

Series:
Comunicaciones Técnicas
ISSN 1667-4006

**COMUNICACION TECNICA Nº 770
ÁREA PRODUCCIÓN ANIMAL**

**Evaluación de la eficacia de antisárnicos contra
Psoroptes ovis en ovinos**

*Larroza, M.; Soler, P.; Robles, C.; Martinez, A.; Cabrera, R.;
Canton, C.; Ballent, M.; Lannuse, C.; Lifschitz, A*

2021

■ **Ediciones**

Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria
Centro Regional Patagonia Norte
Estación Experimental Agropecuaria Bariloche. "Dr. Grenville Morris"
eeabariloche.cd@inta.gov.ar



Evaluación de la eficacia de antisárnicos contra *Psoroptes ovis* en ovinos

Larroza, M.¹; Soler, P.¹; Robles C.¹; Martínez, A.¹.; Cabrera, R.¹; Canton, C.²; Ballent, M.²; Lanusse, C.²; Lifschitz A.².

1: Grupo de Salud Animal, Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (INTA), Modesta Victoria 4450, 8400, Bariloche, Argentina

2: Laboratorio de Farmacología, Centro de Investigación Veterinaria de Tandil (CIVETAN) (UNCPBA-CICPBA-CONICET), Facultad de Ciencias Veterinarias, UNCPBA, Tandil, Argentina

En el presente informe técnico se describen los principales resultados obtenidos en estudios de eficacia de formulaciones inyectables de ivermectina (IVM) y doramectina (DRM) contra *Psoroptes ovis* en ovinos infestados experimentalmente, su relación con la farmacocinética, y las recomendaciones prácticas que se sugieren para el uso de estos productos a partir de los resultados encontrados. Los estudios en los que se basa este informe fueron realizados por el Grupo de Salud Animal de la EEA INTA Bariloche y el Laboratorio de Farmacología del Centro de Investigación Veterinaria de Tandil (CIVETAN).

Los trabajos completos se encuentran publicados en las siguientes revistas:

- Falla en la eficacia de dos formulaciones de ivermectina contra *Psoroptes ovis* (Hering, 1838) en ovinos. Revista FAVE, sección Ciencias Veterinarias.
<https://bibliotecavirtual.unl.edu.ar/publicaciones/index.php/FAVEveterinaria/article/view/9292>
- Doramectin efficacy against *Psoroptes ovis* in sheep: Evaluation of pharmacological strategies. Revista Experimental Parasitology
https://www.researchgate.net/publication/344302105_Doramectin_efficacy_against_Psoroptes_ovis_in_sheep_Evaluation_of_pharmacological_strategies

Introducción

La sarna común o sarna psoróptica ovina es una enfermedad parasitaria altamente contagiosa, producida por ácaros del género *Psoroptes* var *ovis*. En Argentina, es la ectoparasitosis que mayores daños y pérdidas económicas causa en la producción ovina y su denuncia y control es obligatorio según lo establece el Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria (SENASA, Ley N° 14.305).

La enfermedad se transmite principalmente por contacto directo entre ovinos, causando una dermatitis alérgica exudativa con formación de costras, alopecia y lesiones intensamente pruriginosas. Los animales sufren pérdida de su condición

Correspondencia: Marcela Larroza. Grupo de Salud Animal, Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (INTA), Modesta Victoria 4450, 8400, Bariloche, Argentina. E-mail: larroza.marcela@inta.gob.ar

corporal y peso, anemia y emaciación, y en casos graves o en animales que no reciben tratamientos, puede ocurrir la muerte.

Las formas de tratamiento contra la sarna psoróptica disponibles actualmente en la Argentina son los baños de inmersión y la aplicación de productos inyectables subcutáneos aprobados oficialmente por el SENASA como antisárnicos para ovinos. Los productos utilizados en los tratamientos por inmersión son organofosforados (diazinón), y piretroides (cipermetrina y deltametrina), mientras que las drogas inyectables son del grupo de las lactonas macrocíclicas, principalmente avermectinas (ivermectina y doramectina), con esquemas terapéuticos que incluyen 2 dosis con un intervalo de aplicación de 7 días, o una sola dosis con productos de larga acción.

