

REPORTE FINAL DE ESTUDIO (RF)

1. Título

Evaluación de la efectividad y residualidad de una doramectina comercial (Doramec® L.A.1%) en el control de parásitos gastrointestinales en alpacas naturalmente infectadas en la Sierra Central del Perú.

2. Número de Ensayo

NN-2005

3. Tipo de Estudio

Trabajo de Investigación

4. Objetivo General

Evaluar la efectividad de una nueva formulación de una doramectina 1% (Doramec I.a. ®), para el control de parásitos gastrointestinales en alpacas naturalmente infectadas, en la Sierra Central del Perú

5. Investigador(es)

5.1. Investigador Principal

Eva Casas A, Laboratorio de Microbiología y Parasitología, Sección Parasitología, Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

5.2. Investigador(es) Colaborador(es)

Amanda Chávez V, Laboratorio de Microbiología y Parasitología, Sección Parasitología, Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

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

Jose Tang Ploog – Sub Gerente de Investigación y Desarrollo.

7. Lugar de Estudio

La evaluación se realizó en el Instituto Veterinario de Investigaciones Tropicales y de Altura (IVITA) en la sede Huancayo, ubicado en el Valle del Mantaro (Junín-Perú) a una altura de 3,200 m.s.n.m.

8. Antecedentes y Justificación

La neumogastroenteritis verminosa constituye la enfermedad parasitaria de mayor importancia en alpacas. Representa el 46% de las pérdidas ocasionadas por enfermedades parasitarias en dicha especie (aproximadamente US\$ 700,000.00/año), principalmente por pérdidas productivas (Rojas, 1990). Su prevalencia en alpacas es alta, encontrándose reportes del 70% al 100%. Sin

embargo, cabe considerar que estos datos pueden estar subestimados debido a que la mayor parte de los estudios se han realizado en explotaciones medianas o grandes, y muy pocos en pequeñas explotaciones y comunidades campesinas, donde la crianza es generalmente mixta, con manejo deficiente, y donde además se concentra el 87% de la población de alpacas y llamas del Perú (Leguía y Casas, 1999).

Este complejo parasitario es producido por infecciones mixtas de nematodos, que afectan todo el tracto neumo-gastroentérico de los camélidos sudamericanos (CSA) desde el nacimiento. Además de especies parasitarias de ruminantes como: *Ostertagia* (Teladorsagia), *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Cooperia*, *Nematodirus*, *Bunostomum*, *Chabertia*, *Oesophagostomum*, *Trichuris*, *Skrajabinema* y *Capillaria*; existen especies específicas de los CSA, tales como: *Graphinema aucheniae*, *Mazamastrongylus peruvianus*, *Camelostongylus mentulatus*, *Nematodirus lamae* y *Lamanema chavezii* (Leguía y Casas, 1999).

Estos nematodos ocasionan diversas alteraciones fisiopatológicas producidas durante su penetración, migración y por sus hábitos alimenticios. Así, se evidencian anemia e hipoproteinemia por la pérdida de sangre, disminución del apetito debido al dolor causado por la acción traumática de los parásitos, mayor actividad metabólica para compensar la pérdida de sangre y proteínas; y modificaciones de la composición corporal y metabolismo energético (Rojas, 1990).

Entre los factores que favorecen al desarrollo de esta parasitosis tenemos la edad (alpacas menores de 2 años) y las condiciones de estrés, tales como la lactación, empadre y mala nutrición; los cuales disminuyen la resistencia del animal y permiten el desarrollo de larvas hipobióticas, incrementando así la carga parasitaria (Leguía y Casas, 1999; Rojas, 1990).

Con el fin de controlar este complejo parasitario, en 1961, se descubre el tiabendazol como sustancia antihelmíntica nematocida con alto margen de seguridad. Posteriormente, se desarrollaron diversas drogas, entre ellas las avermectinas y milbemicinas. Estas, son familias de lactonas macrocíclicas aisladas de cepas de *Actynomices* del género *Streptomyces*. La familia de las avermectinas, que incluye la ivermectina, abamectina y doramectina, tiene acción sobre el sistema nervioso del parásito, y se caracteriza por una elevada y sostenida eficacia sobre parásitos internos y externos, la que se basa en las características de alta lipofiliidad, que permite una amplia distribución tisular y una prolongada permanencia en la circulación sistémica, producto de su lenta liberación desde el tejido graso que actúa como depósito (Lanusse, 1994).

