

Efectos de la ivermectina sobre *Aedes aegypti* después de la administración oral en humanos

Ana Francisca Ramírez E.
Alexandra Llanos
Jairo Victoria Ch.
Mauricio Barreto
Alberto Alzate

RESUMEN

La ivermectina es una droga antiparasitaria usada desde hace más de 25 años en el tratamiento de varias enfermedades tropicales a dosis de 200 μ g/kg vía oral en 1, 2 y más dosis a intervalos de 1, 2 y más semanas. Su eficacia ha sido ampliamente comprobada y se piensa que puede ser empleada como repelente de insectos.

El estudio se realizó en 6 voluntarios adultos que fueron expuestos durante 10 minutos a la picadura de 10 hembras de *Aedes aegypti*, distintas cada día, antes y después de darles una única dosis de ivermectina oral 200 μ g. Cada día fueron medidos el número de picaduras, el aumento del volumen abdominal y se realizó conteo de los insectos que quedaron en observación, para determinar mortalidad y ovipostura de las hembras. El estudio no evidenció efecto de repelencia sobre el *Aedes aegypti*, ni cambios en la oviposura, mortalidad y número de picaduras del insecto. Se requieren estudios con tamaño de muestra más representativa o con dosis más alta de ivermectina.

Palabras clave: Ivermectina, *Aedes aegypti*, repelencia, picaduras, ovipostura.

MARCO TEÓRICO

La ivermectina (IVM) es un derivado de la avermectina B1, una lactona macrocíclica producida por el actinomiceto *Streptomyces avermitilis*.¹

Es el medicamento de elección para una variedad de enfermedades parasitarias producidas por nematodos y artrópodos hematófagos, que afectan tanto a animales como a humanos; esto se debe a su amplio espectro de actividad y a su excelente rango de seguridad.²

La IVM es efectiva a una dosis oral o parenteral única; se alcanzan concentraciones séricas pico después de 4 a 5 horas de una dosis oral y la vida media de eliminación es de 50 a 60 horas. Su unión a proteínas es alta y su excreción es principalmente por heces; sólo un pequeño porcentaje se excreta por orina.¹

Actúa bloqueando los impulsos nerviosos desde las interneuronas a las neuronas motoras excitadoras; se aumenta entonces el flujo de cloro, produciéndose hiperpolarización de la célula por medio de la compuerta de glutamato (Glu Cl). En los animales los nervios mediados por GABA sólo están presentes en el sistema nervioso central, mientras que se localizan en músculos periféricos de los invertebrados susceptibles.^{1,2}

En estudios realizados se ha encontrado que algunas especies de insectos, al alimentarse de animales o humanos tratados con IVM, tienen un aumento significativo de la mortalidad, comparados con animales no tratados. Estos efectos se han encontrado en *Anopheles punctulatus*,³ *Anopheles quadrimaculatus*,^{4,5} *Culex quinquefasciatus*,⁶ *Culex pipens*,⁷ *Aedes aegypti*^{8,9} y *Aedes polynesiensis*,¹⁰ a dosis entre 10 y 4.000 μ g/kg. Existen estudios en donde no se encontró ningún aumento en la mortalidad; en ellos se evaluaron *Aedes albopictus*, *Culex salinarius*,⁴ *Culex quinquefasciatus*, *Simulium squamosum*¹¹ y *Aedes aegypti*,⁹ a dosis terapéuticas.

También se han encontrado en algunos estudios efectos negativos sobre la ovipostura y eclosión de los huevos

Ana Francisca Ramírez E., Dermatóloga, Universidad del Valle, Cali.

Alexandra Llanos, Dermatóloga, Universidad del Valle.

Jairo Victoria Ch., Docente Dermatología, Universidad del Valle.

Mauricio Barreto, Docente Área de Entomología, Departamento de Microbiología, Universidad del Valle.

Alberto Alzate, Docente Departamento de Epidemiología, Universidad del Valle.

Correspondencia: Ana Francisca Ramírez, Hospital Universitario del Valle, Dermatología. Teléfono: 556 0233. Fax: 558 5412.

E-mail: anafrancisca@hotmail.com

Efectos de la ivermectina sobre *Aedes aegypti* después de la administración oral en humanos

de los mosquitos tras la ingesta de sangre con el medicamento^{4,7,9,12}

Con este estudio se pretende evaluar el efecto de la ivermectina sobre *Aedes aegypti*, cuando es administrada en humanos a dosis terapéuticas de 200 µg/kg. Se pretende evaluar su efecto repelente sobre la fertilidad y la viabilidad de los huevos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para el estudio se colonizaron *Aedes aegypti*. Se utilizaron hembras nulíparas entre 4 y 10 días de edad, con 12 a 24 horas de ayuno y 6 jaulas de malla metálica de 20 cm³. En cada una de estas jaulas se colocaron diariamente 10 hembras de *Aedes aegypti*, que al final del día fueron retiradas a recipientes cilíndricos de 9 cm de diámetro por 9 cm de altura fabricados con cartón y lienzo, para observación posterior; durante este tiempo de observación fueron alimentadas con agua azucarada.

