

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO**

**UNIDAD LAGUNA**

**DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL**



**Uso de las Ivermectinas en Medicina Veterinaria**

**POR**

**FABIOLA MENDIETA TORRES**

**MONOGRAFIA**

**PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA  
OBTENER EL TÍTULO DE**

**MEDICO VETERINARIO ZOOOTECNISTA**

**TORREÓN, COAHUILA**

**JUNIO DE 2017**

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO  
UNIDAD LAGUNA  
DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL

Uso de las Ivermectinas en Medicina Veterinaria

POR  
FABIOLA MENDIETA TORRES

MONOGRAFIA

QUE SE SOMETE A LA CONSIDERACIÓN DEL H. JURADO EXAMINADOR  
COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

APROBADA POR

PRESIDENTE:

  
MC. JOSÉ LUIS FRANCISCO SANDOVAL ELÍAS

VOCAL:

  
MVZ. RODRIGO ISIDRO SIMÓN ALONSO

VOCAL:

  
MVZ. JESÚS ALFONSO AMAYA GONZÁLEZ

VOCAL SUPLENTE:

  
MVZ. FRANCISCO JAVIER CARRILLO MORALES

  
DR. RAMÓN ALFREDO DELGADO GONZÁLEZ  
COORDINADOR DE LA DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



TORREÓN, COAHUILA

JUNIO DE 2017

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO  
UNIDAD LAGUNA  
DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL

Uso de las Ivermectinas en Medicina Veterinaria

POR  
FABIOLA MENDIETA TORRES

MONOGRAFIA

QUE SE SOMETE A LA CONSIDERACIÓN DEL COMITÉ DE ASESORÍA COMO  
REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

APROBADA POR

ASESOR PRINCIPAL:

  
MC. JOSÉ LUÍS FRANCISCO SANDOVAL ELÍAS

  
DR. RAMÓN ALFREDO DELGADO GONZÁLEZ  
COORDINADOR DE LA DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



División  
Regional de Ciencia Animal

TORREÓN, COAHUILA

JUNIO DE 2017

## **AGRADECIMIENTOS**

Primeramente agradezco a mi alma mater, a mi Universidad que me abrió sus puertas y me permitió convertirme en un profesional, a sus maestros, a mis compañeros y amigos. Gracias a todos los que han recorrido este camino conmigo, cada uno ha motivado mis sueños y ganas de superarme.

Al MC. J.L Francisco Sandoval Elías, por impulsarme a hacer este trabajo, compartirme sus conocimientos y brindarme una muy buena amistad.

A mi familia, por darme las mejores cosas y la mejor educación. Sin su apoyo y amor, esto no hubiera sido posible.

A los que estuvieron en algún tiempo de mi vida, les agradezco las maravillosas experiencias y las lecciones que me aportaron.

Y a todos aquellos que están cerca de mí, que le regalan a mi vida día a día lo mejor de ellos.

## **DEDICATORIAS**

A mis padres, Pablo Mendieta Sánchez y Ma. Soledad Torres Ochoa, por su amor, trabajo, confianza y sacrificios en todos estos años. Gracias a ustedes he logrado llegar hasta aquí y convertirme en lo que soy. Es un privilegio ser su hija. Son los mejores padres.

A Omar, por tu excelente manera de animarme siempre.

LOS AMO

## INDICE

	PAGINA
AGRADECIMIENTOS	i
DEDICATORIAS	ii
INDICE	iii
INDICE DE CUADROS	vi
INDICE DE FIGURAS	vii
RESUMEN	viii
1. INTRODUCCION	1
2. ANTECEDENTES	2
2.1. HISTORIA	2
2.2 ESTRUCTURA QUIMICA Y CLASIFICACION DE LAS LM	4
2.2.1 LACTONAS MACROCICLICAS	4
2.2.2 AVERMECTINAS	6
2.2.2.1 AVERMECTINAS NATURALES	7
2.2.2.1.1 IVERMECTINA	8
3 MECANISMO DE ACCION	9
3.1 NEUROTRANSMISORES	9
3.1.1 GABA (ACIDO GAMMA AMINO BUTIRICO)	10
4 ESPECTRO DE ACTIVIDAD	15
4.1 ENDOPARASITOS	16
4.1.1 NEMATODOS	16
4.1.1.1 FILARIOSIS	16

<b>4.2 ECTOPARASITOS</b>	<b>17</b>
<b>4.2.1 ÁCAROS</b>	<b>17</b>
<b>4.2.2 VECTORES</b>	<b>17</b>
<b>5 FARMACOCINETICA</b>	<b>18</b>
<b>5.1 ABSORCION</b>	<b>19</b>
<b>5.2 DISTRIBUCION/ METABOLISMO</b>	<b>20</b>
<b>5.3 ELIMINACION</b>	<b>21</b>
<b>6 FARMACODINAMIA</b>	<b>23</b>
<b>7 VIA DE ADMINISTRACION</b>	<b>23</b>
<b>7.1 VIA ORAL</b>	<b>24</b>
<b>7.2 VIA PARENTERAL</b>	<b>25</b>
<b>7.2.1 INTRAMUSCULAR</b>	<b>25</b>
<b>7.2.2 SUBCUTANEA</b>	<b>25</b>
<b>7.3 VIA PERCUTANEA (POUR ON)</b>	<b>26</b>
<b>8 DOSIS</b>	<b>26</b>
<b>8.1 BOVINOS</b>	<b>26</b>
<b>8.2 EQUINOS</b>	<b>27</b>
<b>8.3 PORCINOS</b>	<b>28</b>
<b>8.4 OVINOS Y CAPRINOS</b>	<b>28</b>
<b>8.5 CANINOS</b>	<b>29</b>
<b>8.6 FELINOS</b>	<b>32</b>
<b>8.7 CONEJOS</b>	<b>32</b>
<b>8.8 CAMELIDOS</b>	<b>32</b>

8.8.1 ALPACAS	32
8.8.2 LLAMAS	33
8.9 AVES	33
8.10 REPTILES	34
8.11 CERVIDOS	34
8.12 MONOS	34
9 PRECAUCIONES Y SEGURIDAD REPRODUCTIVA	46
10 EFECTOS TOXICOS Y SECUNDARIOS	47
10.1 CANINOS	47
10.2 FELINOS	48
10.3 RUMIANTES	48
10.4 CERDOS	49
10.5 CONEJOS	50
10.6 EQUINOS	50
10.7 AVES	50
11 DIAGNOSTICO DE LA INTOXICACION POR IVM	50
12 TRATAMIENTO PARA INTOXICACION CON IVM	51
13 RESISTENCIA	53
14 INTERACCIONES CON OTROS FARMACOS	56
15 TIEMPO DE RETIRO	56
16 TOXICIDAD MEDIOAMBIENTAL	58
17 CONCLUSION	60
18 LITERATURA CITADA	61



