Disposición plasmática y eficacia comparativa de ivermectina y doramectina frente a *Triatoma infestans* en un modelo aviar.

Comparative plasma dispositions and efficacy of ivermectin and doramectin against *Triatoma infestans* in avian model

Martin Dadé1,2 ,Martin Daniele2, Pía Silvestrini3, Nora Mestorino2

1Cátedra de Farmacología Básica (General y Farmacodinamia), Facultad de Ciencias Médicas. UNLP. 60 y 120 s/n, 1900, La Plata, Buenos Aires, Argentina. mdade@med.unlp.edu.ar

2 Laboratorio de Estudios Farmacológicos y Toxicológicos (LEFyT) Facultad de Ciencias Veterinarias, UNLP. 60 y 118 s/n, 1900, La Plata, Buenos Aires, Argentina. noram@fcv.unlp.edu.ar

3 Bioestadística, Facultad de Ciencias Veterinarias, UNLP. 60 y 118 s/n, 1900, La Plata, Buenos Aires, Argentina.

**INTRODUCCIÓN:** de acuerdo a los lineamientos de **“**la Iniciativa del Cono Sur” (1991), tenemos dos objetivos principales para el control del Mal de Chagas: eliminar al principal vector de la enfermedad (*Triatoma infestans*) e interrumpir la transmisión de *Trypanosoma cruzi* por transfusión sanguínea (1). Con respecto al primer objetivo planteado, en Argentina en las últimas décadas se han desarrollado campañas de rociado con piretroides de alto poder residual en zonas endémicas, para cumplir con el segundo objetivo se promulgó la “Ley Nacional 26.281” en el año 2007, la que contempla la obligatoriedad de los controles serológicos en donantes y receptores de órganos, tejidos y de sangre a transfundir. Estas medidas permitieron que en Argentina disminuyera de manera considerable y sostenida, tanto la transmisión por vía transfusional como la transmisión por vía vectorial. Si bien se puede entender como un éxito el retroceso sostenido del territorio habitado por *T. infestans*, no podemos desconocer que el uso masivo de insecticidas piretroides sumado a la sub-dosificación observada fundamentalmente a nivel del ecosistema que conforma el peridomicilio, llevó al desarrollo de distintos focos de vinchucas resistentes a los insecticidas empleados.

El tratamiento de los animales, fuente de alimentación para las vinchucas, que habitan el domicilio-peridomicilio con sustancias activas frente a *T. infestans*, se ha convertido en una de las principales líneas de investigación para contrarrestar al fenómeno de resistencia a los piretroides. De manera tal que en el presente estudio pretendemos evaluar la eficacia de dos endectocidas, doramectina e ivermectina, sobre *T. infestans* utilizando un modelo aviar. Simultáneamente nos planteamos evaluar el perfil farmacocinético seguido por ambas moléculas administradas en gallinas con el objetivo de correlacionar los niveles plasmáticos con la eficacia anti-triatoma.

