

Eficacia de la Azitromicina por vía oral en perros naturalmente parasitados por *Isoospora* spp.

C. Benitez Usher¹, C. Corrales², J. Dale³.

Resumen

Se estudió la eficacia de la azitromicina administrada en comprimidos por vía oral a una dosis de 30 mg/kg. de peso a perros naturalmente parasitados por *Isoospora* spp. Se utilizaron un total de catorce perros de raza ovejero alemán de ambos sexos y de dos a nueve meses de edad. El método de investigación parasitológica utilizado fue el de Willis. Se hicieron dos investigaciones. En la primera, se administró la droga durante 7 días seguidos y en la segunda en los días 0 y 3. Se trataron un total de 12 animales, mientras los dos restantes fueron controles. Los animales que recibieron el medicamento dieron resultado negativo al término de los ensayos. Los comprimidos fueron bien aceptados. No se observaron reacciones adversas al tratamiento.

Summary

The efficacy of azithromycin administered in pills at 30 mg/kg. body weight was tested in dogs naturally infected by *Isoospora* spp. A total of 14 male and female German Shepherd, aged 2-9 month old were used. The method of Willis was used to analyse faeces. Two trials were conducted, in which twelve dogs were treated and the remainder two were untreated controls. Azithromycin was administered orally daily during 7 days in the first experiment, and on days 0 and 3 in the second. Treated animals were negative at the end of the experiments.

Introducción

Los parásitos ocasionan grandes problemas sanitarios que deben controlarse para mantener a los animales en buen estado de salud. Los principales son los helmintos, artrópodos y protozoarios. Entre estos últimos, ocupan un lugar muy importante los coccidios, causantes de pérdidas económicas en animales como aves, conejos, porcinos, caprinos, ovinos, bovinos etc.^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21}. Su incidencia aumenta en las producciones intensivas debido fundamentalmente al hacinamiento, como es el caso de las explotaciones avícolas. Debido al continuo crecimiento del mercado de animales de compañía, últimamente los coccidios han adquirido gran relevancia en perros², y se han convertido en un problema endémico en los criaderos, donde se debe convivir con estos parásitos de muy difícil erradicación.

Su incidencia es mayor en animales jóvenes, ocasionando frecuentes diarreas muchas veces sanguinolentas, que pueden

conducir a la muerte del animal parasitado. En los criaderos de perros son factores pre-disponentes y que ayudan a la supervivencia de los ooquistes la humedad, la sombra, y el retiro poco frecuente de las heces. Si a esto le sumamos el nacimiento de cachorros durante todo el año, que son muy susceptibles, nos permite comprender el hecho de que el nivel de parasitismo en este tipo de población sea constante y que las camadas ya estén parasitadas a los pocos días de haber nacido.

El más común es el género *Isoospora*. Se caracteriza por ser de forma redonda u ovalada, medir entre 10 a 50 micras y tener en el interior de los ooquistes dos esporocistos, los que producen 8 esporozoitos en total. *I. bigemina* fue descrita en la Argentina en 1930¹

Es muy importante señalar que este parásito se ubica en el interior de las células epiteliales y subepiteliales del intestino delgado donde cumple su ciclo evolutivo en aproximadamente una semana, al cabo del

cual provocan el estallido y muerte de la célula parasitada.

Los medicamentos disponibles para el tratamiento de estas infecciones en caninos son escasos en el mercado argentino y en el mundo, y derivan de investigaciones realizadas en otras especies, principalmente aves, donde no se tiene en cuenta la posibilidad de tratamientos individuales, sino la medicación de la población en su conjunto. Debido a que con el tiempo se genera resistencia a estos productos, diversos equipos de investigación han estado trabajando en el desarrollo de vacunas², algunas de las cuales han sido registradas para uso avícola.

Frente a la necesidad de alternativas terapéuticas, se decidió realizar estudios con otros compuestos, eligiéndose la azitromicina entre varias posibilidades. Este es un antibiótico macrólido de amplio espectro de la familia de los azalidos, utilizado con éxito en medicina humana contra *Cryptosporidium*^{3, 4}, parásito que puede presentarse



¹ DMV, M. Sc., Ph.D. Consultor. Nazca 3545, (1419) Cap. Fed., Argentina.