Si bien la efectividad antisárnica de las lactonas macrocíclicas ha sido ampliamente comprobada, en los últimos años se ha reportado en el Reino Unido la resistencia de *P. ovis* a la Ivermectina (IVM), la doramectina (DRM) y la moxidectina mediante pruebas in vitro. En nuestro país también se han registrado fallas en la efectividad de tratamientos a campo contra sarna ovina con IVM y DRM, en esquemas de aplicación de una o dos dosis, principalmente en la zona sur de la Provincia de Buenos Aires.

En este contexto, el objetivo general de estos trabajos fue evaluar la eficacia de cuatro esquemas terapéuticos con dos formulaciones de IVM y dos formulaciones de DRM en ovinos confinados y artificialmente infestados con *P. ovis*. Adicionalmente se midieron las concentraciones de IVM y DRM en plasma para establecer una relación farmacocinética-farmacodinámica luego de la administración de las formulaciones.

Ensayos de eficacia de Ivermectina

Metodología

El estudio fue realizado en instalaciones cuarentenarias del Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (INTA), en la Estación Experimental Agropecuaria de San Carlos de Bariloche, Río Negro, Argentina. Diecinueve ovinos Merino adultos fueron inoculados artificialmente con una cepa de *P. ovis* proveniente de un establecimiento con reporte de fallas en la efectividad del control de sarna clínica tratada con lactonas macrocíclicas. Una vez que se comprobó la infestación activa de todos los animales por *P. ovis*, mediante la observación de ácaros vivos en raspajes de piel, los ovinos fueron separados en tres grupos experimentales, en corrales aislados.

Los ovinos de cada grupo recibieron los siguientes tratamientos, con dosis calculadas individualmente para cada animal, de acuerdo a su peso corporal al comienzo del ensayo (Día 0).

- Grupo IVM 1%: (n: 6) tratados con IVM (Ivomec®, Merial), vía subcutánea, a la dosis de 0,2 mg/kg, los días 0 y 7.

[Escriba aquí]

- Grupo IVM 3,15%: (n: 7) tratados con IVM (Ivermectin L.A. ®, Over), vía subcutánea a la dosis de 1,05 mg/kg, el día 0.
- Grupo Control: (n: 6) sin tratamiento.

Los días 0, 7, 14, 21 y 28 post-tratamiento se realizaron raspajes de piel y se tomaron seis muestras sobre lesiones activas y en los bordes para el conteo de ácaros en el laboratorio mediante observación directa en lupa estereoscópica y se registraron los valores individuales de conteos de ácaros vivos para cada animal. La eficacia de los tratamientos fue calculada mediante la comparación de los conteos de ácaros en los grupos tratados y el grupo control, de acuerdo a protocolos validados internacionalmente por la Asociación Mundial para el Avance de la Parasitología Veterinaria (WAAVP). Para las determinaciones farmacológicas se tomaron muestras de sangre en tubos de sangrado con anticoagulante los días 7, 14, 21, 28 y 35 días post tratamiento. El plasma fue separado por centrifugación y conservado a -18°C para determinar las concentraciones de IVM mediante análisis por cromatografía líquida de alta performance (HPLC).

Resultados

En el Grupo IVM 1 % y en el Grupo IVM 3,15 % se observó una disminución significativa en los conteos promedio de ácaros a los días 7 y 14 post tratamiento. Dichos conteos continuaron descendiendo gradualmente hasta el día 28 post-tratamiento, pero sin llegar a negativizar ninguno de los dos grupos (Tabla 1). La eficacia de IVM contra *P. ovis* alcanzó su máximo valor al día 28 post tratamiento para el Grupo IVM 1% (93,3%), mientras que en el Grupo IVM 3,15% la máxima eficacia se obtuvo el día 21 (95,9%) (Tabla 2). Ambos tratamientos tuvieron una tendencia significativa en el tiempo a disminuir la carga de ácaros respecto al control. Esta tendencia se observa específicamente a partir de los 14 días y se sostuvo hasta el final del experimento.

Tabla 1. Promedios de ácaros vivos (promedio, rango) al inicio del ensayo (día 0) y a lo largo de los días del muestreo post-tratamiento en ovinos tratados con IVM al 1 % y al 3,15 %, y en el grupo control.