**MATERIALES Y MÉTODOS**: se utilizaron 12 gallinas (Rhode island) sanas de un peso de 2.5-2.8 Kg. Los ejemplares de *T. infestans* utilizados en el ensayo fueron 1800 ninfas de quinto estadio con 15 días de ayuno y mantenidos en condiciones controladas de temperatura 25-30°C, 50-70 % HR y foto-período 12:12 h. Los ejemplares de *T. infestans* fueron provistos por el Centro de Referencia de Vectores, Córdoba, Argentina y se encontraban libres de *Trypanosoma cruzi*. Las gallinas fueron divididas en 3 grupos de 4 individuos cada uno. Cada grupo fue alojado en jaulas separadas. Las gallinas de los grupos 1 y 2 (GT1-GT2) recibieron, en forma *spot on,* ivermectina (IVM) y doramectina (DRM) respectivamente, ambas al 0.5% en dimetilsulfóxido (DMSO) a razón de 600 µg/Kg de peso vivo. A los animales del grupo 3 se les administró DMSO, considerándose como grupo control (GC). Para evaluar la eficacia de ambas moléculas sobre las vinchucas, se inmovilizaron las gallinas, tanto de los grupos GT como del grupo GC, y a distintos tiempos horarios durante 28 días postadministración se permitió que lotes de 10 vinchucas se alimentasen *ad libitum* sobre las aves durante un periodo de una hora. La mortalidad de los insectos se registró cada 24 hs durante una semana postalimentación. A partir de los porcentajes diarios de reducción de ejemplares de *T. infestans*, se calculó el área bajo la curva (ABC) y se establecieron los tiempos de eficacia del antiparasitario (EF%). Se aplicó un análisis no compartimental, mediante la regla trapezoidal, con el empleo del paquete informáticoWinNonLin 6.2. Se calculó la mortandad de vinchucas con un intervalo de confianza 95% (IC95). Para el estudio farmacocinético de ambos endectocidas, se obtuvo sangre en jeringas heparinizadas a partir de la vena del ala y a diferentes tiempos post-adminstración hasta los 28 días a cada uno de los animales experimentales. Los endectocidas fueron cuantificados en las muestras plasmáticas obtenidas por cromatografía líquida de alta presión con detección fluorométrica (HPLC-FLU). Se siguió un método analítico validado en nuestro laboratorio (SOP: IVM-PL-VMA-10/02) (2). El análisis farmacocinético de los datos se realizó con el empleo del paquete informático WinNonlin Professional 6.2 (Pharsight Corporation). La discriminación del modelo cinético que mejor se ajusta al perfil plasmático de IVM en función del tiempo en aves se realizó aplicando el test MAICE (Minimum Akaike Information Criterion Estimation).

**RESULTADOS**: el porcentaje de mortandad de las ninfas durante todo el ensayo fue de 24 y 31% para IVM y DRM respectivamente. La reducción de vinchucas (RE%) comenzó a las 24 h, siendo de un 20 y 25% para IVM y DRM. Ambas moléculas mostraron la máxima mortalidad sobre las ninfas a las 120 hs (46 y 63%) para IVM y DRM respectivamente. El perfil plasmático tanto de IVM como DRM se ajustó a un modelo monocompartimental abierto de primer orden. IVM se absorbió rápidamente, alcanzando una concentración máxima (Cmax) de 64.7 ± 15.4 ng/mL a las 48 h (Tmax) post-aplicación. Las concentraciones plasmáticas fueron mensuradas hasta las 360 h con niveles de 0.7 ng/mL. En el caso de DRM la Cmax fue 100.5 ± 27.4 ng/mL, alcanzándose a las 132 hs postaplicación (Tmax). A las 360 hs postadministración los niveles de DRM se encontraron en el orden de 0.2 ng/mL.

**DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN**: ambos endectocidas presentaron un comportamiento similar. Se registró la mayor eficacia frente a *T. infestans* cuando las concentraciones plasmáticas de ambas moléculas alcanzaron la Cmax. Esto indicaría que la mortalidad de las ninfas, tras un determinado tiempo post-administración, estaría directamente relacionada con la concentración plasmática de las moléculas. Considerando que en el presente estudio, empleamos formulaciones experimentales, tanto de IVM como de DRM, disuelta en DMSO, y que se logró cierta eficacia frente a vinchucas, podemos concluir que ambos antiparasitarios pueden tener un potencial efecto en el control del vector del Mal de Chagas a nivel peridomiciliario. Si bien no se obtuvo una eficacia del 100%, se obtuvieron datos suficientes para sentar las bases a partir de las cuales se continuará optimizando el modelo y ensayando diferentes formulaciones para maximizar la eficacia triatomicida obtenida.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Salvatella R Schofield J. Enfermedad de Chagas.Iniciativas para su control en Latinoamérica. Biomedica 2006 2(1):23.
2. Errecalde JO, Echeverria J, Mestorin N, Soraci A. Bioequivalencia entre dos productos a base de ivermectina. Revista de Medicina Veterinaria. 1996, 77(2):92-96.