## INDICE DE CUADROS

	<b>Página</b>	
<b>Cuadro 1</b>	<b>Desarrollo cronológico de insecticidas</b>	<b>3</b>
<b>Cuadro 2</b>	<b>Principales neurotransmisores</b>	<b>10</b>
<b>Cuadro 3</b>	<b>Espectro de actividad de la IVM, adaptado de Bengone-Ndong y Alvinerie</b>	<b>15</b>
<b>Cuadro 4</b>	<b>Parámetros farmacocinéticos promedio obtenidos para ivermectina (IVM), moxidectina (MXD) y doramectina (DRM) en plasma tras sus administraciones por vía subcutánea a razón de 200 µg/kg en bovinos.</b>	<b>22</b>
<b>Cuadro 5</b>	<b>Parámetros farmacocinéticos de la IVM</b>	<b>22</b>
<b>Cuadro 6</b>	<b>Datos farmacocinéticos de la IVM.</b>	<b>29</b>
<b>Cuadro 7</b>	<b>Protocolos de tratamiento con Ivermectina para diferentes especies</b>	<b>35</b>
<b>Cuadro 8</b>	<b>Protocolos de desparasitación para diferentes especies</b>	<b>37</b>
<b>Cuadro 9</b>	<b>Tiempo de espera para la IVM (días)</b>	<b>57</b>
<b>Cuadro 10</b>	<b>Límites máximos de residuos permitidos de IVM</b>	<b>57</b>

## INDICE DE FIGURAS

		Página
Figura 1	Origen y clasificación de los fármacos endectocidas: avermectinas y milbemicinas	5
Figura 2	Estructura química de la ivermectina B1a y B1b, adaptado de Gupta	8
Figura 3	Estructura básica del anillo lactona macrocíclico de las ivermectinas	9
Figura 4	Representación esquemática del mecanismo de acción propuesto para fármacos endectocidas	12
Figura 5	Relación entre el mecanismo propuesto y la acción antiparasitaria de los fármacos endectocidas sobre nematodos y artrópodos.	13

## RESUMEN

A través de la presente recopilación se repasan las extensas posibilidades terapéuticas del uso de ivermectina como antiparasitario en diferentes especies animales, pero también se hace hincapié en sus efectos tóxicos y ambientales, intentando concientizar al veterinario acerca de su uso, implicado en la seguridad de los animales tratados, consumidores, usuarios y del ambiente.

**Palabras clave:** Lactonas macrocíclicas, avermectinas, ivermectinas, endectocidas, GABA, gen MDR1.

## 1. INTRODUCCION

La ivermectina (IVM), constituye un compuesto antihelmíntico que forma parte de la familia de lactonas macrocíclicas, la cual a lo largo de muchos años ha gozado de excelente reputación en el mercado de los antihelmínticos y ectoparásitos, por su alta efectividad nematicida y su amplio espectro de acción (Encalada-Mena *et al.*, 2008; Derua *et al.*, 2016).

Es un antiparasitario ampliamente utilizado en medicina veterinaria, medicina humana y para el control de vectores (Pooda *et al.*, 2013).

Fue descubierta en 1975, en 1977 se realizaron los primeros estudios en animales, posteriormente fue introducida en medicina veterinaria en 1981 y 1982 en humanos (Campbell, 2012).

La IVM, es un medicamento seguro, eficaz, económico, de fácil administración, con mínimos efectos colaterales. Exhibe un amplio espectro de actividad contra nematodos gastrointestinales (GI) y nematodos pulmonares como así como contra ectoparásitos de relevancia clínica en los animales domésticos (Suárez *et al.*, 2013). Es considerada uno de los fármacos biofarmacéuticos más beneficiosos, sin embargo, el amplio espectro de actividad también ha expresado su preocupación con respecto a su impacto sobre los organismos no objetivo en ambientes terrestres y acuáticos (Derua *et al.*, 2016).

Es la lactona macrocíclica de mayor difusión y utilización en las diferentes especies de animales en todo el mundo; por lo tanto, es la molécula que más se ha estudiado con respecto a sus características farmacodinámicas y farmacocinéticas (Botana *et al.*, 2008). La elevada potencia, el amplio espectro y la persistencia de su actividad antiparasitaria significan un notable éxito, siendo hoy las drogas más vendidas en la historia de la terapéutica en Medicina Veterinaria (Lanusse, 2009).

## 2. ANTECEDENTES

### 2.1 Historia

En Octubre de 1978 un equipo de investigación de Merck Sharp & Dohme, liderado por Richard W. Burg, Ruiko Oiwa y Satoshi Omura, del Instituto de Kitasato y la Universidad de Kitasato, presentaron sus hallazgos en la 18ª Conferencia de Interciencia sobre Agentes Antimicrobianos y Quimioterapia en Atlanta, Georgia anunciaron que las avermectinas eran “Un complejo de agentes químicamente relacionados que exhibían una actividad antihelmíntica extraordinariamente potente” (Campbell, 2012).

La ivermectina (IVM) fue introducida como fármaco antiparasitario en 1981, sucediéndose en años subsiguientes la incorporación de nuevos compuestos pertenecientes a las lactonas macrocíclicas, como también la familia de las milbemicinas. Los compuestos de ambas familias poseen actividad sobre endoparásitos y ectoparásitos, recibiendo la denominación de fármacos endectocidas, lo cual define la combinación de sus efectos nematodocida, insecticida y acaricida (Botana *et al.*, 2008).

Las lactonas macrocíclicas son el fármaco antiparasitario más vendido en el mercado veterinario mexicano y la ivermectina es la avermectina más utilizada (Rodríguez-Vivas *et al.*, 2014).

La actividad y seguridad de las avermectinas y las milbemicinas las ha convertido en fármacos clave en salud animal y humana, así como en protección de cultivos, considerándose el mayor avance en la investigación antiparasitaria en los últimos veinte años (Díaz *et al.*, 1998).

La enfermedad parasitaria es la causa más importante de pérdidas en productividad ganadera en muchas regiones del mundo. Estas pérdidas económicas se relacionan

con morbilidad y mortalidad de animales, reducción de los niveles de producción, alteraciones reproductivas e inversión en medidas de control químico (Lanusse, 2009).

Las nematodosis gastrointestinales son problemas frecuentes en el ganado bovino en pastoreo por el impacto económico que causan, que se incrementa en las zonas con clima cálido-húmedo, debido a que la reinfección ocurre prácticamente todo el año (Quiroz *et al.*, 2009).

Estos nematodos gastrointestinales (NGI) dañan la mucosa del abomaso e intestinos, además de que afectan la absorción de nutrimentos y repercuten en la ganancia de peso. El efecto tóxico de los antihelmínticos y su uso dependerán de la susceptibilidad del parásito blanco del medicamento, así como de factores ambientales y programas de salud que tengan como propósito prevenir tales parasitosis (Encalada-Mena *et al.*, 2008).

