.P. Diez; R.S. Hernández; F.A. Martínez; L.I. Navarrete; R.H. Quiroz; V.F. Rojo; A.M. Sánchez. 1999. *Parasitología Veterinaria*. Editorial Mc Graw Hill-Interamericana.
- Di Pietro, J.A.;** E.T. Lock; K.S. Todd; R.K. Sanecki. 1988. Evaluation of ivermectin for larvicidal effect in experimentally induced *Parascaris equorum* infections. *Am.J.Vet.Res.* 49:1983-1985.
- Klei, T.R.;** M.R. Chapman; D.D. French; H.W. Taylor. 1993. Evaluation of ivermectin at an elevated dose against encysted equine cyathostome larvae. *Vet. Parasitol.* 47:99-106.
- Lyons, E.T.;** S.C. Tolliver; H.J. Drudge; D.E. Granstrom; S.S. Collins. 1993. Natural infections of *Strongyloides westeri*: prevalence in horse foals on several farms in central Kentucky in 1992. *Vet. Parasitol.* 50:101-107.
- MERCOSUR,** 1998. Documento armonizado de aprobación de productos veterinarios, (Archivo SENASA, Buenos Aires).
- Powers, K.G.;** L.B. Wood; J. Eckert; T. Gibson; H.J. Smith. 1982. World Associations for advancement of veterinary parasitology (W.A.A.V.P) Guidelines for evaluating the efficacy of antihelmintics in animals. *Vet. Parasitol.* 10: 265-284.
- Rubilar L.;** S. Donoso; L. Díaz; C. Godoy; L. Murgia; R. Pérez. 2001. Eficacia Antihelmíntica de tres endectocidas administrados por vía oral en caballos. *Archivos de Medicina Veterinaria*, 33 (1) Valdivia, Chile.
- Sánchez-Silva, S.;** A. Chávez; E. Casas; M. Copaira. 2003. Prevalencia de la Habronemosis Gástrica en Caballos Peruanos de Paso, Zona Sur de Lima. *Revista de Investigaciones Veterinarias. Perú.* 14 (1): 38-42.
- Seri, H.L.;** A.D. Abakar; A.A. Ismail; T.A. Tigani. 2005. Efficacy of ivermectin in an injectable formulation against gastrointestinal nematodes of donkeys (*Equus asinus*). *Vet. Arhiv.* 75: 369-374.
- Sumano L.H.;** C.L. Ocampo. 1997. *Farmacología Veterinaria*. Editorial McGraw-Hill Interamericana. 2ª edición. México, D. F.
- Toutain P.L.;** Upson D.W.; Terhune T.N.; McKenzie M.E. 1997. Comparative pharmacokinetics of doramectin and ivermectin in cattle. *Veterinary Parasitology* 72: 3-8.
- Varady, M.;** A. Konigova; J. Corba. 2004. A field study to evaluate the efficacy of fenbendazole on 9 stud farms. *Vet. Med.- Czech.* 49:42-46.
- Wang, C.C.** 2001. *Basic Principles of Antiparasitic Chemotherapy*. In: Katzung B; Basic & Clinic Pharmacology, p. 869 - 881. 8th edition. Appleton & Lange. USA.
- Witzendorff C.;** T.M. Quintana; G. Sievers; T. Schnieder; G. Samson. 2003. Estudio sobre resistencia frente a los benzimidazoles de pequeños estróngilos (*Cyathostominae*) del equino en el sur de Chile *Arch. Med. Vet.*, N° 2.
- Záldivar, S. R.** 1991. *Zooparásitos de interés veterinario en el Perú*. Editorial Mijosa, Lima-Perú, 1991. Primera edición.

15. Anexos

Figura 1. Nueva formulación doraQuest I.a. ® en base de doramectina 1.75% (p/p)



Figura 2. Tratamiento con doraQuest I.a. ® en equinos de la Escuela de Equitación del Ejército de La Molina Lima-Perú

