

UNIVERSIDAD AUSTRAL DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS
INSTITUTO DE PATOLOGÍA ANIMAL

**ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EFECTIVIDAD DE DOS LACTONAS
MACROCÍCLICAS, ADMINISTRADAS POR VÍA ORAL E INTRAMUSCULAR EN
EQUINOS.**

Memoria de Título presentada como parte de
los requisitos para optar al TÍTULO DE
MÉDICO VETERINARIO.

FRANCISCO JOSÉ CERNA SOBARZO

VALDIVIA – CHILE

2007

PROFESOR PATROCINANTE:

Dr. Gerold Sievers P.
Nombre

Firma

PROFESORES CALIFICADORES:

Dr. Rafael Burgos F.
Nombre

Firma

Dr. Néstor Aguilera A.
Nombre

Firma

FECHA DE APROBRACIÓN: 4 de Octubre del 2007

A mis Padres

ÍNDICE

Capítulos	Página
1. RESUMEN.....	1
2. SUMMARY.....	2
3. INTRODUCCIÓN.....	3
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	6
5. RESULTADOS.....	8
6. DISCUSIÓN.....	13
7. REFERENCIAS.....	15
8. ANEXOS.....	19
9. AGRACEDIMIENTOS.....	24

1. RESUMEN

Dentro de las enfermedades más comunes que afectan al equino están las parasitosis causadas por nemátodos del Orden Strongylida y su actual control se basa casi exclusivamente en la administración regular de antiparasitarios. Siendo por ello importante tener un conocimiento acabado de la efectividad de los productos para poder elegirlos apropiadamente.

El ensayo se realizó en un haras de la Región de los Ríos, Chile, entre Enero y Abril de 2006. Se utilizaron 85 equinos de diferente raza, sexo, edad y peso positivos a huevos de parásitos tipo estrongilido. Los caballos se distribuyeron al azar en 5 grupos (n =17): un grupo sin tratamiento (Control), y los otros se trataron con Abamectina (Abamec L.A.), aplicada por vía oral e intramuscular (i.m.), y Doramectina (Dectomax), también aplicada por vía oral e i.m. Ambos fármacos se dosificaron en dosis prácticas de 1ml/50 kg en solución inyectable al 1%.

Materia fecal se obtuvo de todos los caballos 14 y 7 días antes del tratamiento, en el día del tratamiento (día 0), y luego cada semana hasta el día 77 post tratamiento (p.t). A cada muestra fecal se le realizó un recuento de huevos por gramo (hpg), y de cada grupo se hizo semanalmente un cultivo acumulativo de larvas para su diferenciación genérica. La efectividad antihelmíntica se determinó con la prueba de reducción de oviposición (FECRT). Se consideró estadísticamente significativa una diferencia menor a 0,05.

El grupo Control tuvo recuentos promedio que se mantuvieron en el rango de 1500 hpg durante todo el ensayo, predominando pequeños estróngilos (94%), y en un muy bajo porcentaje *Strongylus edentatus* y *Trichostrongylus axei*. En los cuatro grupos tratados hubo una abrupta reducción de los recuentos promedios (hpg), que se diferenciaron ($p < 0.05$), del Grupo Control hasta el día 14 p.t. Entre los grupos no hubo diferencia estadísticamente significativa ($p > 0,05$). En los grupos tratados con Doramectina oral y Abamectina en sus dos formas de administración la efectividad se mantuvo sobre el 95% hasta el día 35 p.t. El grupo tratado con Doramectina i.m. siempre presentó positividad a huevos tipo estrongilidos, y no sobrepasó el 80% de efectividad durante todo el ensayo, además hubo desarrollo larvario durante todo el tiempo que duró el ensayo. En el grupo Abamectina i.m. se inició el desarrollo de las larvas el día 14 p.t., en cambio en los grupos tratados por vía oral, tanto con Doramectina como con Abamectina el desarrollo se inició el día 35 p.t.

Ningún animal de los utilizados para este ensayo presentó signos de parasitosis aguda ni alguna reacción adversa a las dos formas de aplicación de ambos fármacos.

Palabras clave: Abamectina, Doramectina, efectividad, estróngilos, equinos.

2. SUMMARY

COMPARATIVE RESEARCH ON THE EFFICACY OF THE TWO MACROCYCLIC LACTONES, GIVEN ORALLY AND INTRAMUSCULARLY TO EQUINES.

Parasitosis caused by Strongylida nematodes is within the most common diseases that affect equines. The appropriate control of the gastrointestinal parasites by means of the use of antiparasitics requires the choice of the proper anthelmintic.

The research was carried out in a stud farm belonging to the Ejército de Chile in the Región de los Ríos, Chile, from January to April of 2006. Eighty five horses of different race, sex, age and weight, positive to parasite eggs of the small strongyles type were used. Then the horses were randomly distributed in 5 groups (n = 17): a group without treatment (control), and the rest were treated with Abamectin (Abamec L.A.), administered orally and intramuscularly (i.m.) and Doramectin (Dectomax) administered orally and i.m. Both drugs were delivered in practical doses of 1ml/50 kg in an injectable 1% solution.

Feces from all horses were obtained 14 and 7 days before the treatment, on the day of the treatment (day 0), and then every week until day 77 post treatment (p.t). A count of eggs per gram (hpg) was realized on all the feces; and weekly, a cumulative culture of larvae for its generic differentiation was made in every group. Anthelmintic effectiveness was determined through the fecal egg count reduction test (FECRT). A difference lower than 0,05 was considered statistically significant.

The average counts of the Control group stayed in the range of 1500 hpg throughout the whole trial, predominating the small strongyles (94%), and in a very low percentage *Strongylus edentatus*, and *Trichostrongylus axei*. In the four treated groups, there was an abrupt reduction of the average counts (hpg) that were differentiated ($p < 0.05$) from the Control group until the day 14 p.t. There was no statistically significant difference among the treated groups. ($p > 0,05$). The efficacy in the two groups treated with Oral Doramectin and Abamectin in the two ways of administration was over 95% until day 35 p.t. The group treated with Doramectin i.m was always positive to strongyle eggs, and did not exceed the 80% of efficacy throughout the whole research; furthermore, there was larval development during all the time that the research lasted. In the Abamectin i.m. group, this development started the day 14 p.t., On the other hand, in the groups treated orally, with both Doramectin and Abamectin, the development started on the day 35 p.t.

No animal used in this research showed signs of acute parasitosis or an adverse reaction to the two ways of delivering both drugs.

Key words: Abamectin, Doramectin, efficacy, strongyles, horses.