**Cuadro 1.** Desarrollo cronológico de los insecticidas (García *et al.*, 2011).

Año	Principio activo
1690	Nicotina
1820	Piretro
1940	Organoclorados: DDT y ciclodienes
	Organofosforados: paratión
1950	Carbamatos: carbaril
	Organofosforados: malatión
1960	Piretroides: resmetrina
	Formamidinas: clordimeform
1970	Piretroides: permetrina, cipermetrina, deltametrina, etc.
	IGR (reguladores crecimiento insectos): metoprene, diflubenzurón
1980	Fenoxicarb, piriproxifén
	Lactonas macrocíclicas: avermectinas (abamectina, ivermectina), milbemicinas
	Ciromazina
1990	Neonicotínicos: imidacloprid
	Fenilpirazoles: fipronilo

## 2.2 Estructura química y clasificación de las lactonas macrocíclicas

### 2.2.1 Lactonas macrocíclicas

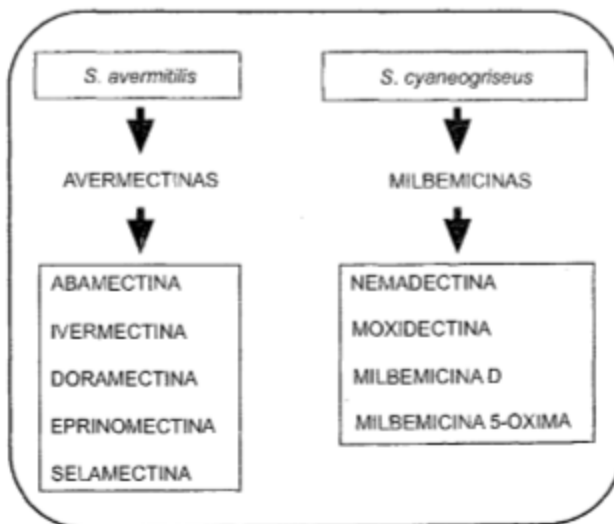
Las lactonas macrocíclicas son moléculas obtenidas de la fermentación del actinomiceto *Streptomyces spp*, que viven en el suelo (Gokbulut *et al.*, 2010). Se sabe que tienen efectos antiparasitarios y que solo actúan contra nematodos y ectoparásitos, pero además se menciona que tienen otras propiedades farmacológicas (antimutágenos y analgésicos) (Sumano y Ocampo, 2006).

Se han obtenido más de 500 lactonas. Se les llama macrocíclicas por las características de su estructura química (un azúcar y una aglicona) que permite relacionarlas con los macrólidos.

El grupo de las lactonas macrocíclicas se divide a su vez en dos familias, las cuales son:

- Avermectinas (cuya etimología proviene del acrónimo a —anti—, de verm —verme— y de ect —ectoparásito—) (García *et al.*, 2011).
  - a) Naturales: Ivermectina, abamectina
  - b) Biosintéticas: Doramectina, Eprinomectina, Selamectina.
- Milbemicinas
  - Milbemicina y la recién introducida Moxidectina.
  - Nemadectina (Saqib *et al.*, 2015; de Paiva *et al.*, 2006).

Ambas familias difieren en su estructura química, espectro y origen; p. ej., las avermectinas se obtienen de *Streptomyces avermitilis* y las milbemicinas de *Streptomyces hygroscopicus* (milbemicina) o *Streptomyces cyanogriseus* (moxidectina) y del género *Saccharopolyspora* (espinosinas) (Rodríguez-Vivas *et al.*, 2014).



**Figura 1.** Origen y clasificación de los fármacos endectocidas: avermectinas y milbemectinas (Botana *et al.*, 2008).

Las lactonas macrocíclicas de ambas familias son fármacos de elevada liposolubilidad, solubles en la mayoría de los solventes orgánicos, con baja solubilidad en agua y sensibles a la luz ultravioleta (Lanusse., 2009).

Las LM Son moléculas de gran tamaño con peso molecular entre 600 kDa (milbemectinas) y 800 kDa (avermectinas) (Rodríguez-Vivas *et al.*, 2010).

La moxidectina, un disacárido lactona macrocíclico, es alrededor de 100 veces más lipófilo que la ivermectina y permanece en el plasma mucho más tiempo que la ivermectina. Una vez que el medicamento se introduce al torrente sanguíneo, se almacena en grasa y libera lentamente, metabolizada y excretada principalmente a través de las heces, pero también aparece en la piel donde mata los ácaros vivos superficie (Kim *et al.*, 2012).

El comportamiento farmacocinético de avermectinas y milbemectinas es significativamente afectado por la vía de administración, la formulación de la droga, entre especies y la variación individual entre otras (Gokbulut *et al.*, 2010).

Farmacodinámica de las lactonas macrocíclicas



Existen diferentes mecanismos por los cuales ejercen sus efectos:

1.- Originalmente se creía que estos fármacos aumentaban la liberación de GABA (ácido gamma-amino butírico) de las terminaciones nerviosas del parásito, pero en la actualidad se sabe que también tienen cierta afinidad por los canales iónicos de las células nerviosas y musculares, sobre todo los de cloro (de Paiva *et al.*, 2006).

2.- Aumentan la permeabilidad de la membrana por los iones de cloro (Cl<sup>-</sup>), y provocan alteraciones nerviosas en el parásito, a menudo hiperpolarización celular, que le ocasionan la muerte (Rodríguez-Vivas *et al.*, 2010).

3.- Interfieren en la reproducción de los artrópodos (Sumano y Ocampo, 2006). A pesar de que los mamíferos usan GABA como un neurotransmisor, las avermectinas y milbemicinas por lo general no causan efectos tóxicos sobre ellos, porque por su alto peso molecular, no atraviesa la barrera hematoencefálica y, por tanto, no actúan sobre el sistema nervioso central (de Paiva *et al.*, 2006).

Los Antiparasitarios Gabaérgicos: Se tratan de compuestos que tienen afinidad por los receptores GABA de las uniones neuronales de los parásitos que utilizan este neurotransmisor, son ellos Ivermectina y fipronil (Sánchez, 1998).

### **2.2.2 Avermectinas**

En 2002, Yoko Takahashi y otros miembros del Instituto Kitasato y la Universidad de Kitasato propusieron que el *Streptomyces avermitilis* fuera llamado *Streptomyces avermectinius* (Campbell, 2012).

Las avermectinas son un grupo de compuestos, relacionados químicamente con los antibióticos macrólidos, carecen de actividad antimicrobiana o anti fúngica, pero tienen una actividad antihelmíntica extraordinariamente potente, unida a una

actividad acaricida e insecticida, así como intensa actividad tóxica para insectos (Díaz *et al.*, 1998).

El mecanismo de acción de las avermectinas en invertebrados es la unión de los canales de cloruro regulados por glutamato dando lugar a una afluencia de iones cloruro, dando así una celda hiperpolarizada. Un mecanismo adicional está aumentando la producción del neurotransmisor inhibitorio GABA en terminaciones nerviosas, lo que prolonga la unión de GABA al receptor, mediando así el mismo efecto. En los invertebrados, avermectinas actúan sobre las células musculares y la sinapsis en el sistema nervioso periférico, causando parálisis y finalmente la muerte del parásito. En los mamíferos el efecto tóxico es bajo, ya que las avermectinas no atraviesan la barrera hematoencefálica de mamíferos, y por lo tanto GABA no afecta las neuronas en el sistema nervioso central (SNC) (Olsvik *et al.*, 2008).

Los datos actuales sugieren que la acción parasiticida de las AVM y MBM viene dada por la interacción de las mismas con los canales de cloro ligados a un receptor de glutamato en el parásito diana, lo cual daría lugar al fenómeno de hiperpolarización descrito. Las AVM potencian la acción del glutamato y a elevadas concentraciones producen directamente la apertura del canal de cloro (Botana *et al.*, 2008).