Se incluyeron seis voluntarios de sexo masculino que en ocho días previos al experimento evitaron la ingesta de licor o medicamentos.

Cada voluntario introdujo diariamente su mano y antebrazo derechos en la jaula que le fue asignada, la cual contenía 10 hembras de *Aedes aegypti* diferentes cada día. Esta exposición tuvo una duración de 10 minutos, entre las 4:30 y 6:30 p.m. de los seis días que duró el experimento.

Los primeros tres días los voluntarios no recibieron ningún medicamento, con el objetivo de determinar el promedio de hembras alimentadas para cada individuo.

El cuarto día, a las 8:00 a.m., cada uno de los voluntarios recibió una dosis única de 200 µg/kg de ivermectina por vía oral, continuando con las exposiciones a los insectos hasta el sexto día, como se describió anteriormente.

Diariamente se realizó un conteo del número de mosquitos que presentaron aumento del volumen abdominal, durante los 10 minutos de exposición a las hembras de *Aedes aegypti*, para cada uno de los voluntarios.

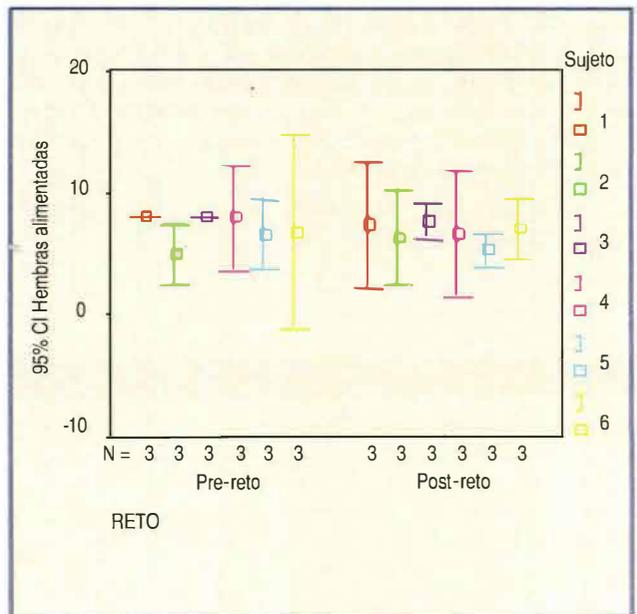
De igual manera, todos los días se realizó un conteo de los insectos que quedaron en observación, con el objetivo de determinar la mortalidad. Este conteo se realizó 15 días después de iniciado el estudio; así mismo, se contabilizaron diariamente los huevos con el objetivo de determinar la ovipostura de los insectos. Con esto se buscó determinar la capacidad insecticida y la interferencia con la ovipostura de la ivermectina.

RESULTADOS

El Cuadro 1 resume los resultados del promedio de hembras alimentadas por cada voluntario, en los días previos a la administración de ivermectina (1, 2 y 3) y en los días posteriores a la administración de la misma (4, 5 y 6).

Cuadro 1

Voluntario	Días 1, 2, 3	Días 4, 5, 6
1	8	7.3
2	5	6.3
3	8	7.6
4	8	6.6
5	6.6	5.3
6	6.6	7



La Figura 1 ilustra la varianza de los datos relacionados en el cuadro anterior según el análisis de varianza Anova 1.

Efectos de la ivermectina sobre Aedes aegypti después de la administración oral en humanos

El Cuadro 2 ilustra el promedio de hembras alimentadas por cada voluntario por día.

Cuadro 2

Voluntario	Promedio de hembras alimentadas por día
1	7.6
2	5.6
3	7.8
4	7.3
5	6.0
6	6.8

Se realizó un análisis de varianza (ANOVA 1) comparando las hembras alimentadas por voluntario, el cual se resume en el Cuadro 3.

Cuadro 3. Hembras alimentadas por voluntario

Variación	SC	gl	MC	"F"	P
Voluntario	23.88	5	4.77	2.183	0.082
Días	65.66	30	2.18		
Total	89.55	35			

El análisis muestra que no hay diferencia estadísticamente significativa entre las hembras alimentadas por cada uno de los voluntarios del estudio.