La doramectina, por su parte, posee una gran efectividad en el control de nematodos gastrointestinales y de algunos ectoparásitos que afectan el ganado; además de poseer un mayor efecto residual y un mayor margen de seguridad. La doramectina estimula la liberación masiva del Ácido Gamma Aminobutírico o GABA en las neuronas pre-sinápticas, lo cual conduce a un bloqueo total de los receptores específicos localizados en las terminaciones nerviosas, abriendo el canal del cloro e hiperpolarizando la neurona, lo que produce la interrupción de

los impulsos nerviosos del parásito y en consecuencia su muerte por parálisis flácida (Plumb, 2002).

En el Perú, la doramectina fue introducida en los años 80'; apareciendo en el mercado peruano con muy buenos resultados en el control del parasitismo gastrointestinal. La doramectina simple (1%), posee un efecto residual de 35 días, mientras que la doramectina 3.15%, posee un efecto residual de 49 y 60 días en el control de nematodos gastrointestinales y pulmonares, respectivamente. Asimismo, posee una efectividad del 100% en el control de nematodos gastrointestinales en ovinos (Tinar et al., 1997).

9. Fecha de Estudio y duración

El estudio se realizó entre los meses de julio a septiembre del 2005, 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 alpacas, las cuales no recibieron ningún tipo de tratamiento y el Grupo tratado (GT) con 10 alpacas, las cuales recibieron tratamiento con Doramec I.a. ® (doramectina 1 % p/p) a una dosis de 200 ug/kg de peso vivo, vía subcutánea (SC).

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 en cada uno de los dos grupos experimentales.

10.2. Tamaño de muestra

Se trabajó con un total de 20 animales.

10.3. Selección de animales e identificación

Se seleccionó un total de 20 alpacas, con una edad promedio de 18 meses (6- 36 meses) y un peso promedio de 42 Kg., naturalmente infectados con parásitos gastrointestinales fueron incorporadas al estudio

10.4. Manejo de los animales experimentales

Los animales se les suministró un alimento formulado para sus necesidades y se les brindó agua ad libitum.

10.5. Disposición final de animales

Luego del experimento los animales siguieron con su ciclo productivo normal.

10.6. Tratamiento

El PVI se trata de una fórmula comercial de Doramectina (1 g) en 100 ml.

10.7. Procedimientos de estudio

Cuantificación de formas adultas de nematodos gastrointestinales

Con la finalidad de obtener el número de nemátodos gastrointestinales inicial y final y observar el momento de reinfección, se realizó la necropsia de los animales de ambos grupos experimentales en los días 0, 15, 30 y 45 posteriores al tratamiento. Para ello, los animales fueron sacrificados mediante el degüello, luego se realizó la apertura de la cavidad abdominal, extrayendo cuidadosamente el aparato digestivo. Las muestras obtenidas fueron el abomaso, intestino delgado, intestino grueso y ciego.

Las muestras fueron analizadas mediante el Método de Travassos. Este, fue realizado para la estimación de la infección parasitaria (cuantificación de formas adultas) de nematodos gastrointestinales (Rojas, 1990) presentes en el abomaso, intestino delgado y grueso. Para ello, se ligaron con lazos continuos los extremos del abomaso, intestino delgado e intestino grueso y se procedió a trabajar en forma independiente con cada uno de ellos. Una vez expuesta la superficie de la mucosa ya sea del abomaso, o del intestino delgado, se colocó en un recipiente el raspado de ella, además del contenido; procediéndose a homogenizar enérgicamente y establecer el volumen determinado, el mismo que debió ser precisado para efectuar el cálculo referencial. Del homogenizado se separó una cantidad de 250 ml., depositándolo en el frasco colador y realizando el lavado con agua corriente. Se vació el contenido lavado, se colectaron los parásitos e identificaron.

Para procesar el intestino grueso y ciego se realizó un doble tamizado del total de su contenido, aislando luego las especies de nematodos para determinar su morfología y posterior identificación.

Cuantificación de formas inmaduras de nematodos gastrointestinales

El método de incubación o Técnica de baño-María -o baño frío- (Ueno y Gonçalves, 1998) para el examen de la mucosa abomasal, fue realizado para evaluar la presencia de formas inmaduras de parásitos gastrointestinales. Para ello, se remojaron los tejidos abomasales, previo raspado de la superficie mucosa, por 12 horas en solución salina a 37°-40°C ó durante 24 horas y luego se tamizó, para posteriormente realizar el conteo de las larvas (L4).