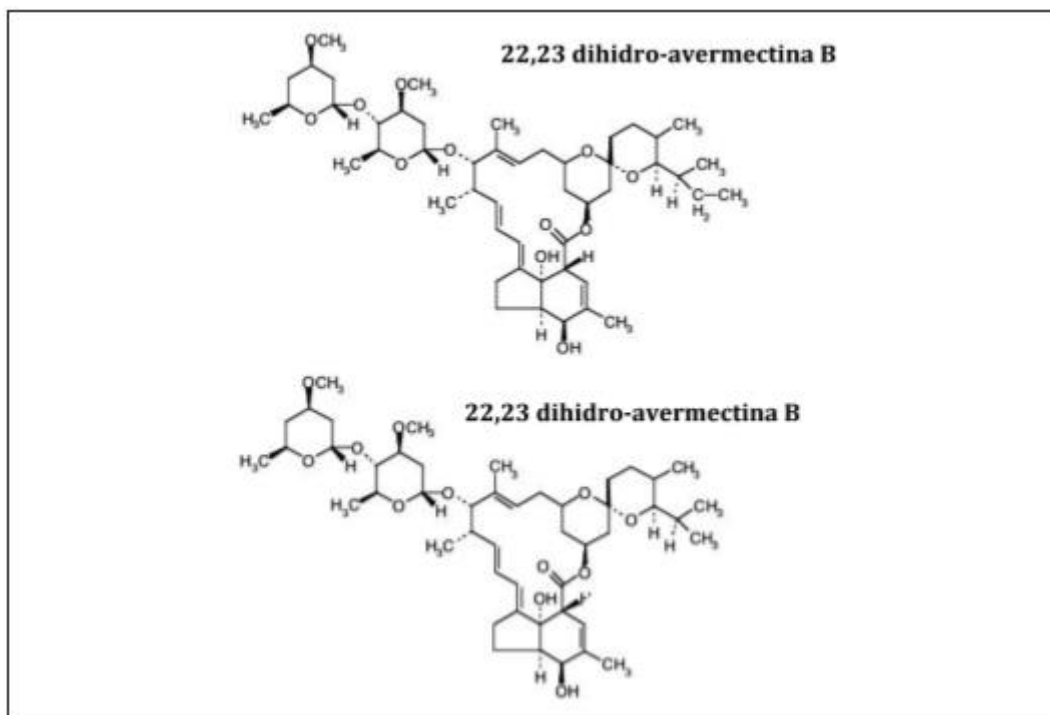
### **2.2.2.1 Avermectinas naturales**

Las avermectinas naturales, procedentes de la fermentación de *Streptomyces avermitilis*, se producen como una mezcla de ocho compuestos diferentes, que se denominan: A1a avermectina / A1b, A2a / A2b, B1a / B1b, B2a / B2b (Díaz *et al.*, 1998; Rodríguez-Vivas *et al.*, 2014).

Las tres avermectinas naturales que se producen de forma mayoritaria son A2, B1a y B2, La avermectina B 1 natural, también conocida como abamectina, es el producto de partida para la obtención de la ivermectina. (Díaz *et al.*, 1998).

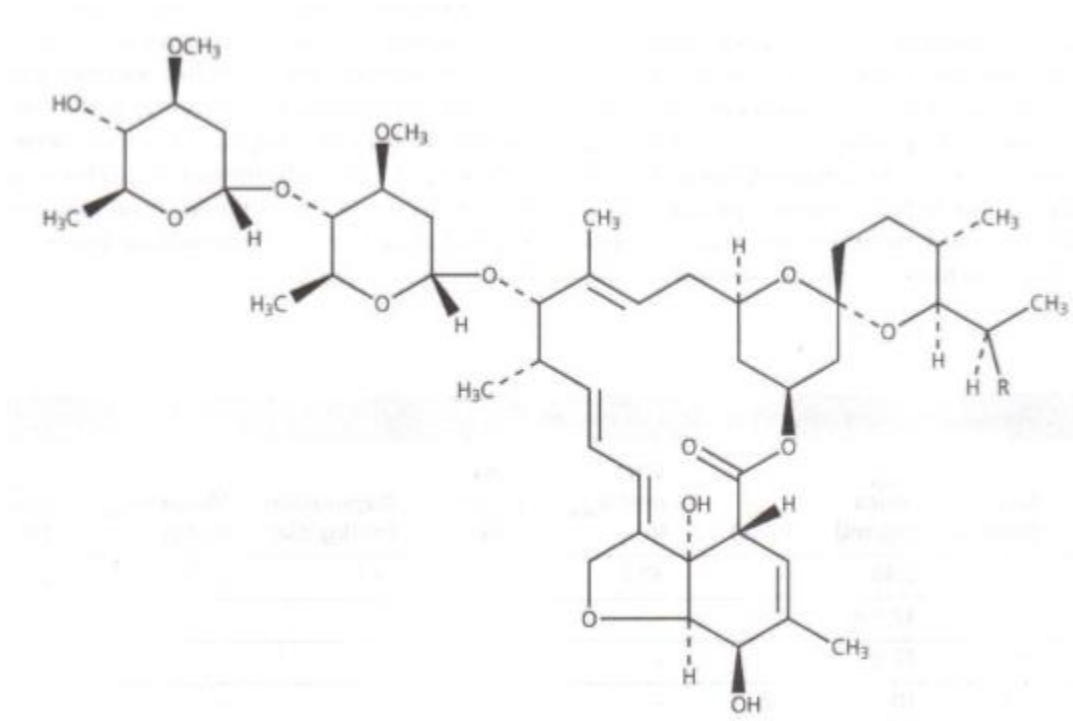
### 2.2.2.1.1 Ivermectina

La ivermectina es un homólogo de la 22, 23-dihidro-avermectina B1a y 22, 23 dihidroavermectina B1b (Campbell, 2012).



**Figura 2.** Estructura química de la ivermectina B1a y B1b, adaptado de Gupta (García *et al.*, 2011).

Se ha demostrado que la eficacia de la Ivermectina es de un 89.7% (de Paiva *et al.*, 2006).



**Figura 3.** Estructura básica del anillo lactona macrocíclico de las ivermectinas (Sumano y Ocampo, 2006).

### 3. MECANISMO DE ACCION

#### 3.1 Neurotransmisores

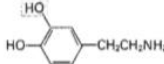
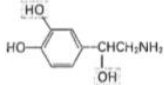
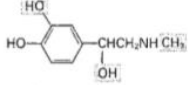
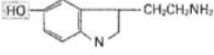
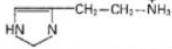
Los neurotransmisores son sustancias de distinta naturaleza química que pueden agruparse en tres grandes categorías: aminoácidos, aminas y péptidos. Los dos primeros grupos se caracterizan por incluir moléculas orgánicas pequeñas que se almacenan y liberan desde las vesículas sinápticas. Los péptidos, por el contrario, son moléculas de un peso molecular mayor que se ubican en los gránulos de secreción de la terminal presináptica. Se consideran cuatro criterios básicos para que una sustancia pueda ser considerada un neurotransmisor:

- a) Un neurotransmisor debe ser sintetizado y almacenado en la neurona pre sináptica.
- b) Un neurotransmisor debe ser liberado por la terminal presináptica en respuesta a la estimulación eléctrica.

c) Una sustancia química, para considerarse un neurotransmisor, debe producir en la célula post sináptica los mismos efectos que se observan cuando se activa la sinapsis en forma eléctrica.

d) Los efectos producidos por la sustancia química deben ser temporales (Botana *et al.*, 2008).