3. INTRODUCCIÓN

Entre las parasitosis más comunes que afectan el ciego e intestino grueso del equino están las causadas por nemátodos del orden Strongylida (grandes y pequeños estróngilos), (Raizman 1997, Tolosa y col 1999, Barriga 2002). Producen un grado variable de daño dependiendo de la especie parasitaria, la cantidad en que se encuentran y la condición del sistema inmune del hospedero (Blood y col 1992). Las infecciones subclínicas generalmente son bien toleradas pero pueden llevar a un impacto negativo, reduciendo la eficacia de conversión alimentaria y desmejorando el estado general de los animales (Edmonds y col 2001). Infecciones clínicas se manifiestan en forma gradual con reducción de ganancia de peso, diferentes grados de somnolencia, diarrea, cólicos y anemia. Los procesos patológicos incluyen infartos y ulceraciones e irritación crónica de la mucosa intestinal y, sólo en algunos casos, se presenta la muerte del caballo (Raizman 1997). En prospecciones realizadas en el Sur de Chile se determinó que caballos adultos clínicamente sanos, eliminan entre 500 a 2000 huevos de estróngilos por gramo de materia fecal (González 1981, Colín 1982, Canales 2001, Rubilar y col 2001, Morales 2005).

Para realizar el control de los parásitos mediante administración de fármacos se debe integrar y combinar varios factores como son, el conocimiento epidemiológico de los parásitos, las prácticas de manejo de animales y pasturas, la utilización de fármacos específicos para los distintos parásitos y la formación de resistencia a los fármacos por parte de los parásitos (Campbell 1983, Forbes 1993, Little y col 2003). El uso estratégico de antihelmínticos para el control antiparasitario tiene por objeto minimizar la contaminación del ambiente por huevos, reduciendo de esta forma la reinfección de los animales (Craven y col 1998).

Los principales parásitos del equino lo constituyen los nemátodos de la Familia Strongylidae. En Chile se han descrito las especies de grandes estróngilos *Strongylus vulgaris* y *Strongylus edentatus* y muchas especies de pequeños estróngilos (Buchón 1990), siendo éstos últimos los que producen sobre el 90% de los huevos en las heces (Tolosa y col 1999). Prácticamente el 100% de los equinos a pastoreo están infectados por pequeños estróngilos que son poco patógenos pero que por acumulación de larvas en la mucosa intestinal y/o su salida masiva a la luz, pueden causar una enfermedad grave, la cistosmosis larval (Cordero del Capillo y Rojo 1999, Ríos Centeno y col 2000, Little 2003).

Las dos especies de grandes estróngilos son succionadoras de sangre y las formas adultas que viven en el ciego y colon, tienen una gran fase migratoria larval y un período prepatente entre 6 y 11 meses, tiempo en el cual provocan intenso daño especialmente en potrillos y caballos jóvenes (Monahan 2000). *Strongylus vulgaris* se destaca por el daño que provocan sus estados larvarios que invaden y migran a través de las paredes arteriales mesenteriales, causando trombos y émbolos, asociados a inflamaciones hemorrágicas y produciendo el aneurisma verminoso (Barriga 2002).

Las larvas de pequeños estróngilos ingeridas por los caballos que pastan, presentan la mayor parte de su desarrollo larval en la mucosa del intestino grueso; los diferentes estados larvales no penetran o migran a través de tejidos más profundos u órganos abdominales y pueden interrumpir su desarrollo con periodos de hipobiosis o inactividad (Monahan 2000).

Actualmente el control de las parasitosis gastrintestinales se basa casi exclusivamente en el uso regular de antiparasitarios que tienen una alta eficacia y baja toxicidad. Los grandes grupos de antihelmínticos son los imidazotiazoles (levamisol), los bencimidazoles (tiabendazol, fenbendazol, etc) y las lactonas macrocíclicas (Blood y col 1992). Las últimas se conocen también como endectocidas, por su acción sobre ecto y endoparásitos; se dividen en dos grandes grupos, denominados avermectinas y milbectinas. Ambos compuestos orgánicos comparten un origen (*Streptomyces*), y una estructura molecular común denominada “lactona macrocíclica” de la que deriva su mecanismo de acción y propiedades farmacológicas similares, siendo efectivos sobre los mismos grupos de nemátodos, ácaros e insectos (Shoop y col 1995, Pérez y col 2001). Sumano y Ocampo (1997), describen estos productos como altamente liposolubles por lo que se pueden aplicar por todas las vías; siendo recomendadas las vías subcutánea e intramuscular en dosis de 0,2 mg/kg de peso corporal. Se metabolizan por hidroxilación hepática, y la vía de excreción independiente de la vía de administración se realiza por la bilis, desde donde son secretadas hacia el intestino y eliminado bajo su forma activa a través de las heces (Pérez y col 2001, Mohr 2004).

La Abamectina es una lactona macrocíclica del grupo de las avermectinas que se obtiene como producto natural de la fermentación de *Streptomyces avermitilis*, del cual se forman dos homólogos que se diferencian por un grupo metil, a los cuales se les denomina avermectinas B1 y B2 (Sumano y Ocampo 1997). Plumb (1995) y Márquez (2003), describen que refuerza la descarga del GABA en las neuronas presinápticas provocando un incremento en la entrada de iones cargados negativamente, sobretodo de Cl⁻, que produce hiperpolarización y parálisis muscular provocando la muerte del parásito. También se sugiere un sitio de acción sobre el sistema nervioso entérico que controla la actividad muscular de la faringe, inhibiendo los procesos de alimentación de los parásitos causándole la muerte (Brownlee y col 1997). Abamectina no atraviesa la barrera hematoencefálica de los mamíferos por su peso molecular alto, y por ello no tiene los efectos antes descritos sobre el GABA en el sistema nervioso central. Esto explica el buen margen de seguridad de éste fármaco en los animales domésticos (Goodman y col 1991). La Abamectina tiene buena acción contra nemátodos gastrointestinales, pulmonares maduros e inmaduros e incluso sobre larvas hipobióticas (Fuentealba 2002). La eficacia contra nemátodos del equino en fases adulta, de larva y de huevo en equino es mayor al 90% (Sumano y Ocampo 1997).

Doramectina es un derivado semisintético de la avermectina (Goudie y col 1993). Actúa en forma similar a la abamectina sobre los canales de cloro de la célula del parásito produciendo una parálisis no espástica. Tiene una mayor capacidad de concentrarse en la luz intestinal y un efecto residual que alcanza los 30 días (Sumano y Ocampo 1997). Sobre los estróngilos adultos tiene una efectividad superior al 90% (Raizman 1997). Euteneier (2004) y Morales (2005), utilizaron Doramectina vía oral e intramuscular en dosis de 200 mcg/kg con una eficiencia de 100% contra pequeños estróngilos.

Por las características de las avermectinas, sus solventes y su vía de eliminación fecal, se incrementa considerablemente el riesgo de efectos indeseados sobre otros invertebrados en las heces y el medio ambiente (Herd, 1993). Actualmente, cuando los recursos naturales se agotan por sobreexplotación, se hace cada vez más importante el control estratégico de las parasitosis considerando todos los factores que inciden sobre ellas.

Un buen antiparasitario debe tener las siguientes características: 1) Tener amplio espectro de acción contra parásitos maduros, inmaduros e hipobióticos, 2) Ser de fácil administración, 3) Tener un amplio margen de seguridad, para el animal y ser selectivamente tóxico para el parásito, 4) Ser compatible con otros fármacos, y 5) Ser económico (Sievers y Fuentealba 2003).