Examen coproparasitológico

Durante el periodo del estudio se realizaron exámenes coproparasitológicos cualitativos y cuantitativos, mediante los métodos de Flotación y Mc Master, respectivamente, a los 0, 15, 30 y 45 días posteriores al tratamiento en los dos grupos experimentales.

10.8. Métodos estadísticos

El porcentaje de eficacia se determinó mediante la fórmula descrita por Powers et al. (1982):

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

Donde:

GC = Promedio aritmético del número de hpg del grupo control

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. Se utilizó la prueba de LSD (Least significant difference pairwise multiple comparison test) para determinar diferencias entre promedios. Para la determinación del nivel de significancia los resultados fueron analizados mediante ANDEVA.

11. Resultados

En relación al porcentaje de efectividad en el control de parásitos adultos hallados a la necropsia (Cuadro 1), el grupo tratado con doramectina 1%, mostró una eficacia del 100% desde los 15 a 30 días para todos los géneros de *Trichostrongylus* sp., *Cooperia* sp., *Capillaria* sp., *Nematodirus* sp. y *Trichuris* sp. A los 45 días post tratamiento, sólo se obtuvo una eficacia del 100% en los géneros *Trichostrongylus* sp. y *Capillaria* sp.; mientras que para las especies restantes se observó una eficacia que osciló entre el 62.5% y 86.8%. Se observaron diferencias estadísticas significativas ($p < 0.05$) entre los grupos control y tratado.

La baja efectividad en el género *Cooperia* sp. y *Nematodirus* sp. a los 45 días post tratamiento, posiblemente se haya debido a reinfecciones naturales, por la exposición del ganado en pasturas contaminadas permanentemente. Estos resultados son semejantes a los encontrados por Taylor et al., (2001), donde muestran un periodo de 24 días de eficacia de la doramectina en el control de estas especies.

Cuadro 1 Promedio de carga de nematodos observado a la necropsia de alpacas naturalmente parasitadas y porcentaje de efectividad con Doramec I.a.®, versus grupo control a los 15, 30 y 45 días post tratamiento. Julio-setiembre, Mantaro-Junín. 2005.

Tratamientos	N° de parásitos ¹ (% de efectividad ²)			
	Control	Doramec I.a.®		
		Post Tto (días)		
Especie de nematodos		15	30	45
<i>T. axei</i>	32	0 (100) ^a	0 (100) ^a	0 (100) ^a
<i>T. colubriformis</i>	0	0 (100) ^a	0 (100) ^a	0 (100) ^a
<i>Cooperia sp.</i>	736	0 (100) ^a	0 (100) ^a	120 (83.7) ^a
<i>C. oncophora</i>	272	0 (100) ^a	0 (100) ^a	36 (86.8) ^a
<i>C. mcmasteri</i>	64	0 (100) ^a	0 (100) ^a	24 (62.5)
<i>Capillaria sp.</i>	16	0 (100) ^a	0 (100) ^a	0 (100) ^a
<i>Trichostrongylus sp.</i>	32	0 (100) ^a	0 (100) ^a	0 (100) ^a
<i>Nematodirus sp.</i>	192	0 (100) ^a	0 (100) ^a	72 (62.5)
<i>N. fillicolis</i>	32	0 (100) ^a	0 (100) ^a	12 (62.5)
<i>N. spathiger</i>	96	0 (100) ^a	0 (100) ^a	12 (87.5) ^a

¹ = promedio por animal

² = Letras diferentes indican diferencias estadísticas (P <0.05)

En relación a la presencia de larvas inmaduras, estas estuvieron presentes a nivel del abomaso, en todos los animales necropsiados del grupo control no tratado durante el período de estudio; a diferencia del grupo tratado con doramectina 1%, donde se observó una efectividad del 100% hasta el día 30 post tratamiento (cuadro 2), resultados superiores a los encontrados por Leguía et al. (1994) donde observaron 96% de eficacia para formas inmaduras de *Lamanema chavezii* en hígado.