**Cuadro 2.** Principales neurotransmisores (Botana *et al.*, 2008).

Principales neurotransmisores.		
Aminoácidos	Aminas	Péptidos
Glicina $\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \text{C} - \text{COO}^- \\   \\ \text{H} \end{array}$	Acetilcolina $\text{CH}_3 - \overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}} - \text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N}^+ (\text{CH}_3)_3$	Sustancia P
Glutamato $\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{NH}_3^+ - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{COO}^- \end{array}$	Dopamina 	Péptido intestinal vasoactivo (VIP)
Ácido gamma-amino-butírico (GABA) $\text{H}_3\text{N}^+ - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{COO}^-$	Noradrenalina 	Encefalinas } Endorfinas } Péptidos opioides Dinorfinas }
	Adrenalina 	Hormona liberadora de ACTH (CRF o CRH)
	Serotonina 	Hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH)
	Histamina 	

### 3.1.1 GABA (Ácido Gamma Amino Butírico)

El mecanismo de acción de la ivermectina es multifacética e implica la potenciación de la descarga del GABA (un neurotransmisor inhibitor) en el sistema nervioso periférico de los invertebrados parásitos, lo que resulta en una afluencia de iones de cloruro, la hiperpolarización de las membranas neuronales que se produce en la

disfunción neuronal y parálisis flácida. En los mamíferos, en los que los receptores GABA están presentes sólo en el sistema nervioso central, la bomba de p-glicoproteína codificada por el gen de resistencia a múltiples fármacos (MDR1, también conocido como ABCB1- $\Delta$ ) está presente en la barrera hematoencefálica y protege de los efectos neurotóxicos de la ivermectina (Saqib *et al.*, 2015).

Al igual que el glutamato, el GABA fue identificado en el tejido nervioso encefálico durante la década de los cincuenta y los detalles de su síntesis y degradación fueron descritos poco tiempo después. La mayoría de las neuronas inhibitoras en el SNC utiliza GABA o glicina como neurotransmisor. El GABA es el neurotransmisor más abundante en el encéfalo de los mamíferos y se ha estimado que un 30-45 % de las sinapsis del SNC son gabérgicas.

El GABA es sintetizado a partir del ácido glutámico por la enzima ácido glutámico descarboxilasa (GAD), la cual se encuentra casi exclusivamente en las neuronas gabérgicas. El receptor GABAA es un complejo macromolecular unido a un canal de Cl<sup>-</sup> con sitios de unión extracelulares para el GABA, las benzodiazepinas, los barbitúricos, el alcohol y los esteroides sexuales femeninos (estradiol y progesterona) (Botana *et al.*, 2002).

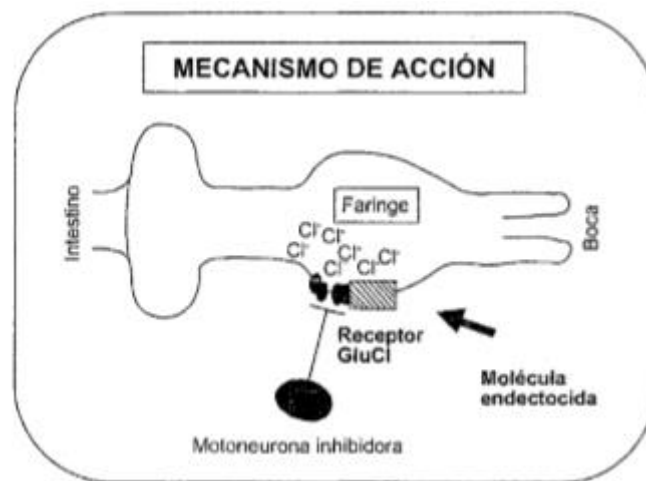
Actúa como el principal neurotransmisor inhibitor en el sistema nervioso central de los mamíferos. Mejora la concentración de plasma, hormonas de crecimiento y la síntesis de proteínas en el cerebro. Además, tiene efectos hipotensores, tranquilizantes, diuréticos y efectos antidiabéticos. Reduce la presión arterial en animales y seres humanos (Dhakal *et al.*, 2012).

En nematodos y artrópodos es un neurotransmisor, mientras que en mamíferos actúa en el sistema nervioso central (SNC). En estos últimos la barrera hematoencefálica cumple una función protectora evitando el ingreso de xenobióticos, de esta manera fármacos como la ivermectina presentan un amplio margen de seguridad.

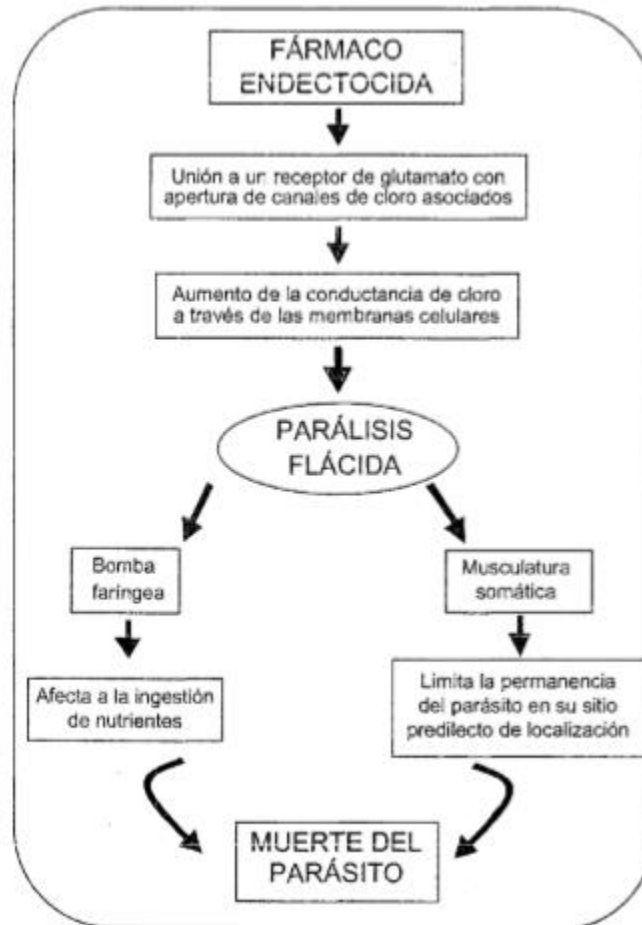
La glucoproteína-P, parte de dicha barrera, responsable de transportar diferentes compuestos fuera del SNC, cumple, en este caso, una función de protección (Gagliard *et al.*, 2015).

Las características farmacológicas de la ivermectina tales como el aumento de liberación de GABA en las terminales pre sinápticas, sin aumentar la liberación de glutamato, la estimulación del receptor de GABA-A en el sitio de las benzodiazepinas y una vida media prolongada (Palacios y Pimienta, 2012).