El Cuadro 4 ilustra la comparación entre los días del estudio y el promedio de hembras alimentadas.

Cuadro 4

Día	Promedio de hembras alimentadas
1	6.3
2	7.3
3	7.5
4	5.5
5	6.8
6	7.8

El análisis de varianza (ANOVA 1) de los promedios de las hembras alimentadas por cada día se resume en el Cuadro 5, sin encontrarse diferencias significativas.

Cuadro 5. Hembras alimentadas por día

Variación	SC	gl	MC	"F"	P
Días	22.22	5	4.44	1.98	0.1104
Voluntario	67.33	30	2.24		
Total	89.55	35			

El Cuadro 6 resume la comparación entre las hembras que sobrevivieron previo y posterior al reto para cada uno de los voluntarios del estudio.

Cuadro 6

Voluntario	Hembras sobrevivientes días 1-2-3	Hembras sobrevivientes días 4-5-6
1	16/30	24/30
2	19/30	20/30
3	19/30	20/30
4	21/30	23/30
5	17/30	23/30
6	23/30	21/30
Total	115/180	131/180

Efectos de la ivermectina sobre *Aedes aegypti* después de la administración oral en humanos

La Figura 2 ilustra los datos relacionados en el Cuadro 6 según el análisis de varianza, sin encontrarse diferencias significativas en la sobrevida de las hembras pre y post reto.

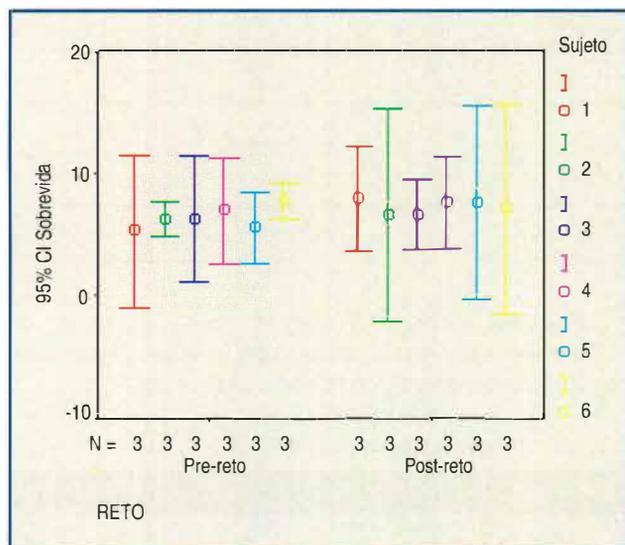


Figura 2

El Cuadro 7 resume la comparación entre la ovipostura de las hembras previamente y posterior a la dosis de ivermectina.

Cuadro 7

Voluntario	Ovipostura Días 1, 2, 3	Ovipostura Días 4, 5, 6
1	392	540
2	561	633
3	388	894
4	570	459
5	501	503
6	510	563
Total	2.922	3.592

La Figura 3 ilustra los datos relacionados en el Cuadro 7 según el análisis de varianza, sin encontrarse diferencias significativas en la ovipostura pre y post reto.

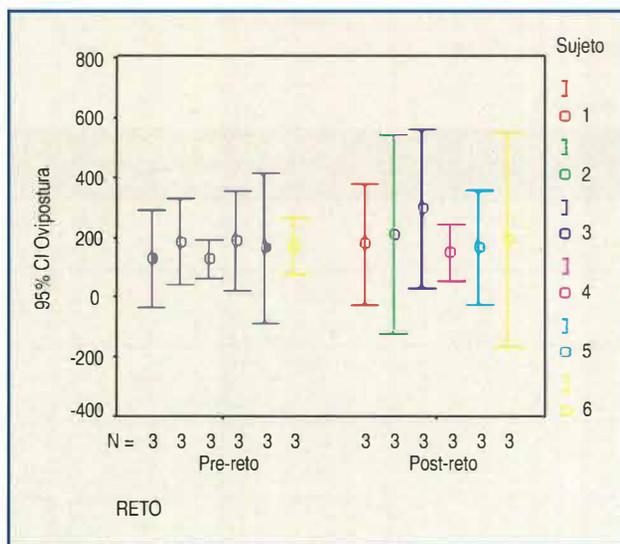


Figura 3

Finalmente se realizó un análisis para datos pareados con la prueba de T de Student en todas las variables descritas previamente, antes y después del reto, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas (valor de p mayor de 0.05).