Cuadro 2 Promedio de larvas inmaduras en abomaso, observadas a la necropsia de alpacas naturalmente parasitadas y porcentaje de efectividad con Doramec I.a.®, versus grupo control, a los 15, 30 y 45 días post tratamiento. Julio-septiembre, Mantaro-Junín. 2005.

Tratamientos	N° de larvas inmaduras por animal (% de efectividad)			
	Control	Doramec I.a.®		
		Post Tto (días)		
		15	30	45
Larvas Inmaduras (L4)	61	0 (100)	0 (100)	22 (63.9)

El recuento de huevos de nematodos por gramo de heces (hpg) al inicio de la evaluación fue de 138, 17, 17 y 4 para huevos “tipo strongylus”, *Capillaria* sp., *Lamanema chavezii* y *Nematodirus* respectivamente. A los 15 días post tratamiento, se observó una eficacia del 93.5% para huevos “tipo strongylus” y del 100% en las especies restantes; mientras que a los 30 días post tratamiento, la eficacia en la reducción de huevos fue del 100% para todos los géneros. Sin embargo, al día 45 la eficacia disminuyó, observándose un 93.3%, 100%, 100% y 0% de eficacia en la reducción de huevos “tipo strongylus”, *Capillaria* sp., *Lamanema chavezii* y *Nematodirus* sp., respectivamente (Cuadro 3).

Cuadro 3. Promedio aritmético de huevos de nematodos por gramo de heces (hpg) y porcentaje de reducción de carga parasitaria en GT y GC con Doramec I.a.® los días 0, 15, 30 y 45 días post tratamiento. Julio-septiembre, Mantaro-Junín. 2005.

Tratamientos	N° de huevos por animal (% de efectividad)			
	Control	Doramec I.a.®		
		Post Tto (días)		
Clasificación de huevos	Antes del Tto.	15	30	45
(hpg)	175	9	0	18
Tipo strongylus	138	9 (93.5)	0 (100)	9 (93.5)
<i>Capillaria</i>	17	0 (100)	0 (100)	0 (100)
<i>Lamanema</i>	17	0 (100)	0 (100)	0 (100)
<i>Nematodirus</i>	4	0 (100)	0 (100)	9 (0)

12. Conclusiones

En conclusión, se demuestra que Doramec I.a.®, presentó una buena efectividad contra parásitos gastrointestinales en alpacas hasta los 30 días post tratamiento. Los animales tratados no manifestaron reacciones adversas con la dosis indicada.

13. Autores del RF

José Tang Ploog

Médico Veterinario Sub-Gerente de Investigación y Desarrollo de Agrovet Market S.A.

14. Referencias Bibliográficas

Lanusse, C. E. 1994. Factores que afectan la biodisponibilidad plasmática y eficacia de fármacos antihelmínticos. *Arch. Med. Vet.* 26:5-14

Leguía, G. y Casas, E. 1999. Enfermedades Parasitarias y Atlas Parasitológico de Camélidos Sudamericanos. Ed. de Mar. Lima-Perú. 190p.

Leguía, G., Casas, E., Sevilla R. 1994. Evaluación acaricida y antihelmíntica de Dectomax (Doramectina) en alpacas. IVITA, UNMSM. Boletín Técnico Pfizer.

Mercosur, 1998. Documento armonizado de aprobación de productos veterinarios, (Archivo SENASA, Buenos Aires).

Plumb, 2002. Veterinary Drug Handbook. Fourth edition. USA: Iowa State Press. p. 306-307.

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.

Rojas, M. 1990. Parasitismo de los Ruminantes Domésticos. Terapia, prevención y modelos para su aprendizaje. Ed. Maijosa. Lima 383 p.

Taylor, S.M.; J.P. Le Stang; J. Kenny. 2001. Persistent efficacy of doramectin and moxidectin against *Cooperia oncophora* infections in cattle. *Veterinary Parasitology.* 96:323-328.

Tinar, R.; S. Coskun; S. Demir; V. Akyol; L. Aydin; B. Senlik. 1997. Efficacy of doramectin against naturally acquired nematod infections of sheep. *T. Parasitol. Derg.* 21: 71-73.



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
Facultad de Medicina Veterinaria
Laboratorio de Parasitología
Av. Circunvalación Cdra. 29 San Borja
Telf. 435-3348 –Anexo 226



Ueno, H.; P.C. Gonçalves. 1998. Manual para diagnóstico das helmintos de ruminantes. JICCA, 4^a edição p. 93-94. Japan.