Todas las lactonas macrocíclicas tienen el mismo modo de acción para afectar el canal de iones de cloruro, en la actividad en el sistema nervioso de los nematodos y artrópodos (Mellgren y Bergvall, 2008).



**Figura 4.** Representación esquemática del mecanismo de acción propuesto para fármacos endectocidas. El esquema muestra un diagrama de la faringe del nematodo *C. elegans* con la localización de los canales de cloro ligados a un receptor de glutamato (GluCl) (Botana *et al.*, 2008).



**Figura 5.** Relación entre el mecanismo propuesto y la acción antiparasitaria de los fármacos endectocidas sobre nematodos y artrópodos (Botana *et al.*, 2008).

Como las láminas hepáticas y las tenias no usan GABA como transmisor en el nervio periférico, la ivermectina es ineficaz contra estos parásitos (Plumb, 2005).

Los principales factores que contribuyen al índice terapéutico de la ivermectina son:

1) la alta afinidad de la ivermectina para sus dianas farmacológicas primarias en los parásitos, los canales de glutamato de los iones de cloruro.

2) la ausencia de los canales cloruro de glutamato (anión); en huéspedes mamíferos.

3) la "protección" de la ivermectina en la unión a su diana secundario, debido a que la expresión de los canales de GABA en mamíferos se limita principalmente al sistema nervioso central (CNS). Cuando se superan los límites del margen de seguridad en el tratamiento de infecciones difíciles de tratar, los síndromes



toxicológicos parecen ser consistentes con la modulación del receptor GABA causada por la liberación de GABA neuronal estimulada con ivermectina.

La ivermectina es un sustrato e inhibidor del transportador de drogas transmembrana P-gp. Un par supresión de 4 bases en el gen que codifica ABCB1 resultando P-gp en una proteína truncada, no funcional.

Esta variante de P-gp se asocia con aumento de la sensibilidad a la ivermectina, debido a la mejora de la penetración del fármaco en la BBB (barrera hematoencefálica). Es claro que el conocimiento clínico de la mutación es relevante durante el tratamiento con ivermectina, que se asocia con neurotoxicidad a dosis altas (100 g / kg) normalmente toleradas por los portadores del alelo de tipo salvaje (Dunn *et al.*, 2011).

Los endectocidas producen parálisis en artrópodos y nematodos al incrementar la permeabilidad de la membrana celular para los iones de cloruro (Cl<sup>-</sup>), con la resultante hiperpolarización y parálisis a nivel de la musculatura faríngea y somática de los parásitos. Los efectos paralíticos son mediados a través de canales de cloro ligados a GABA o glutamato. De esta manera una parálisis a nivel de la musculatura faríngea y somática de los parásitos.

Las avermectinas y milbemicinas actúan como agonistas de elevada afinidad sobre un receptor de glutamato asociado a canales de cloro (localizados mayoritariamente a nivel de la bomba faríngea y células musculares somáticas), lo cual origina la hiperpolarización de la neurona del parásito blanco (nematodos y artrópodos), inhibiéndose la transmisión de impulsos nerviosos (Lanusse, 2009).

En los artrópodos, las avermectinas interfieren con la transmisión entre células nerviosas y musculares, debido a que los receptores de GABA se encuentran en la unión neuromuscular. En los vertebrados, estimula la liberación de GABA en las neuronas, pero como estas son por lo general en el cerebro y por lo tanto protegidas

por la barrera hematoencefalica, el fármaco es excepcionalmente seguro para los mamíferos (Rodríguez-Vivas *et al.*, 2014).

#### 4. ESPECTRO DE ACTIVIDAD

Los endectocidas son medicamentos que tienen actividad contra endo y ectoparásitos.

Prácticamente todos los ectoparasiticidas son neurotoxinas, que ejercen su efecto en el sistema nervioso del parásito (Rodríguez-Vivas *et al.*, 2014).

**Cuadro 3.** Espectro de actividad de la IVM, adaptado de Bengone-Ndong y Alvinerie (García *et al.*, 2011).

Nem atodos gastrointestinales	Nem atodos respiratorios
<i>Busnostomum</i>	<i>Dictyocaulus</i>
<i>Cooperia</i>	<i>Muellerius</i>
<i>Haemonchus</i>	<i>Protostrongylus</i>
<i>Nematodirus</i>	<b>Insectos</b>
<i>Oesophagostomum</i>	<i>Bovicola</i>
<i>Ostertagia</i>	<i>Haematopinus</i>
<i>Strongyloides</i>	<i>Oestrus</i>
<i>Teladorsagia</i>	<b>Ácaros de la sarna</b>
<i>Trichostrongylus</i>	<i>Chorioptes spp.</i>
<i>Trichuris</i>	<i>Psoroptes spp.</i>
	<i>Sarcoptes scabiei</i>

Sin embargo, no tienen actividad antiparasitaria *in vivo*, sobre cestodos y trematodos, debido a la falta de sitios de unión específicos para endectocidas en estos helmintos.

Comúnmente la ivermectina se utiliza para eliminar los nematodos gastrointestinales en el ganado (Laaksonen *et al.*, 2008). También ha demostrado ser un tratamiento eficaz para las infecciones por gusanos, así como para los ácaros, piojos, sarna (Dunn *et al.*, 2011).

## **4.1 Endoparasitos**

### **4.1.1 Nematodos**

Desde mediados de la década de 1980, la ivermectina se ha comercializado y utilizado con éxito para controlar los nematodos. Este fármaco ha demostrado ser eficaz contra una amplia gama de nemátodos y ectoparásitos y se utiliza en todo el mundo en las prácticas de cría de animales (Yamada *et al.*, 2013).

Hay varios estudios publicados que la ivermectina ejercer un efecto del 100% contra adultos etapas de *Parascaris equorum* (Lind y Christensson, 2009). Se utiliza para tratar artrópodos y nematodos de renos (*Rangifer tarandus tarandus*) desde principios de la década de 1980 (Oksanen *et al.*, 2014).

No hay medicamentos aprobados para el tratamiento de nemátodos en las palomas, pero la ivermectina, se ha utilizado extralabel con receta médica (Benett y Cheng, 2012).

#### **4.1.1.1 Filariosis**

La ivermectina que posee efectos microfilaricidas (Rani *et al.*, 2010).

La única indicación aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (F. D. A.) en perros y gatos es la prevención de la dirofilariasis por lo tanto otras aplicaciones estarían fuera de aprobación oficial, que se denominan "Extralabel" o fuera de las recomendaciones oficiales (Scott y Paradis, 1990).

La enfermedad del gusano del corazón canino (CHD) puede ser una afección grave que amenaza la vida, y normalmente está impedido por tratamientos prescritos con agentes preventivos de lactonas macrocíclicas incluyendo ivermectina, milbemicina oxima, moxidectina y selamectina. (Blagburn *et al.*, 2016).

## **4.2 Ectoparasitos**

### **4.2.1 Ácaros**

En los ácaros se observan contracciones antes de la muerte.

En especies como leones, su uso fuera de las indicaciones ha sido hecha para el control y tratamiento de garrapatas, ácaros, moscas y algunos endoparásitos tales como gusanos redondos intestinales y filaroides sistémicas (Saqib *et al.*, 2015).