Como en el equino la aplicación de cualquier producto por vía intramuscular muchas veces está sujeta a posibles problemas, como abscesos y hematomas, se ha instaurado la administración por vía oral de los productos antiparasitarios inyectables sin tener mayor información sobre su real efectividad.

La hipótesis es: no hay diferencia entre la efectividad de los fármacos abamectina y doramectina frente a la reducción de la oviposición de los parásitos del equino, así como tampoco hay diferencia entre su aplicación oral e intramuscular.

Los objetivos son: a) evaluar y comparar la efectividad de la aplicación intramuscular y oral de las dos lactonas macrocíclicas en equinos en base a su capacidad de reducir la oviposición de los nemátodos parásitos en cada fecha de muestreo y b) comparar el desarrollo de las larvas infectantes observado en los cultivos de heces acumulativos realizados en los cinco grupos de equinos en cada fecha de muestreo.

4. MATERIAL Y METODOS

El trabajo se realizó entre el 3 de enero y el 4 de abril del 2006 en el criadero “Haras Nacional” (lat. 39° 49’ S; long. 72° 19’ O), ubicado en la comuna de Los Lagos, provincia de Valdivia, Región de los Ríos, Chile (Figura 1).



Figura 1: Ubicación geográfica del “Haras Nacional”.

4.1. Material

4.1.1. Elección de los animales y formación de grupos:

De 120 equinos de diferentes razas, sexo, edad y peso, naturalmente infectados con nemátodos gastrointestinales se seleccionaron 85 animales en base a su positividad a huevos de nemátodos tipo estrongilido en la materia fecal determinada mediante exámenes coproscópicos. Se excluyeron aquellos animales con recuentos muy altos (sobre 5000 hpg) y aquellos con recuentos muy bajos (0 y 50 hpg). La positividad se diagnosticó 14 días antes y se corroboró 7 días antes de iniciar el ensayo. Luego se procedió a formar 5 grupos de 17 animales con promedios de huevos y desviaciones estándar comparables. Una vez formados los grupos se asignaron al azar (extracción de un número de una bolsa) el grupo control y los grupos a los cuales se les administraron un tratamiento determinado con lactonas macrocíclicas adquiridas en el comercio. Los animales fueron pesados individualmente antes de la administración de los productos con el fin de calcular la dosis exacta de producto.

4.1.2. Los productos utilizados fueron:

Doramectina ¹ ,	0,2 mg/kg, administrada en forma oral (p.o.) e intramuscular (i.m.)
Abamectina ² ,	0,2 mg/kg, administrada en forma oral (p.o.) e intramuscular (i.m.)

¹DECTOMAX® Serie: 40454006E

Pfizer de Chile

Vencimiento: 05-2007

²ABAMEC L.A® Serie: 004/05

Intervet Chile Ltda.

Vencimiento: 03-2007

Los grupos de equinos se trataron de la siguiente forma:

Grupo Control:	Sin tratamiento antiparasitario
Grupo Abamectina	i.m.
Grupo Abamectina	p.o.
Grupo Doramectina	i.m.
Grupo Doramectina	p.o.

El tratamiento de los animales se realizó el 7 de enero del 2006 (día 0) y luego se obtuvo rectalmente materia fecal cada semana hasta el día 77 post-tratamiento (p.t.).

4.2. Métodos:

4.2.1. Exámenes coproscópicos:

- Recuento de huevos por gramo de materia fecal mediante la técnica de Mc Master modificada por Schmidt (1971) que tiene una sensibilidad de 50 hpg.
- Dos cultivos de larvas (L3) acumulativos de cada grupo en cada fecha de muestreo según la técnica de Roberts y O'Sullivan (1950) y su diferenciación genérica según la clave de Bürger y Stoye (1968).

4.2.2. Análisis realizados:

- Determinación del porcentaje de efectividad de los antihelmínticos a través de la prueba de reducción de oviposición (FECRT), descrita por Young y col. (1999), donde:

$$\% \text{ Efectividad} = \frac{(\text{promedio hpg grupo control} - \text{promedio hpg grupo tratado}) \times 100}{\text{promedio hpg grupo control}}$$

- Significancia estadística: Se realizó estadística descriptiva de cada grupo mediante promedio y error estándar. Se examinó la normalidad de los datos mediante la prueba de Shapiro Wilks y la homocedasticidad de las varianzas de los grupos mediante el test de Bartlett. Los datos, tanto crudos como transformados a logaritmo, no tuvieron una distribución normal ni hubo igualdad de varianzas, por lo que las comparaciones entre los recuentos de huevos de cada tratamiento en los muestreos se realizaron mediante el test de Friedmann y posteriormente test de Tukey para las comparaciones múltiples. Para todas las pruebas se consideró una significancia del 5%. Para estos análisis se utilizó el software Statistix 8.0.

5. RESULTADOS

5.1. Exámenes coproscópicos

5.1.1. Recuentos de huevos:

En el grupo Control las medianas de los recuentos de huevos tipo estrogilido por gramo de materia fecal (hpg) fluctuaron alrededor de los 1500 hpg, durante todo el tiempo que duró el ensayo (Figura 2).

De los grupos de caballos tratados, el grupo Doramectina i.m. nunca presentó negatividad a huevos de parásitos, Doramectina aplicada en forma oral presentó recuentos negativos hasta el día 28 p.t.. Los grupos tratados con Abamectina en sus dos formas de administración estuvieron básicamente negativos desde el día 7 p.t. al día 35p.t. En relación al grupo Control hubo una reducción estadísticamente significativa (Tabla 1) de los recuentos promedios ($P < 0,05$), hasta el día 49 p.t. excepto el grupo tratado con Doramectina i.m.. Las 4 primeras semanas p.t. se presentaron los recuentos más bajos pero luego en todos los grupos, hubo un constante aumento en los recuentos promedios. Los grupos tratados con Abamectina i.m. y oral, se diferenciaron del grupo Control hasta los días 49 y 56 p.t. respectivamente, y presentaron los recuentos más bajos. El grupo tratado con Doramectina oral presentó diferencia significativa ($P < 0,05$) hasta el día 49 p.t., mientras que el tratado con Doramectina i.m. fue el primero que no se diferenció estadísticamente del grupo control a partir del día 21, pero presentó nuevamente diferencia desde el día 35 al 49 y a los 70 días p.t. Entre los promedios de hpg de los grupos tratados no hubo diferencia ($P > 0,05$).

Tabla 1

Significancia estadística (* = $< 0,05$) entre los recuentos de huevos de nemátodos gastrointestinales de cinco grupos de equinos: Control, y tratados con Abamectina y Doramectina aplicadas por vía intramuscular y oral en cada fecha de muestreo.