² DMV, Laboratorio Labyes.

³ DMV, Bact. Clínico e Industrial. Laboratorio DeHavet.

cuando existe una baja de las defensas. También es efectivo contra *Toxoplasma gondii*²⁷.

La azitromicina posee dos características muy interesantes a tener en cuenta:

Se acumula intracelularmente²⁸, lo que permitiría atacar al parásito en el lugar donde cumple una parte de su ciclo de multiplicación pudiéndose así disminuir los días de tratamiento al no tener que esperar la terminación del ciclo evolutivo y la liberación de los merozoítos u ooquistes, para que el medicamento pueda actuar.

Su absorción muy rápida y su eliminación lenta permiten mantener un nivel terapéutico aceptable aun 96 hs. después de su administración. Una dosis diaria produce un efecto acumulativo²⁴.

Teniendo en cuenta todos estos datos, se decidió hacer pruebas de eficacia tendiendo a simplificar su dosificación, factor importante para el éxito en el tratamiento de los animales de compañía.

Materiales y Métodos

Los ensayos fueron efectuados en un criadero canino ubicado en la localidad de Ituzaingó, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. Se realizaron dos pruebas dosificando la azitromicina a 30 mg./kg. La primera administrándola diariamente por 7 días consecutivos y la segunda, también a 30 mg./kg., administrándola sólo los días 0 y 3. En el primer ensayo se trataron 7 animales y en el segundo 5, mientras que uno por cada ensayo quedó como control sin tratamiento.

Los animales utilizados eran de raza Ovejero Alemán de ambos sexos, con edades que oscilaron entre los 2 y 9 meses, fueron seleccionados en base a análisis previos de materia fecal. Las heces se recogieron de la jaula colectiva en la que se confinaron los animales durante el ensayo, y transportadas al laboratorio en cajas refrigeradas para su posterior análisis por el método de Willis dentro de las 24 horas de recibida la muestra.

Por ser este un método semicuantitativo el grado de parasitismo fue estimado de 0 a 4+ según la cantidad de ooquistes hallados en cada muestra. Se eliminaron aquellos animales negativos o con carga muy baja.

Durante toda la investigación se continuaron con las prácticas habituales del criadero, los animales estuvieron alojados en jaulas con piso de cemento, liberados diariamente para sus ejercicios, alimentados con ración balanceada para perros y se les suministró agua a voluntad.

La formación de los grupos se realizó ordenando a los perros según el grado de parasitismo, de mayor a menor. Los animales testigos fueron designados al azar.

La azitromicina fue suministrada a una dosis de 30 mg/kg., en forma de comprimidos de 200 mg cada uno, los días 0 al 6 en el primer experimento, y 0 y 3 en el segun-

do. Los animales fueron pesados individualmente el Día 0 para determinar con exactitud la dosis a administrar.

Para asegurar su total ingestión, los comprimidos fueron saborizados.

Durante todo el experimento los animales se observaron por lo menos 3 veces por día.

Resultados

Prueba 1:

Los animales del primer grupo se trataron del día 0 al 6 inclusive. En la Tabla 1 se indica la descripción de los animales por raza, sexo, edad y peso. En la Tabla 2 se muestra la estimación del grado de parasitismo previo al comienzo de la prueba, y en los días 4, 9 y 24 post-tratamiento. En el día 4 sólo uno de los tratados estaba po-

sitivo, y en los exámenes de los días 9 y 24 todos fueron negativos.

Prueba 2:

Los animales fueron tratados los días 0 y 3. En la Tabla 3 se efectúa descripción de los animales por raza, sexo, edad y peso. En la Tabla 4 se muestra la estimación del grado de parasitismo los días 0 y 9. Todos los animales del grupo tratado se mostraron negativos el día 9.

Basándose en estas pruebas, la azitromicina ha demostrado ser eficaz contra *Isospora* spp. en caninos, administrada a una dosis de 30 mg/kg. por vía oral ya sea diariamente por 7 días consecutivos, o en dos tomas con 72hs de intervalo entre cada una (los días 0 y 3).