Entre los protocolos terapéuticos evaluados para demodicosis canina generalizada, ivermectina oral se ha utilizado ampliamente en todo el mundo (Huang y Lien, 2013). Los Ectoparásitos del camello y su capacidad de transmisión de enfermedades son importantes limitantes en la productividad y el rendimiento (Feyera *et al.*, 2015).

Las lactonas macrocíclicas (MLS) han surgido de una alternativa para mitigar los efectos negativos de las garrapatas, incluyendo las poblaciones de garrapatas resistentes a la mayoría de acaricidas.

En México, la industria farmacéutica Informó que la ivermectina es el anihelmintico preferido para controlar las garrapatas del ganado (Rodríguez-Vivas *et al.*, 2014).

Sarcoptes pueden ser eliminados del salvaje los animales mantenidos en cautividad utilizando ivermectina (Munang'andu *et al.*, 2010).

### **4.2.2 Vectores**

Reduce la fecundidad de los vectores; después de una comida de sangre de seres humanos o ganado tratados con ivermectina. Ha sido considerada como una herramienta potencial para el futuro control de la malaria. (Derua *et al.*, 2016).

La amplia gama de invertebrados a la que se dirige incluye mosquitos vectores de enfermedades, de tal manera que la ivermectina se propone ahora como una herramienta adicional para controlar las enfermedades transmitidas por vectores.

Por lo tanto, parece afectar negativamente a una serie de rasgos de mosquitos (longevidad, fecundidad, competencia a los patógenos), que son claves en la determinación de la intensidad de la transmisión de enfermedades. En otras palabras, la ivermectina puede reducir la capacidad vectorial del mosquito. (Pooda *et al.*, 2015).

Numerosos estudios demuestran la eficacia de la ivermectina como larvicida y cuando se administra a vertebrados ha demostrado ser eficaz en la reducción de la longevidad a una serie de especies de mosquitos (Yamada *et al.*, 2013).

## **5. FARMACOCINETICA**

El comportamiento farmacocinético de la ivermectina se caracteriza por su larga persistencia en el organismo, su elevado volumen de distribución, el efecto significativo de la formulación y/o la ruta de administración en su biodisponibilidad y las grandes variaciones interespecíficas e intraespecíficas (Díaz *et al.*, 1998).

Por su alto peso molecular, le confieren características farmacocinéticas de alto volumen de distribución, con una gran afinidad por la grasa corporal (Rodríguez-Vivas *et al.*, 2010).

Las ivermectinas se detectan en plasma después de 1 hora de haberlas aplicado y hasta 30 días después de la administración. Algunos preparados oleosos llegan a brindar concentraciones terapéuticas por 80-90 días. Presenta vida media de 36 horas (Sumano y Ocampo, 2006).

La utilidad de la farmacocinética para asegurar la eficacia de un antihelmíntico, se basa en la correlación existente entre el perfil de concentraciones plasmáticas del antihelmíntico, con la concentración de la molécula activa en el lugar de acción (Díaz *et al.*, 1998).

El cassette transporter P- gp transmembrana de unión a ATP se sabe que influye en la absorción del fármaco en el tracto intestinal, la distribución en el sistema nervioso central, tumores y otros tejidos y la eliminación del fármaco por el hígado y el tracto intestinal. Como resultado, P -gp puede influir en la eficacia y seguridad de un fármaco o causar una interacción con otros fármacos coadministrados.

Probablemente los ejemplos más conocidos de la farmacocinética de la P-gp – sensibles en perros se han asociado con una secuencia de codificación de 4 pares de bases eliminación que comienza en el nucleótido 294 del gen de P-gp del perro.

En perros y otros mamíferos, la toxicidad a ivermectina es causada en parte por la activación de los receptores de GABA, pero a dosis bajas de P-gp que evita la acumulación de la ivermectina en SNC. (Dunn *et al.*, 2011).

El T<sub>máx</sub> de la ivermectina en cérvidos ha sido menos de 1 día, más corto o similar a bovinos, ovinos y caprinos. Su larga persistencia subcutánea después de la administración al ganado también se basa en la deposición de fármaco activo en los tejidos grasos (Areskog *et al.*, 2014).

## 5.1 Absorción

En animales de estómagos simples, la ivermectina se absorbe hasta un 95% después de la administración oral. Los rumiantes sólo absorben 1/4 de 1/3 de una dosis debido a la inactivación del fármaco en el rumen. Aunque existe una mayor biodisponibilidad después de la administración SC, la absorción después de la administración oral es más rápida que la SC. (Plumb, 2005).

La ivermectina y la doramectina se formulan en soluciones no acuosas, lo que se traduce en una velocidad de absorción subcutánea menor, porque un vehículo no acuoso enlentece la velocidad de absorción por precipitación en el lugar de inyección.

Una carga parasitaria baja puede no interferir la absorción gastrointestinal, la existencia de parasitismo gastrointestinal normalmente afecta dicho proceso y, en consecuencia, influye en la biodisponibilidad de los antihelmínticos por vía oral. La absorción percutánea de ivermectina se explica en función de su liposolubilidad.

La piel puede considerarse una membrana lipídica multiestrato, en la cual el estrato córneo es la barrera para la absorción de fármacos, siendo la liposolubilidad la principal característica físico-química que regula la absorción por esta vía (Díaz *et al.*, 1998).

## **5.2 Distribución/ Metabolismo**

Aunque la ivermectina se concentra en particular en tejidos adiposos, donde la vascularización es limitada y la tasa de rotación lenta de grasa, prolongan la residencia del fármaco en la sangre periférica (Pooda *et al.*, 2015).

Además, su distribución tisular extensa, la biotransformación y el reciclado de alto plasma gastrointestinal (GI) aseguran su actividad persistente (Suárez *et al.*, 2013).

La ivermectina está bien distribuida en la mayoría de los tejidos, pero no penetra fácilmente en el líquido cefalorraquídeo (LCR), minimizando así su toxicidad. La ivermectina tiene una semivida terminal larga en la mayoría de las especies. Se metaboliza en el hígado a través de vías oxidativas y se excreta principalmente en las heces. Menos de 5% del fármaco (como compuesto parental o metabolitos) se excreta en la orina.

Una vez que se absorbe desde el espacio subcutáneo y se encuentran en la circulación sistémica, se distribuye a los diferentes tejidos, incluidos los sitios donde se encuentran el parásitos blanco (Lanusse, 2009).

Los endectocidas, en general, sufren procesos de biotransformación que ocasionan hidro- ximetil-derivados y O-desmetil-derivados, eliminándose más del 50% de la dosis en forma no biotransformada (Díaz *et al.*, 1998).

El 93% de la ivermectina se une a las proteínas del plasma, principalmente la albumina. El sistema de transporte de la glicoproteína-P limita el ingreso al cerebro de los humanos y animales. No atraviesa la barrera hematoencefálica. (Geyer, 2009).

### **5.3 Eliminación**

La ivermectina se elimina principalmente sin cambios en bilis y las heces por lo tanto, es un candidato para la secreción por hígado o intestino (Dunn *et al.*, 2011).

Otra vía de excreción es a través de la glándula mamaria cuando se administran a animales en lactación. El porcentaje de la dosis eliminada por leche está influenciado por el tenor graso de la misma.