CONTEO DE ACAROS					
	Día 0	Día 7	Día 14	Día 21	Día 28
Grupo Control	17,0 (6-59)	16,7 (4-50)	8,7 (0-19)	10,5 (0-17)	5,0 (0-13)
Grupo IVM 1%	31,3 (2-70)	23,2 (0-98)	1,5 (0-7)	1,0 (0-4)	0,3 (0-2)
Grupo IVM 3,15%	17,1 (8-26)	7,3 (0-25)	1,6 (0-8)	0,4 (0-3)	0,3 (0-2)

[Escriba aquí]

Tabla 2. Porcentajes de eficacia contra *P. ovis* obtenido en los diferentes días del muestreo post-tratamiento con las formulaciones de IVM al 1 % y al 3,15 % en ovinos.

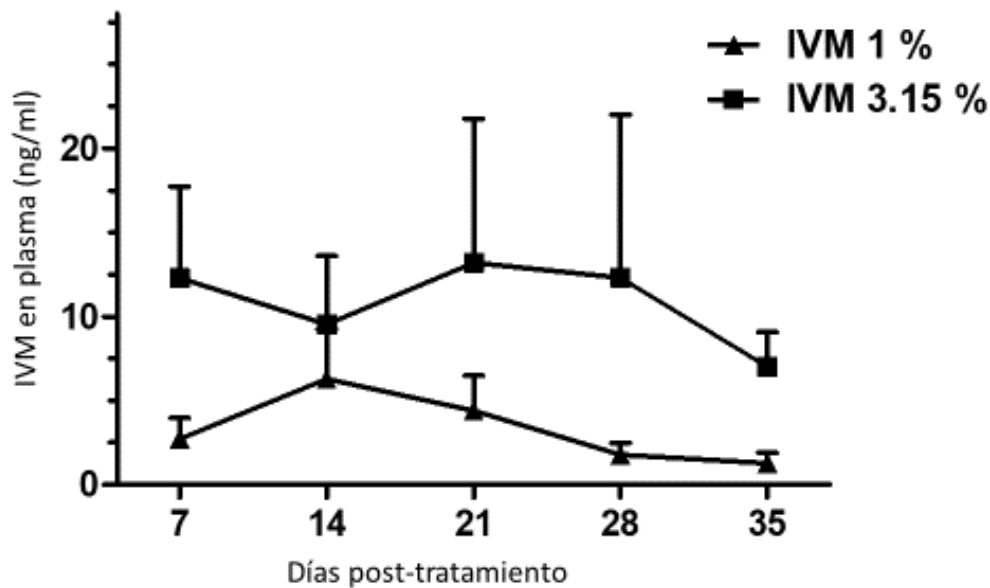
EFICACIA (%)				
	Día 7	Día 14	Día 21	Día 28
Grupo IVM 1%	-39,0*	82,7	90,5	93,3
Grupo IVM 3,15%	56,3	81,9	95,9	94,3

Nota. *El valor es negativo ya que el conteo total de ácaros del Grupo IVM 1% fue mayor al conteo total de ácaros del Grupo Control al día 7 post tratamiento.

Con respecto a las determinaciones de IVM en plasma, se obtuvieron concentraciones hasta el día 35 post-tratamiento para las dos formulaciones evaluadas. Tras la administración de la formulación IVM 3,15%, las concentraciones del principio activo fueron significativamente más altas a los días 7, 21, 28 y 35 (rango de 13,2 a 7,0 ng/ml) comparadas a las obtenidas luego de administrar IVM 1 % (rango de 7,79 a 1,31 ng/ml) (Figura 1).

Figura 1. Concentraciones plasmáticas promedio (\pm desvío estándar) de IVM luego de la administración subcutánea de una formulación al 1 % los días 0 y 7, y otra al 3.15 % al día 0, en ovinos infestados con *P. ovis*.

[Escriba aquí]



Ensayos de eficacia de Doramectina

Metodología

La metodología implementada para los recuentos de ácaros y para los análisis farmacocinéticos fue similar a los ensayos anteriormente descritos. En este caso, se trabajó con 23 ovinos infestados experimentalmente con *P. ovis*, con los que se conformaron los grupos experimentales que recibieron los siguientes tratamientos, con dosis calculadas de acuerdo al peso corporal individual al comienzo del ensayo (Día 0).

- Grupo 1: (n = 8) tratado con DRM 1% (Dectomax®, Zoetis Argentina), vía subcutánea, a la dosis de 0,2 mg/kg, los días 0 y 7.
- Grupo 2: (n = 8) tratado con DRM 3,15% (Flok®, Biogénesis – Bagó Argentina) vía subcutánea, a la dosis de 1,26 mg/kg el día 0.
- Grupo 3: (n = 7) control sin tratamiento.