En las dos pruebas no se detectaron reacciones adversas al tratamiento.

Tabla 1 Descripción de los animales: raza, sexo, edad (meses) y peso (kg.)

Ident.	Raza	Sexo	Edad	Peso	Dosis (comp*)
1	Ovejero Alemán	Hembra	3	17	2 1/2
2	Ovejero Alemán	Hembra	6	22	3 1/2
3	Ovejero Alemán	Hembra	3	14	2
4	Ovejero Alemán	Hembra	20	3	3
5	Ovejero Alemán	Macho	3	16	2 1/2
6	Ovejero Alemán	Hembra	5	20	3
7	Ovejero Alemán	Hembra	7	26	4
8 (testigo)	Ovejero Alemán	Macho	5	19	

Tabla 2 Resultado de los análisis de materia fecal por el método de Willis

Identif.	Día 0	Día 4	Día 9	Día 24
1 Trat.	Cocc. ++	Cocc. -	Cocc. -	Cocc. -
2 Trat.	Cocc. ++	Cocc. +	Cocc. -	Cocc. -
3 Trat.	Cocc. +	Cocc. -	Cocc. -	Cocc. -
4 Trat.	Cocc. +	Cocc. -	Cocc. -	Cocc. -
5 Trat.	Cocc. +	Cocc. -	Cocc. -	Cocc. -
6 Trat.	Cocc. +++	Cocc. -	Cocc. -	Cocc. -
7 Trat.	Cocc. +	Cocc. -	Cocc. -	Cocc. -
8 (testigo)	Cocc. +	Cocc. +	Cocc. +	Cocc. +

- Negativo. +Parasitismo por pocos coccidios. ++Parasitismo por mediana cantidad de coccidios. +++ Parasitismo por mucha cantidad de coccidios.

Tabla. 3 Descripción de los animales: raza, sexo, edad (meses) y peso (kg.)

Identif.	Raza	Sexo	Edad	Peso	Dosis (comp*)
9	Ovejero Alemán	Hembra	9	23	3 1/2
10	Ovejero Alemán	Hembra	7	20	3
11	Ovejero Alemán	Hembra	7	18	3
12	Ovejero Alemán	Hembra	6	17	2 1/2
13	Ovejero Alemán	Macho	2	6	1
14(testigo)	Ovejero Alemán	Hembra	2	7	



Discusión:

El importante rol patogénico de los coccidios es reconocido para diversas especies animales, y los principios activos utilizados para su tratamiento son varios, usados en forma individual o combinados.

Considerando la importancia creciente de esta parasitosis en perros y la información reunida sobre la azitromicina, se decidió explorar la eficacia de este producto teniendo en cuenta sobre todo dos factores: 1) su acción intracelular, 2) su larga permanencia en los tejidos⁴.

Este es el primer ensayo de eficacia de la azitromicina contra *Isospora* en perros, del que tengamos conocimiento, pero este antibiótico ya fue investigado y es utilizado con éxito en medicina humana contra va-

Tabla. 4 Resultado del análisis de materia fecal por el método de Willis.

Grupo	Día 0	Día 9
9 Trat.	Cocc. +	Cocc. -
10 Trat.	EDCC.+++	Cocc. -
11 Trat.	Cocc. ++	EDCC. -
12 Trat.	Cocc. +	Cocc. -
13 Trat.	Cocc. ++	Cocc. -
14 (testigo)	Cocc. +	Cocc. +

- Negativo, +Parasitismo por pocas coccidios, ++Parasitismo por mediana cantidad de coccidios, +++Parasitismo por mucha cantidad de coccidios.

rios parásitos tales como *Cryptosporidium*, *Toxoplasma*, etc.^{2, 7}.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en estas pruebas contra coccidios en perros, la eficacia contra otros agentes im-

portantes en medicina humana y el margen de seguridad, que permite una dosificación segura y simple, se estaría en presencia de un agente terapéutico de mucho valor en medicina veterinaria.