Comparación de Grupos	Días ante y post tratamiento											
	0	7	14	21	28	35	42	49	56	63	70	77
Control-Abamectina I.M.		*	*	*	*	*	*	*	*			*
Control-Abamectina O.		*	*	*	*	*	*	*				
Control-Doramectina I.M.		*	*			*	*	*			*	
Control-Doramectina O.		*	*	*	*	*	*	*				

5.2. Diferenciación genérica:

Los cultivos de larvas (Tabla 2), realizados a las muestras fecales del grupo Control, presentaron en promedio: 94% pequeños estróngilos, 2,6% *S. edentatus*, 2,8% *T. axei* y 0,3% de indiferenciados. En los grupos Abamectina y Doramectina oral se inició el desarrollo larvario el día 35 p.t., en tanto que en el grupo tratado con Abamectina i.m. el desarrollo se inició el día 14. Doramectina i.m. presentó desarrollo larvario desde el día 7 p.t. En todos los grupos predominaron los pequeños estróngilos, y la relación porcentual descrita para el grupo Control es similar a la de los grupos que recibieron tratamiento.

5.3. Cálculo de efectividad de los tratamientos:

En cuanto a la efectividad de los antiparasitarios estudiados (Figura 3), la Abamectina administrada tanto oral como intramuscularmente presentó una efectividad igual o cercana al 100% hasta el día 35 p.t. La Doramectina administrada oralmente tuvo una efectividad similar hasta el día 28 p.t., en cambio la Doramectina administrada por vía i.m. no superó el 80% de efectividad.

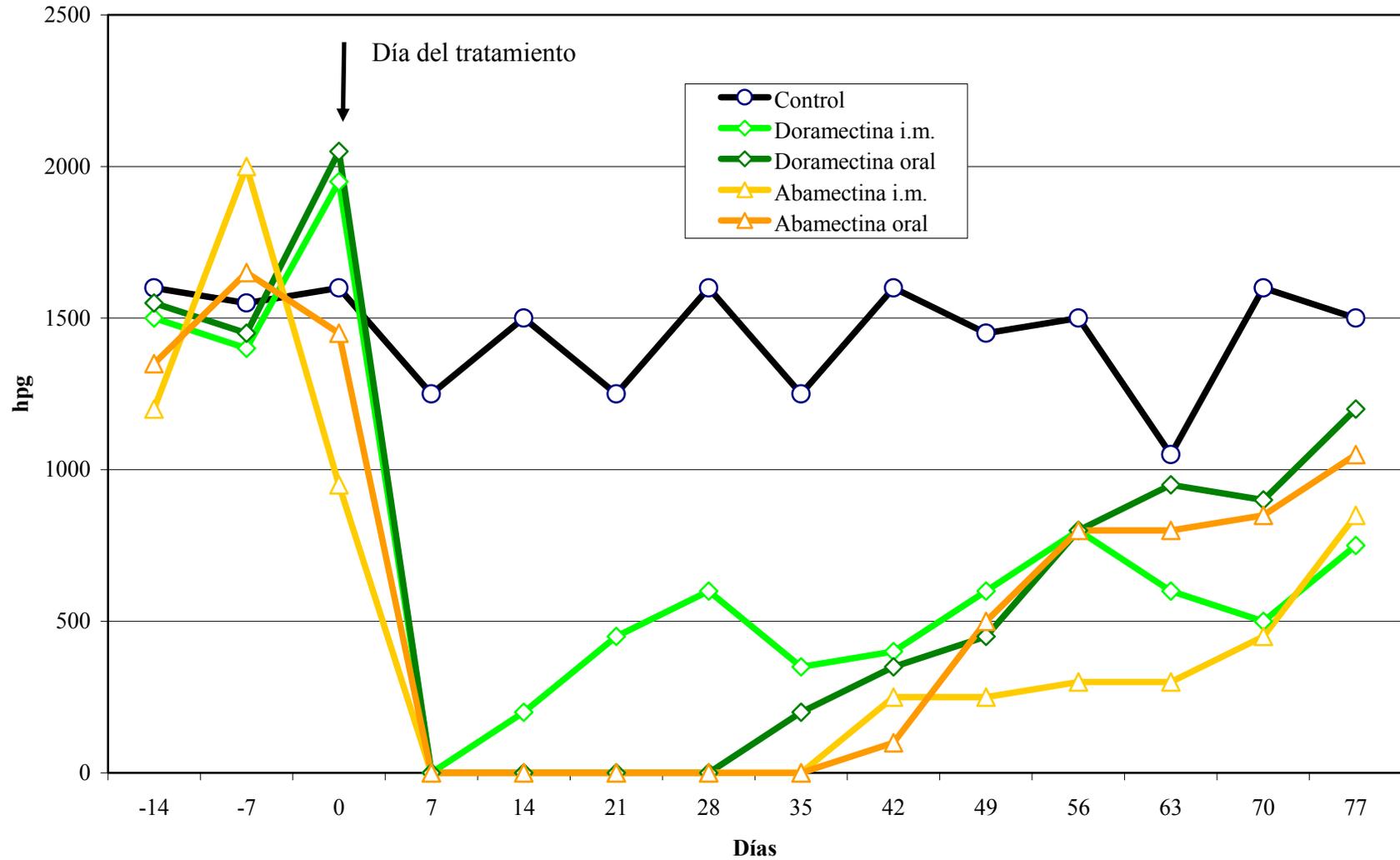


Figura 2: Medianas de recuentos de huevos por gramo de heces (hpg), durante 77 días de un grupo de equinos Control y grupos Tratados con 0,2 mg/kg de Abamectina y 0,2mg/kg de Doramectina por vías intramuscular y oral.