[Escriba aquí]

Tanto los raspajes de piel para conteos de ácaros y determinaciones de eficacia, como la toma de muestra de sangre para los análisis farmacocinéticos fueron realizados los días 0, 7, 14, 21, 28, 35 y 42.

Resultados

Al comienzo de la prueba (día 0), los promedios de ácaros en los grupos 1 y 2 fueron 34,5 y 31,1 respectivamente. El día 7 se observó una significativa disminución en el recuento de ácaros en el grupo 1 (DRM 1%), y continuó descendiendo hasta el día 42. La máxima eficacia de esta formulación fue del 98,8%, registrada el día 28, manteniendo un porcentaje aproximado de eficacia hasta el final de los ensayos (97,3-97,8%). En el caso del grupo 2 (DRM al 3,15%), el recuento de ácaros disminuyó significativamente el día 7 y continuó disminuyendo hasta alcanzar el 100% de eficacia el día 35. Este porcentaje de eficacia se mantuvo hasta el final de la prueba, el día 42 post tratamiento (Tablas 3 y 4)

Tabla 3. Promedios de ácaros vivos (promedio, rango) al inicio del ensayo (día 0) y a lo largo de los días del muestreo post-tratamiento en ovinos tratados con DRM al 1 % y al 3,15 %, y en el grupo control.

CONTEO DE ACAROS							
	Día 0	Día 7	Día 14	Día 21	Día 28	Día 35	Día 42
Grupo Control	49,6 (7-144)	39,1 (5-109)	47,0 (10-93)	61,7 (12-165)	42,9 (5-94)	28,0 (5-61)	22,7 (9-42)
Grupo DRM 1%	34,5 (6-128)	6,7 (0-20)	2,5 (0-5)	1,0 (0-2)	0,5 (0-2)	0,7 (0-2)	0,5 (0-3)
Grupo DRM 3,15%	35,1 (9-74)	8,4 (0-21)	7,0 (0-22)	1,2 (0-3)	0,4 (0-1)	0	0

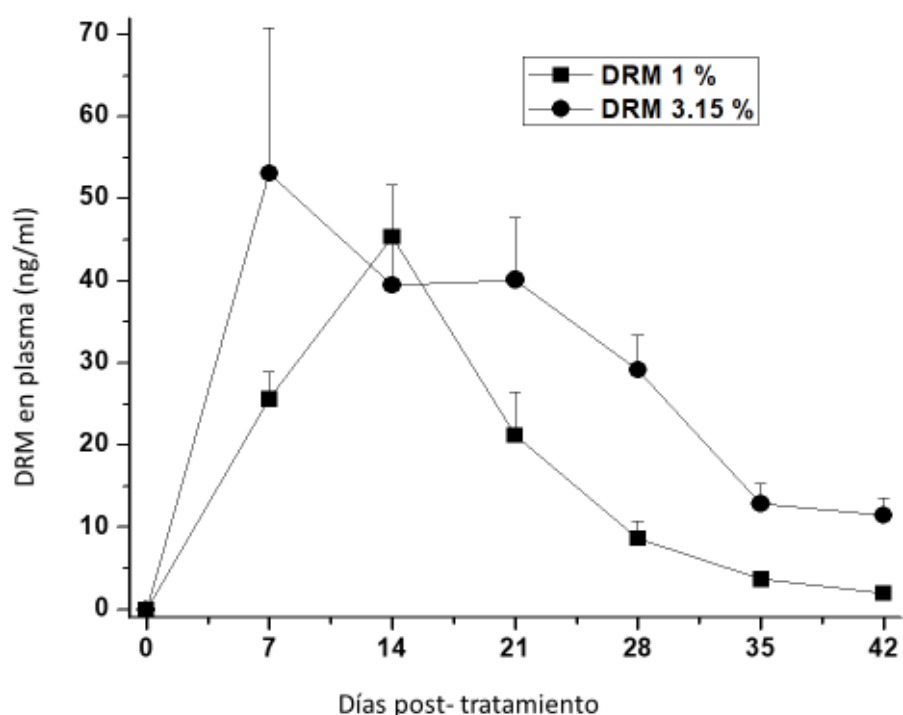
Tabla 4. Porcentajes de eficacia contra *P. ovis* obtenido a lo largo de los diferentes días del muestreo post-tratamiento con las formulaciones de DRM al 1 % y al 3,15 % en ovinos.