Bibliografía

1. Antequeda, E.A. Investigaciones parasitarias en perros de Buenos Aires. *Rev. Med. Vet.* 12:87-119. 1930.
2. Araujo, F.R., Guptill, D.R., Remington, J.S. Azithromycin, a macrolide antibiotic with potent activity against *Toxoplasma gondii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 32:755-757. 1988.
3. Besette, R.E., Amsden, G.W. Treatment of non-HIV Cryptosporidial diarrhea with azithromycin. *Annals of Pharmacotherapy* 29:991-993. 1995.
4. Craig, T.M. Epidemiology and control of coccidia in goats. *Veterinary Clinics of North America* 2:383-395. 1986.
5. Dubey, J.P., Thomazin, K.B., Garner, M. Enteritis associated with coccidiosis in a German Shepherd dog. *Canine Practice* 23:5-9. 1988.
6. Foreyt, W.J. Epidemiology and control of coccidia in sheep. *Veterinary Clinics of North America* 2:383-388. 1986.
7. Goodman & Gilman. *The pharmacological basis of therapeutics*. McGraw-Hill Co., Inc, pags. 1205-1211. 1996.
8. Levine, N.D. Protozoan parasites of domestic animals and of man. Ed. Burgess Publishing Co. Minnesota, USA, 1966.
9. Lillehoj, H.S., Trout, J.M. Coccidia: a review of recent advances on immunity and vaccine development. *Avian Pathology* 22:3-31. 1993.
10. Lindsay, D.S., Blagburn, B.L. Coccidial parasites of cats and dogs. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian* 13:759-765. 1991.
11. Lode, H. The pharmacokinetics of azithromycin and their clinical significance. *Europ. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 10:807-812. 1991.
12. Penzhorn, B.L., Cramer, K.G.M., Booth, L.M. Coccidial infection in German Shepherd dog pups in a breeding unit. *J. South African Vet. Ass.* 63:27-29. 1992.
13. Rosanigo, C. Coccidiosis clínica bovina post destete en establecimientos de cría extensiva de la provincia de San Luis, Argentina. *Rev. Med. Vet.* 78:377-379. 1997.
14. Shepard, R.M. y Falkner, F.C. Pharmacokinetics of azithromycin in rats and dogs. *J. Antimicrobial Chemotherapy* 25 (Suppl. A) 49-60. 1990.
15. Stuart, B.P., Lindsay, D.S. Coccidiosis in swine. *Veterinary Clinics of North America* 2:455-468. 1986.
16. Todd, K.S., Paul, A.J. Coccidiosis, en *Manual of small animal infectious diseases*. Ed. Churchill Livingstone Inc. Pp. 377-382. 1988.
17. Tolosa, J. S., Montagna, M., Vazquez M., Chiaretta, A. Parasitismo intestinal en perros de la ciudad de Río Cuarto. IV. Prevalencia de protozoos del aparato digestivo. X Congr. Panam. de Vet. y Zoot. V. Cong. Arg. de Cienc. Vet. 23-27 Set., present. 177. 1985.
18. Tolosa, J. S., Montagna, M., Vazquez M., Chiaretta, A. Parasitismo intestinal en perros de la ciudad de Río Cuarto. II. Algunos aspectos epidemiológicos y de diagnóstico en protozoos intestinales. X Congr. Panam. de Vet. y Zoot. V. Cong. Arg. de Cienc. Vet. 23-27 Set., present. 178. 1985.
19. Tolosa, J. S., Vazquez M., Chiaretta, A., Scaffo, A., Montagna, M. Parasitismo intestinal en perros de la ciudad de Río Cuarto. I. Estudio de prevalencia general. X Congr. Panam. de Vet. y Zoot. V. Cong. Arg. de Cienc. Vet. 23-27 Set., present. 174. 1985.
20. Tolosa, J. S., Vazquez M., Chiaretta, A., Scaffo, A., Montagna, M. Parasitismo intestinal en perros de la ciudad de Río Cuarto. II. Estudio de las asociaciones parasitarias. X Congr. Panam. de Vet. y Zoot. V. Cong. Arg. de Cienc. Vet. 23-27 Set., present. 175. 1985.
21. Valle Guardis, M., Brandetti, E. Coccidiosis bovina en establecimientos tamberos. Identificación y prevalencia de especies. *Rev. Med. Vet.* 67:282-287. 1986.