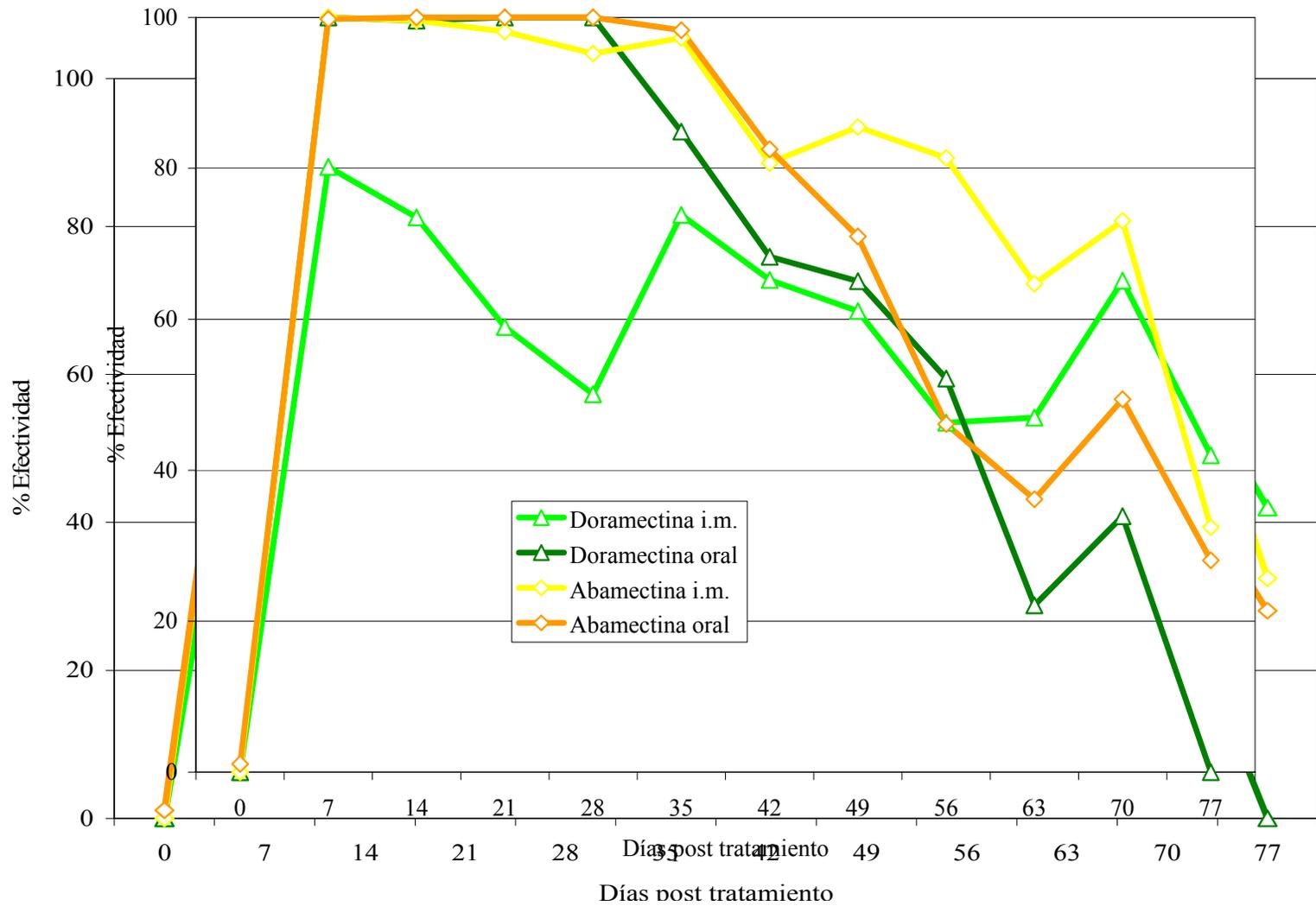


Figura 3: Porcentajes de efectividad encontrados semanalmente después del tratamiento de equinos con Abamectina y Doramectina por las vías oral e intramuscular

6. DISCUSION

En el grupo Control (Figura 2), tanto la tendencia general como los recuentos promedios coinciden con lo descrito para la misma época del año y en el mismo criadero por Castelblanco (1981), Colín (1982) y Euteneier (2004), en la Xª Región por Patiño (1991) y Raizman (1997) y en Estados Unidos por Kivipelto y Asquith (1994). Al analizar el desarrollo y la proporción de larvas diferenciadas en los cultivos acumulativos de heces (Tabla 1) realizados semanalmente, con un promedio de 94% correspondiente a pequeños estróngilos, también corresponde a lo hallado anteriormente en el criadero por Prada (2002) y von Witzendorff y col (2003). Ello asegura que los equinos del criadero estaban cursando con una parasitosis normal para la época del año y la edad de los animales.

Para poder analizar correctamente los resultados hay que considerar los recuentos promedio de huevos encontrados (Figura 2) en relación al desarrollo larvario observado en los cultivos de larvas realizados a las mismas las heces (Tabla 2). Hubo reducción ($p < 0,05$) entre los recuentos de huevos (hpg) del Grupo Control y del grupo tratado con Doramectina i.m. en los dos primeros muestreos, pero en los cultivos hubo desarrollo de las larvas, lo que indica que el producto administrado en esa forma no tuvo la efectividad deseada. Una interpretación similar se puede dar a los resultados obtenidos en el grupo tratado con Abamectina i.m. en que hubo diferencia significativa ($p < 0,05$) constante con los recuentos del grupo Control hasta el día 56 p.t., pero el desarrollo larvario se constató a partir de la segunda semana p.t.

En relación a los conteos promedio y al desarrollo larvario obtenido en los cultivos acumulativos realizados a los grupos tratados con Abamectina y Doramectina administradas en forma oral, éstas se comportaron básicamente en forma similar presentando diferencia ($p < 0,05$) con el Grupo Control hasta la séptima semana p.t. y diferenciando con la administración i.m. en que el desarrollo larvario se presentó a partir de la quinta semana p.t. (Figura 2, Tabla 2). Según Pérez y col (2001), esto se debe a que la administración oral favorece un efecto directo y prolongado sobre los parásitos presentes en el lumen del aparato digestivo lo que puede afectar considerablemente la biodisponibilidad de los fármacos en estudio, ya que en la administración por vía oral la absorción es más rápida que por la vía intramuscular. Estas explicaciones no son satisfactorias para entender la diferencia de efectividad observada en el presente estudio y será necesario abordar la incógnita con un trabajo diseñado especialmente para dilucidar la farmacocinética de los mencionados fármacos.

Según Ihler (1995), la reaparición o presencia de huevos en la materia fecal después de un tratamiento, podría deberse a: 1) Reinfeción parasitaria (si bien no se analizó, se puede suponer una alta carga parasitaria del pasto del área pastoreada). 2) Emergencia de las larvas L4 enquistadas y desarrollo a parásitos adultos lo que produce un incremento repentino de los recuentos de huevos en la materia fecal; es probable que la presencia de huevos en las heces en los grupos tratados se deba a dicho fenómeno que se considera más importante que nuevas infecciones. 3) Parásitos que sobrevivieron al tratamiento: El hecho de que Doramectina

aplicada por la vía intramuscular no haya reducido la eliminación de huevos hace concluir que el producto no tuvo efecto sobre una parte de los estados adultos y larvarios de los parásitos. En el presente trabajo el aumento de la oviposición puede estar causado por los dos últimos factores, ya que el período prepatente de los pequeños estróngilos es de 45 a 82 días (Uhlinger 1991, Tolosa y col 1999), y la reaparición de huevos y su desarrollo a L3 en la materia fecal se produjo a partir del día 28 p.t., lo que no implicaría una reinfección parasitaria.

La administración por vía oral de cualquier producto a los equinos es dificultosa, cosa que también se observó en el presente estudio. Los animales utilizados eran muy reacios a ser tratados oralmente y fue necesario aplicar los productos con dos o tres operadores. Ello se debió a que se trataba de caballos no acostumbrados a una manipulación humana habitual. En cambio la administración intramuscular fue mucho más fácil, ya que se usaron jeringas con agujas 18 G que facilitan y reducen el tiempo de la inyección y además, evitan el daño muscular.

En este ensayo no se observaron ni abscesos ni hematomas al utilizar Doramectina o Abamectina por vía intramuscular. Esto concuerda con Salgado (1998) Rubilar y col (2001) y Venturelli (2001) quienes no observaron efectos adversos en animales tratados con estos fármacos administrados en forma intramuscular. Por otro lado tanto en el criadero equino donde se realizó el ensayo como en el Sur de Chile se ha comprobado resistencia de los nemátodos parásitos del equino frente a las lactonas macrocíclicas (Prada 2002, Von Witzendorff y col 2003).

La Doramectina aplicada en forma i.m. es un fármaco de uso generalizado en los criaderos de caballos del País (Rubilar y col 2001, Euteneier 2004, Morales 2005); ello debido al menor costo por dosis, lo que cobra significancia a medida que el número de caballos se hace mayor.