DISCUSIÓN

En el presente trabajo se encontró que a dosis de 200 µg/kg de ivermectina, por vía oral en dosis única, no se evidenció un efecto de dicho medicamento como repelente contra *Aedes aegypti*, al no disminuir el número de picadas después de su administración.

A la dosis descrita no se observó actividad como insecticida, al no producirse mayor mortalidad en las hembras alimentadas después de la administración de ivermectina.

Tampoco se observó disminución en la ovipostura con respecto al reto, con lo cual este trabajo contradice estudios previos en los cuales dosis similares de ivermectina en *Aedes aegypti* disminuyeron la fertilidad de los mosquitos.^{8,9,12}

Teniendo en cuenta los resultados observados a dosis orales de 200 µg/kg de ivermectina, se puede considerar la realización de estudios posteriores utilizando dosis mayores del medicamento, buscando así una respuesta satisfactoria al poder demostrarse un efecto insecticida potencial o, incluso, afectando el ciclo de vida del mosquito, lo cual fi-

Efectos de la ivermectina sobre Aedes aegypti después de la administración oral en humanos

nalmente tendría un impacto considerable desde el punto de vista de la salud pública en el control de vectores, y también sobre las diferentes entidades patológicas asociadas con ellos.

SUMMARY

Ivermectin, an antiparasitic drug, has been used for more than 25 years in the treatment of several tropical diseases. For this purpose an oral dose of 200 µ/kg has been used in one or more doses with intervals of one or more weeks. Its efficacy as an antiparasitic drug has been widely proved and it is believed that it can also be effective as an insect repellent.

In this study, 6 adult volunteers were exposed during 10 minutes per day to 10 different *Aedes aegypti* females, before and after a single dose of oral ivermectin 200 µg. The number of bites to the volunteers and the increase in abdominal volume was measured daily, as well as the number of remaining insects to determine mortality and oviposition. The study showed no evidence of repellent effect against *Aedes aegypti*, changes in oviposition, mortality or number of insect bites.

Further studies with a more representative sample or a higher dose of ivermectin are necessary.

Key words: Ivermectin, *Aedes aegypti*, repellent effect, insect bites, oviposition.

Efectos de la ivermectina sobre *Aedes aegypti* después de la administración oral en humanos

BIBLIOGRAFÍA

1. Mandell, Bennett and Dolin (Editors). Principles and Practice of Infectious Diseases. Churchill Livingstone Inc.; 1995.
2. Burkhart CN. Ivermectin: an assessment of its pharmacology, microbiology and safety. *Vet Hum Toxicol* 2000; 42:30-35.
3. Bockarie MJ, Hii JL, Alexander ND, et al. Mass treatment with Ivermectin for filariasis control in Papua, New Guinea: impact on mosquito survival. *Med Vet Entomol* 1999; 13:120-123.
4. Gardner K, Meisch MV, Meek CL, et al. Effects of ivermectin in canine blood on *Anopheles quadrimaculatus*, *Aedes albopictus* and *Culex salinarius*. *J Am Mosq Control Assoc* 1993; 9:400-402.
5. Jones JW, Meisch MW, Meck CL, et al. Lethal effects of ivermectin on *Anopheles quadrimaculatus*. *J Am Mosq Assoc* 1992; 8:278-280.
6. De Freitas RM, Varia M de A, Alves SN, et al. Effects of ivermectin in *Culex quinquefasciatus* larvae. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1996; 38:293-297.
7. Nasr NT, Bodhdadi AM, Allam KA, et al. Effect of ivermectin on survival and fecundity of *Culex pipiens* the vector of *Wuchereria bancrofti* in Egypt. *J Egypt Parasitol* 1996; 26:161-168.
8. Mahmood F, Walters LL, Guzman H, et al. Effect of ivermectin on the ovarium development of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). *J Med Entomol* 1991; 28:701-707.
9. Focks DA, McLaughlin RE, Linda SB. Effects of ivermectin (MK-933) on the reproductive rate of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). *J Med Entomol* 1991; 28:501-505.
10. Cartel JL, Sechan Y, Spiegel A, et al. Cumulative mortality rates in *Aedes pynesiensis* after feeding on polynesian *Wuchereria bancrofti* carriers treated with doses of ivermectin, diethylcarbamazine and placebo. *Trop Med Parasitol* 1991; 42:343-345.
11. Chandre F, Hougard JM. Systemic action of ivermectin on *Culex quinquefasciatus* and *Simulium squamosum*. *Bull Soc Pathol Exot* 1999; 92:71-72.
12. Tesh R, Guzman H. Mortality and infertility in adult mosquitoes after the ingestion of blood containing ivermectin. *Am J Trop Med Hyg* 1990; 43:229-233.