EFICACIA (%)						
	Día 7	Día 14	Día 21	Día 28	Día 35	Día 42
Grupo DRM 1%	82,8	94,7	98,4	98,8	97,3	97,8
Grupo DRM 3,15%	78,6	85,1	98	99,1	100	100

[Escriba aquí]

Se registraron altas concentraciones en plasma luego de la administración de ambas formulaciones de DRM, sin embargo, las concentraciones plasmáticas de DRM el día 28 post-tratamiento fueron de 8,65 ng/mL en el grupo 1 (DRM 1%) y 29,2 ng/mL en el grupo 2 (DRM 3.15%). Esto muestra que la formulación de larga acción de DRM alcanzó mayores niveles de exposición y concentraciones plasmáticas más sostenidas (Figura 2).

Figura 2. Concentraciones plasmáticas promedio (\pm desvío estándar) de DRM luego de la administración subcutánea de una formulación al 1 % los días 0 y 7, y otra al 3,15 % al día 0, en ovinos infestados con *P. ovis*.



Conclusiones

Entre las drogas disponibles para el tratamiento de la sarna ovina, la IVM, y más recientemente la DRM han sido elegidas debido a su excelente eficacia contra *P. ovis*, tanto con esquemas de tratamiento en 2 aplicaciones con las formulaciones tradicionales al 1 %, o con formulaciones de larga acción al 3,15%, en una única aplicación. A su vez, ofrecen una alternativa menos laboriosa, y con menores necesidades de instalaciones y personal que los baños de inmersión para el tratamiento de las majadas y se pueden aplicar en cualquier época del año independientemente del clima.

En los estudios realizados, se pudo comprobar que en el caso de los tratamientos con IVM, a pesar de los niveles adecuados de fármaco obtenidos en sangre, ninguna de las dos formulaciones y esquemas terapéuticos evaluados logró el efecto acaricida del 100%, por lo cual no se logró la curación de los animales. Teniendo en cuenta que la IVM tarda

[Escriba aquí]

varios días en lograr su efectividad luego de su aplicación, ya que no mata a toda la población de ácaros hasta 14 días después del tratamiento, se esperaría que la efectividad del 100% se alcance el día 14. Sin embargo, con ambas formulaciones la efectividad en esa fecha fue cercana al 80%, sin diferencias significativas entre los tratamientos con IVM 1% e IVM 3,15%.

Aunque no se conocen las concentraciones mínimas efectivas de IVM contra *P. ovis*, es claro que los niveles de fármaco alcanzados en este ensayo luego de la administración de IVM 1% no lograron negativizar todos los animales alcanzando una eficacia máxima de 93,3% el día 28 post tratamiento. Los mayores y más sostenidos perfiles de IVM en sangre obtenidos tras la administración de IVM 3,15 % tampoco fueron suficientes para alcanzar una eficacia de 100 % lo cual estaría mostrando una menor respuesta de los ácaros incluso a la exposición de mayores dosis de IVM. Esta evidencia podría estar reflejando el inicio de un proceso de resistencia de *P. ovis* hacia el fármaco IVM, lo cual podría explicarse teniendo en cuenta que el uso de IVM ha sido frecuente, y en muchos casos abusivo, en planes de control antiparasitario (interno y externo) durante los últimos 30 años. Este uso intensivo y prolongado podría haber causado una presión de selección sobre los ácaros, lo cual determinaría las fallas en la eficacia observadas actualmente en los tratamientos contra *P. ovis*.

Con respecto a las pruebas realizadas con DRM, se pudo comprobar que en el caso del esquema de administración de DRM al 1% en dos dosis, la máxima efectividad fue del 98,8%, y se alcanzó el día 28 post tratamiento, mientras que la eficacia de la formulación de DRM al 3,15% fue del 100%, el día 35 post tratamiento. Estos resultados tienen implicancias en relación a las normativas y planes de control actualmente establecidos en el país. En Argentina la sarna ovina es una enfermedad de denuncia y control obligatorio, y tanto su control como la aprobación de productos antisármicos se encuentra regulada por el SENASA. De acuerdo a estas regulaciones, los productos inyectables deben alcanzar una efectividad del 100%, es decir, lograr la eliminación total de los ácaros vivos, en un plazo no mayor a 15 días post tratamiento (SENASA, Resolución 270/84). Según los resultados obtenidos en estos ensayos, solo una de las formulaciones evaluadas logró la efectividad del 100% (DRM 3,15%), aunque el tiempo que requirió alcanzarla fue de aproximadamente el doble de lo establecido según las regulaciones oficiales del país. Teniendo en cuenta que todos los productos evaluados cuentan con aprobación oficial, estos resultados estarían indicando un descenso de la eficacia con respecto a la registrada en el momento de su aprobación.