Se concluye que: a) los dos productos aplicados por vía oral e intramuscular son diferentes en su capacidad de reducir la oviposición de los parásitos nemátodos, siendo la Doramectina aplicada intramuscularmente la menos eficiente, y b) que también es diferente la efectividad que tienen los productos administrados por vía i.m. u oral en cuanto a su capacidad de inhibir el desarrollo de las larvas infectantes en los cultivos de heces.

La hipótesis es válida porque no hay diferencia estadística entre la efectividad de los fármacos abamectina y doramectina frente a la reducción de la oviposición de los parásitos del equino, así como tampoco hay diferencia entre su aplicación oral e intramuscular. Sin embargo, desde el punto de vista práctico existe diferencia entre la Doramectina aplicada por vía i.m. en comparación con la aplicación oral que es semejante a la efectividad de la Abamectina aplicada en ambas formas.

7. REFERENCIAS

- Barriga O. 2002. Las enfermedades parasitarias de los animales domésticos en la América Latina. Editorial Gremial. Santiago.
- Buchón P. 1990. Variación estacional y según edad en la eliminación de huevos de parásitos gastrointestinales de una población de equinos de raza chilota, durante el período primavera-verano-otoño. *Tesis licenciatura*, Escuela de Medicina Veterinaria, Universidad Austral de Chile.
- Bürger HJ, M Stoye. 1968. Parasitologische Diagnostik. (II Teil). *Therapogen Praxisdienst* 3, 1-24.
- Blood D, O Radostitis, J Arundel, C Gay. 1992. Medicina Veterinaria. 7^a ed., Nueva Editorial Americana. México D.F.
- Brownlee D, L Holden-Dye, R Walter. 1997. Actions of the anthelmintic ivermectin on the muscle of the parasitic nematode, *Ascaris suum*. *Parasitol* 115, 553-561.
- Campbell W. 1983. Ivermectin: A new potent antiparasitic agent. *Science* 221, 823-827.
- Canales A. 2001. Implementación, prueba y comparación de dos técnicas para determinar resistencia Antihelmíntica frente al Bencimidazol en Nemátodos del equino. *Tesis licenciatura*, Escuela de Medicina Veterinaria, Universidad Austral de Chile.
- Castelblanco R. 1981. Eliminación de helmintos durante 7 meses (primavera-otoño), en equinos infectados en forma natural. *Tesis licenciatura*, Escuela de Medicina Veterinaria, Universidad Austral de Chile.
- Colín M. 1982. Dosificación seriada del antihelmíntico fenbendazol (Panacur-Pasta (R)) a yeguas y potrillos durante el período comprendido entre junio y noviembre de 1980. *Tesis licenciatura*, Escuela de Medicina Veterinaria, Universidad Austral de Chile.
- Cordero del Campillo M, FA Rojo. 1999. Parasitología Veterinaria. Editorial McGraw-Hill Interamericana de España. Madrid.
- Craven J, H Bjorn, S Henriksen, P Nansen, M Larsen, S Lendal. 1998. Survey of antihelmintic resistance on Danish horse farms, using 5 different methods of calculating faecal egg count reduction. *Equine vet* 30, 289-293.

- Euteneier S. 2004. Comparación de la persistencia de la eficacia de Doramectina, Ivermectina y Moxidectina sobre nemátodos gastrointestinales en equinos de 1 a 3 años pertenecientes a un haras de la Décima Región. *Memoria de titulación*, Escuela de Medicina Veterinaria, Universidad de Concepción.
- Edmonds J, D Horohov, M Chapman, S Pourciau, K Antoku, K Snedden, T Klei. 2001. Altered immune responses to a heterologous protein in ponies with heavy gastrointestinal parasite burdens. *Equine vet* 33, 658-663.
- Forbes A. 1993. A review of regional and temporal use of avermectinas in cattle and horses worldwide. *Vet Parasitol* 48, 19-28.
- Fuentealba C. 2002. Comparación de la efectividad de seis productos comerciales que contienen lactonas macrocíclicas frente a nemátodos del bovino. *Memoria de titulación*, Escuela de Medicina Veterinaria, Universidad Austral de Chile.
- González J. 1981. Dosificación seriada del antihelmíntico fenbendazol (Panacur - Pasta ^R) a yeguas en el período primavera-verano. *Tesis licenciatura*, Escuela de Medicina Veterinaria, Universidad Austral de Chile.
- Goodman A, T Rall, A Nies, P Taylor. 1991. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 8^a ed., Panamericana, Buenos Aires.
- Goudie A, N Evans, K Gration, B Bishop, S Gibson, K Holdom, B Kaye, S Wicks, D Lewis, A Weatherley, C Bruce, A Herbert, D Seymour. 1993. Doramectin a potent novel endectocide. *Vet Parasitol* 49, 5-15.
- Herd R, B Stinner, F Pirrington. 1993. Dung dispersal and grazing area following treatment of horses with a single dose of ivermectin. *Vet Parasitol* 48, 229-240.
- Ihler, C. 1995. A field survey on anthelmintic resistance in equine small strongyles in Norway, *Acta Vet Scand* 36, 135-143.
- Kivilpelto J, R Asquit. 1994. Duration of fecal egg count reduction for antiparasitic compounds in the young horse. *Equine Pract* 16, 10-14.
- Little D, JR Flowers, BH Hammerberg, SY Gardner. 2003. Management of drug resistant cyathostomiasis on a breeding farm in central North Carolina. *Equine Vet J* 35, 246-251.
- Márquez D. 2003. Resistencia a los antihelmínticos: origen, desarrollo y control. *Revista Corpoica*. 4, 49-53.
- Mohr F. 2004. Efecto de la Abamectina aplicada por derrame dorsal sobre *Haematobia irritans* y sobre la oviposición de parásitos gastrointestinales en terneros. *Memoria de titulación*, Escuela de Medicina Veterinaria, Universidad Austral de Chile.

- Monahan C. 2000. Anthelmintic Control Strategies for Horses. Companion and exotic animal parasitology, Ithaca, New York, pp. 1-11.
- Morales A. 2005. Comparación de la eficacia de Ivermectina, Doramectina y Moxidectina sobre nemátodos de equinos de 3 a 18 años pertenecientes a un Haras de la Décima Región. *Memoria de titulación*, Escuela de Medicina Veterinaria, Universidad de Concepción.
- Patiño M. 1991. Estudio preliminar del desarrollo y permanencia de strongilidos del equino en la materia fecal y su traslación al pasto, durante el otoño 1991 en Valdivia Chile. *Tesis licenciatura*, Escuela de Medicina Veterinaria, Universidad Austral de Chile.
- Pérez R, I Cabezas, C Godoy, L Rubilar, L Díaz, L Muñoz, M Arboix, M Alvineire. 2001. Disposición plasmática y fecal de moxidectina administrada por vía oral en caballos. *Arch Med Vet* 33, 77-88.
- Plumb D. 1995. Veterinary Drug handbook. 2nd ed., Iowa State University Press, Minnesota.
- Prada G. 2002. Implementación y uso del test de reducción de la oviposición y análisis del desarrollo de larvas para la detección de resistencia antihelmíntica frente a lactonas macrocíclicas en nemátodos del equino. *Tesis Magíster*, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Austral de Chile.
- Raizman E. 1997. Estudio comparativo de la efectividad de Febantel, Ivermectina y Doramectina frente a los nemátodos del equino. *Tesis licenciatura*, Escuela de Medicina Veterinaria, Universidad Austral de Chile.
- Ríos Centeno A, M Stella, S Velásquez, M Braun. 2000. Uso de la ivermectina para el estudio longitudinal de las especies de ciatostomas que parasitan caballos infestados naturalmente. Jornadas Latinoamericanas de Fármaco Toxicología Veterinaria, Buenos Aires. pp. 66.
- Roberts F, PJ O'Sullivan. 1950. Methods for eggs counts and larval cultives for strongylus infesting the gastrointestinal tract of cattle. *Aust J Agr Res* 1, 99-102.
- Rubilar L, S Donoso, L Díaz, C Godoy, L Muñoz, R Pérez. 2001. Eficacia antihelmíntica de tres endectocidas administrados por vía oral en caballos. *Arch Med Vet* 33, 69-75.
- Salgado N. 1998. Estudio de la eficacia anthelmíntica de Doramectina en equinos fina sangre inglés de carrera. *Tesis licenciatura*, Escuela de Medicina Veterinaria, Universidad de Concepción.
- Sievers G, C Fuentealba. 2003. Comparación de la efectividad antihelmíntica de seis productos comerciales que contienen lactonas macrocíclicas frente a nemátodos gastrointestinales del bovino. *Arch Med Vet* 1, 81-88.

- Sumano L, CL Ocampo. 1997. *Farmacología Veterinaria*. 2^a ed., Editorial McGraw-Hill Interamericana. México, D.F.
- Schmidt U. 1971. Parasitologische Kotuntersuchung durch ein neues Verdünnungsverfahren. *Tierärztl Umsch* 26, 229-230.
- Shoop W, H Mrozik, M Fisher. 1995. Structure and activity of avermectins and milbemycins in animal health. *Vet Parasitol* 59, 139-156.
- Tolosa J, A Chiaretta, J Sánchez, M Muñoz. 1999. Parasitosis de los Equinos: Una actualización sobre su etiopatogenia y su control. Universidad Nacional Rio Cuarto, La Plata, Buenos Aires.
- Uhlinger C. 1991. Equine small strongyles: Epidemiology, pathology and control. *Comp Con. Edu Equine Pract* 13, 863-868.
- Venturelli M. 2001. Tipo y frecuencia de uso de antiparasitarios internos en caballos en 4 centros de equitación de las provincias de Valdivia y Osorno. *Tesis licenciatura*, Escuela de Medicina Veterinaria, Universidad Austral de Chile.
- Von Witzendorff C, I Quintana, G Sievers, T Schnieder, Von Samson-Himmelstjerna. 2003. Estudio sobre resistencia frente a los bencimidazoles de pequeños estróngilos (*Cyathostominae*), del equino en el sur de Chile. *Arch Med Vet* 35, 187-194.
- Young K, V Garza, K Snowden, R Dobson, D Powell, T Craig. 1999. Parasite diversity and anthelmintic resistance in two herds of horses. *Vet Parasite* 85, 205-214.

8. ANEXOS

Anexo 1: Recuentos de huevos en la materia fecal (hpg) del Grupo Control.

ANIMAL/DIA	-14	-7	0	7	14	21	28	35	42	49	56	63	70	77
1	850	1700	1800	2450	1650	2050	3400	3200	2450	3200	3050	1000	2700	2900
2	2200	3200	1850	2150	3550	2950	2950	3650	1500	2000	1800	2650	2900	600
3	1600	1450	800	250	1550	900	1600	900	1200	2150	1300	2700	2550	2300
4	2400	3350	2850	2200	2600	2350	2450	1730	2250	4300	2450	1900	2400	1950
5	1300	1550	1900	1250	950	1100	950	2350	1150	1350	1100	550	1600	850
6	3100	3800	2500	1100	1650	1350	2100	3100	2750	2550	2900	1000	2300	1500
7	1850	4800	3200	2650	3200	2900	2550	2300	2800	1500	1400	1950	900	1750
8	1800	3200	2050	1500	2000	1800	2150	3600	3250	3200	1950	1000	1500	1750
9	950	950	300	400	550	450	900	850	800	1150	1400	1750	1500	900
10	500	250	300	150	200	250	200	250	150	900	1250	900	900	1300
11	350	350	1500	450	750	550	600	900	700	800	600	1050	1400	600
12	500	500	1100	900	250	400	750	1250	1700	1000	1500	1300	700	1650
13	3050	500	1800	2050	1900	2050	2250	1850	450	950	1000	2250	500	2850
14	1600	1850	1600	1600	900	1250	800	750	2250	1450	700	500	1600	1000
15	800	1250	1600	750	700	750	400	700	1600	700	1500	900	1800	800
16	1600	2350	1000	2000	1000	1500	1350	900	1600	3300	2100	1100	3350	2700
17	1750	600	700	600	1500	1050	1650	1150	850	850	1650	600	350	800
C1	850	600	1000	600	750	750	800	900	850	950	1250	900	900	850
Mediana	1600	1550	1600	1250	1500	1250	1600	1250	1600	1450	1500	1050	1600	1500
C3	1850	3200	1900	2050	1900	2050	2250	2350	2250	2550	1950	1900	2400	1950

Anexo 2: Recuentos de huevos en la materia fecal (hpg) de los caballos tratados con Abamectina i.m.

ANIMAL/DIA	-14	-7	0	7	14	21	28	35	42	49	56	63	70	77
1	3200	3550	4800	0	0	0	0	0	850	300	200	1150	1050	750
2	1200	4100	3250	0	0	350	750	550	600	750	650	400	550	500
3	3050	2000	3450	0	0	0	0	0	500	400	450	1250	1250	650
4	2300	2000	1450	0	100	100	550	200	250	850	300	2100	300	1500
5	350	2550	1600	0	0	0	0	0	550	450	600	800	800	1450
6	750	1600	1100	0	0	0	0	0	600	100	450	200	450	2100
7	250	1050	900	0	0	0	0	0	650	500	700	300	250	700
8	100	650	500	0	0	0	0	0	0	250	0	200	50	1150
9	1800	3950	500	0	0	0	0	0	300	400	300	550	450	2050
10	1200	2550	2850	0	0	0	0	0	0	0	350	50	0	550
11	900	2100	800	0	0	0	0	0	50	0	550	600	100	200
12	700	300	500	0	0	0	0	50	50	200	0	250	450	850
13	1200	700	700	0	0	0	0	0	0	0	0	0	550	900
14	400	2100	500	0	0	0	0	0	150	0	0	0	400	1800
15	250	850	800	0	0	0	0	0	0	0	0	0	300	600
16	1900	1550	2950	0	0	0	0	0	100	250	250	0	100	1450
17	2350	950	950	0	0	0	0	0	650	100	350	300	750	500
C1	400	950	700	0	0	0	0	0	50	0	0	50	250	600
Mediana	1200	2000	950	0	0	0	0	0	250	250	300	300	450	850
C3	1900	2550	2850	0	0	0	0	0	600	400	450	600	550	1450

Anexo 3: Recuentos de huevos en la materia fecal (hpg) de los caballos tratados con Abamectina oral.