Considerando que no se cuenta con nuevas drogas en el mercado que otorguen una alternativa terapéutica ante casos de efectividad reducida de tratamientos antisármicos con lactonas macrocíclicas, resulta fundamental el manejo cuidadoso y conservador de estas drogas, con el fin de preservar su uso en el tiempo. Para esto, las recomendaciones generales incluyen realizar siempre un adecuado manejo de la majada, que asegure la correcta dosificación de todos los animales del establecimiento, administrando los productos según su prospecto y siempre de acuerdo al peso de los animales, con productos aprobados oficialmente por el SENASA para su uso como antisármicos.

[Escriba aquí]

Considerando que el uso frecuente e intensivo de las mismas drogas durante períodos prolongados de tiempo conduce a la disminución de la eficacia, o a la generación de resistencia, es recomendable reservar el uso de las mismas para cuando esté indicado, es decir, cuando exista un diagnóstico veterinario de sarna psoróptica que justifique su aplicación en la majada. En caso de contar con instalaciones para realizar baños de inmersión, es aconsejable realizar estos baños con diazinón o cipermetrinas, y alternar con los tratamientos con lactonas macrocíclicas inyectables aplicados durante el invierno, o de un año al otro si fuese necesario.

De acuerdo a los resultados obtenidos en los estudios citados, se evidencia la necesidad de reevaluar los plazos considerados hasta el presente, tanto para los controles post tratamiento luego de la aplicación de productos inyectables, como para los períodos de cuarentena en los casos de ingreso de ovinos al establecimiento.

Con respecto a los controles post tratamiento, considerando que la efectividad de los tratamientos puede ser muy alta, pero no del 100%, puede ocurrir que permanezcan ácaros vivos en algunos animales, aún cuando se observe una mejora en la condición de los ovinos y no se evidencien signos de prurito. La permanencia de ácaros vivos, generará reinfestaciones en la majada, por lo cual se considera necesaria la incorporación de raspajes de control en los animales tratados, con el fin de corroborar la eliminación total de los ácaros vivos. A partir de la nueva información generada, se recomienda hacer el primer raspaje de control a partir del día 21 post tratamiento, y repetirlo semanalmente hasta la obtención de dos raspajes consecutivos negativos.

Con respecto al período de cuarentena, se sugiere realizar una revisión inicial al momento de ingreso de los animales, y una permanencia en aislamiento de la majada por un período de 30 días. La observación de los ovinos durante este período permitirá detectar signos de prurito, lesiones iniciales, o signos de sospecha, ante los cuales se realizarán raspajes para confirmar la presencia de ácaros. En caso de detectar ácaros, se procederá al tratamiento de todos los animales, seguido por los raspajes de control mencionados anteriormente. En caso de no detectar indicios de la enfermedad durante el período de cuarentena, se recomienda realizar una revisión final antes de reunir a los ovinos ingresantes con el resto de la majada.

La presencia y caracterización de las cepas de *P. ovis* con una menor susceptibilidad a las lactonas macrocíclicas debe investigarse en el corto plazo. En este contexto, estamos trabajando en el desarrollo y la aplicación de metodologías in vitro de bajo costo que permitan conocer la susceptibilidad de los ácaros a los diferentes principios activos, ante la detección de fallas en los tratamientos, con el fin de seleccionar la mejor opción terapéutica y preservar la vida útil de los compuestos disponibles.

Agradecimientos

Este trabajo fue financiado por el Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (INTA) (PNSA 1115055 / PE-E1-I002-001) y el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) (Proyecto PUE-CIVETAN). Agradecemos al Vet. Martín Abad por suministrar la cepa de ácaros utilizada en estos trabajos, y al Sr. José Garramuño por su colaboración

[Escriba aquí]

durante los trabajos de campo. Agradecemos el aporte del Dr. Alejandro Aparicio en los análisis estadísticos de los datos parasitológicos.

[Escriba aquí]