ANIMAL/DIA	-14	-7	0	7	14	21	28	35	42	49	56	63	70	77
1	2300	3300	2750	0	0	0	0	0	0	750	1700	1600	1100	2150
2	1700	2400	2150	0	0	0	0	0	750	1050	800	2750	1800	1250
3	750	1500	1450	0	0	0	0	0	800	800	500	400	450	600
4	2950	4750	3650	0	0	0	0	0	0	1300	2650	1300	1000	750
5	2450	2200	1700	0	0	0	0	0	0	100	800	900	2000	1900
6	2750	3000	2950	0	0	0	0	0	50	1100	1500	750	850	1300
7	1100	1700	1550	0	0	0	0	0	0	300	950	1850	1150	1600
8	1000	750	900	50	0	0	0	0	350	650	400	800	300	400
9	800	800	600	0	0	0	0	100	100	500	450	850	600	1000
10	1150	1050	800	0	0	0	0	300	1050	650	600	1450	1250	350
11	1700	1650	1600	0	0	0	0	0	650	500	650	150	450	2150
12	300	650	950	0	0	0	0	0	100	0	1150	500	1500	1300
13	100	450	250	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	400
14	3850	2600	2300	0	0	0	0	0	0	0	500	0	650	550
15	2150	450	850	0	0	0	0	0	100	200	950	250	1000	1000
16	1350	1850	1200	0	0	0	0	100	850	1000	1200	850	350	1100
17	1300	1050	900	0	0	0	0	0	0	200	100	350	200	1050
C1	1000	800	900	0	0	0	0	0	0	200	500	350	450	600
Mediana	1350	1650	1450	0	0	0	0	0	100	500	800	800	850	1050
C3	2300	2400	2150	0	0	0	0	0	650	800	1150	1300	1150	1300

Anexo 4: Recuentos de huevos en la materia fecal (hpg) de los caballos tratados con Doramectina i.m.

ANIMAL/DIA	-14	-7	0	7	14	21	28	35	42	49	56	63	70	77
1	1500	1300	2100	200	550	950	1000	550	200	700	900	900	700	100
2	250	1200	550	0	100	450	700	350	400	950	750	100	500	600
3	2750	3700	3300	0	950	1200	500	1050	1750	1400	1550	650	1000	3000
4	1800	2250	3800	250	650	450	600	600	1750	700	400	900	700	1150
5	2400	2500	1950	1000	900	1350	2000	400	100	1250	800	2700	750	2250
6	2550	3200	1700	600	800	2200	1100	200	150	150	400	600	450	550
7	1050	750	1650	400	200	400	800	450	400	1600	1500	1200	500	800
8	2050	3450	3350	400	1250	750	2750	1900	850	600	700	1450	1300	800
9	550	600	850	0	0	0	450	0	300	300	1800	200	400	400
10	3400	3700	1250	800	550	650	2250	1250	1300	3100	2750	2300	1950	2150
11	1150	1950	1950	0	50	300	0	250	100	0	0	0	0	100
12	900	100	400	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
13	1500	1600	1850	0	0	0	0	0	100	0	600	0	150	800
14	500	1100	450	0	150	250	300	100	1000	200	1000	400	400	750
15	1200	1400	2250	0	0	0	0	0	50	50	0	0	200	350
16	1550	800	3300	800	300	450	700	350	700	900	800	200	500	650
17	550	300	2550	0	150	300	350	250	400	300	900	650	600	750
C1	900	800	1250	0	50	250	300	100	100	150	400	100	400	400
Mediana	1500	1400	1950	0	200	450	600	350	400	600	800	600	500	750
C3	2050	2500	2550	400	650	750	1000	550	850	950	1000	900	700	800

Anexo 5: Recuentos de huevos en la materia fecal (hpg) de los caballos tratados con Doramectina oral.

ANIMAL/DIA	-14	-7	0	7	14	21	28	35	42	49	56	63	70	77
1	2000	2100	2250	0	0	0	0	350	0	300	1250	950	250	1200
2	1550	1200	3350	0	0	0	0	200	950	700	400	550	650	1500
3	1200	400	750	0	0	0	0	600	2650	2450	2150	1000	2150	4650
4	1500	2100	2350	0	0	0	0	0	150	1150	1150	2750	1700	2400
5	950	1300	1200	0	0	0	0	0	50	300	900	2000	300	750
6	2800	3100	1450	0	0	0	0	300	400	200	800	1400	1100	1250
7	2650	3700	2050	0	0	0	0	700	450	600	950	1800	1300	1000
8	1600	1600	2550	0	0	0	0	0	250	400	300	1200	750	2200
9	1550	2250	3100	0	0	0	0	1450	850	1250	1700	400	1850	400
10	1750	1680	1750	0	0	0	0	250	500	650	800	1050	1150	1550
11	1250	2050	1150	0	0	0	50	250	1050	1400	700	1500	2500	2050
12	3100	1050	3400	0	0	0	0	250	0	750	1100	800	2650	2750
13	400	500	200	0	0	0	0	0	250	150	100	0	350	750
14	550	700	800	0	0	0	0	0	0	100	250	150	300	300
15	950	350	250	0	0	0	0	0	750	450	450	600	50	200
16	4500	4050	2400	0	0	0	0	0	0	0	200	1000	900	2600
17	1850	400	500	0	0	0	0	0	350	0	200	900	1500	650
C1	1200	700	800	0	0	0	0	0	50	200	300	600	350	750
Mediana	1550	1600	1750	0	0	0	0	200	350	450	800	1000	1100	1250
C3	2000	2100	2400	0	0	0	0	300	750	750	1100	1400	1700	2200

AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mis más sinceros agradecimientos a:

Dr. Gerold Sievers, profesor patrocinante, por todo su apoyo, su valiosa ayuda, constante dedicación y amistad dada en la elaboración de mi Memoria.

Dr. Raúl González, Mayor de Ejército por ser el impulsor de la idea; por su amistad y disposición al facilitar el predio junto con los animales requeridos para realizar este trabajo. Además agradezco la cooperación desinteresada de los trabajadores del Haras Nacional y a esta institución por su disposición para llevar a cabo mis ensayos.

Dra. Paula Gädicke, por su excelente disposición y gran colaboración en la parte estadística de mi Memoria.

Dr. Gastón Valenzuela por su amistad y buena voluntad en la corrección de mis referencias.

Sr. Belisario Monsalve por su amistad y su valiosa cooperación en los trabajos de laboratorio.

A mis padres Hugo y Magali, y mis queridas hermanas Pilar y Paulina por su amor, comprensión e infinito apoyo.

A mis compañeros, amigos memorantes y ayudantes del Laboratorio de Parasitología.

Y a todas las personas, que ayudaron desinteresadamente en la realización de este trabajo.