La importancia de la secreción intestinal ha sido demostrada como mecanismo de eliminación de IVM (Lanusse, 2009).

Tiene una vida de eliminación de 18 hrs. La ivermectina es metabolizada en el hígado, principalmente por el citocromo P-450 (CYP) isoenzima 3 A4 (Lespine *et al.*, 2009)



**Cuadro 4.** Parámetros farmacocinéticos promedio obtenidos para ivermectina (IVM), moxidectina (MXD) y doramectina (DRM) en plasma tras sus administraciones por vía subcutánea a razón de 200 µg/kg en bovinos (Botana *et al.*, 2008).

<i>Parámetros cinéticos</i>	<i>IVM</i>	<i>MXD</i>	<i>DRM</i>
T <sub>ab</sub> (días)	39.2 <sup>a</sup>	1.32 <sup>c</sup>	56.4
C <sub>máx</sub> (ng/mL)	42.8	39.4	37.5
T <sub>máx</sub> (días)	4.00 <sup>a</sup>	0.32 <sup>c</sup>	6.00
ABC <sub>total</sub> (ng.d/mL)	459 <sup>a,b</sup>	217 <sup>c</sup>	627
TMR (días)	7.35 <sup>a,b</sup>	14.6 <sup>c</sup>	9.09
V <sub>dist</sub> /F (L/kg)	3.35 <sup>a</sup>	13.6 <sup>c</sup>	2.92
Cl <sub>p</sub> /F (mL/d/kg)	457 <sup>a</sup>	938 <sup>c</sup>	322

T<sub>ab</sub>: tiempo medio de absorción; C<sub>máx</sub>: máxima concentración plasmática. T<sub>máx</sub>: tiempo en que se alcanza la C<sub>máx</sub>. ABC<sub>total</sub>: área bajo la curva de concentración frente a tiempo extrapolada al infinito. TMR: tiempo medio de residencia. V<sub>dist</sub>/F: volumen de distribución en el estado estacionario. Cl<sub>p</sub>/F: aclaramiento corporal total. V<sub>dist</sub> y Cl representan sus verdaderos valores en relación a la fracción absorbida del fármaco. Los parámetros farmacocinéticos promedio para IVM son significativamente diferentes a los obtenidos para MXD (a) y DRM (b) con P < 0.05. Los valores obtenidos para MXD son significativamente diferentes de los obtenidos para DRM (c) con P < 0.05. Adaptado de Lanusse *et al.* JVPT, 1997, 20:91-99.

**Cuadro 5.** Parámetros farmacocinéticos de la IVM (Plumb, 2005).

ESPECIES	BIODISPONIBILIDAD (F)	VOLUMEN DE DISTRIBUCIÓN (Vd) (L/Kg)	T <sub>1/2</sub> (TERMINAL) (DIAS)	ELIMINACION (ACLARAMIENTO CORPORAL) (L/Kg/DIA)
BOVINOS		0.45-2.4	2-3	0.799
PERROS	.95	2.4	2	
CERDOS		4	0.5	
OVINOS/CAPRINOS	1.0 intra-abomasal .251 intraruminal	4.6	2-7	

## 6. FARMACODINAMIA

El objetivo es que el fármaco alcance al parásito diana en concentraciones adecuadas y durante el tiempo necesario.

Los fármacos endectocidas producen su efecto antiparasitario al incrementar la permeabilidad de la membrana celular para los iones cloro (Cl<sup>-</sup>), con la resultante hiperpolarización y parálisis de la musculatura faríngea y somática de los parásitos (Sánchez, 1998).

La ivermectina interfiere con la función gastrointestinal de los parásitos, produciendo inanición (McCavera et al., 2009).

El tiempo de suspensión en el ganado de carne es largo (Bennett y Cheng, 2012).

Las drogas endectocidas alcanzan elevadas concentraciones en tejidos de localización parasitaria como las mucosas abomasal e intestinal, piel y tejido pulmonar, siendo estas concentraciones significativamente mayores a las obtenidas en plasma, lo que resulta relevante para su eficacia y persistencia antiparasitaria. (Lanusse, 2009).

## 7. VIA DE ADMINISTRACION

La vía de administración constituye uno de los factores más importantes a tener en cuenta para optimizar la eficacia de uso de los endectocidas. (García *et al.*, 2011). Se han adaptado una variedad de formulaciones para la dosificación por vía oral, parenteral, y rutas tópicas. Gran parte del éxito de la ivermectina podría atribuirse a su alto índice terapéutico (Dunn *et al.*, 2011).

En los perros la ivermectina se puede administrar vía parenteral, oral o tópica. En los gatos no se recomienda su administración (Sánchez, 1998).

Las principales vías de administración de la IVM son:

## 7.1 Vía oral

La menor disponibilidad IVM tras la administración oral respecto de la administración subcutánea, se debe al alto porcentaje de unión al material particulado de la ingesta que tienen estas drogas, lo que limita la droga disponible para ser absorbida tras su administración por vía oral.

El bolo de IVM, es un sistema diseñado para liberar de 8 a 12 de mg por día de dicho compuesto durante 135 días tras su aplicación por vía oral y posterior depósito y retención del dispositivo en el área retículo ruminal. Las elevadas concentraciones de IVM excretadas en materia fecal durante tan extenso período tras la administración del bolo de liberación sostenida pueden constituir un importante problema desde el punto de vista ecotoxicológico (Botana *et al.*, 2008).

La ivermectina administrada por vía oral se adsorbe a la ingesta ruminal, lo que limita su disponibilidad para la absorción (Oksanen *et al.*, 2014).

La ivermectina es el único medicamento oral disponible para el tratamiento de la sarna humana. Ya que no tiene actividad frente a los huevos, generalmente se requiere un tratamiento repetido, con la segunda dosis administrada generalmente después de 7-10 días (Pasay *et al.*, 2012).

Sobre la base de concentración máxima (C<sub>max</sub>) y comparaciones de área bajo la curva (AUC) entre las diferentes preparaciones y de las administraciones, la pasta de ivermectina para equino puede tener una eficacia antiparasitaria similar, al menos contra los parásitos extra-intestinales, a una dosis más baja de la mezcla ovina, o para una dosis incluso más baja inyecta por vía subcutánea, que dosis baja de inyección sería naturalmente considerado como infradosificación evidente (Oksanen *et al.*, 2014).

## **7.2 Vía parenteral**

Es una vía de administración sencilla y práctica, además de ser de gran utilidad en el tratamiento de un elevado número de animales. Tiene dos inconvenientes básicos: la posibilidad de adulteración del producto y el riesgo de transmisión de enfermedades y de ocasionar la formación de abscesos en los animales tratados, si no se toman las precauciones higiénicas mínimas (García *et al.*, 2011).

### **7.2.1 Intramuscular**

Entre las vías de administración parenteral, la intramuscular ha sido utilizada para formulaciones de base oleosa en bovinos. Sin embargo, el retraso en el proceso de absorción producido por el vehículo oleoso es menos evidente que el observado tras la administración subcutánea. Esto puede deberse al mayor flujo sanguíneo en el tejido muscular comparado con el espacio subcutáneo, que favorece la absorción más rápida tras la administración intramuscular (Botana *et al.*, 2008).

### **7.2.2 Vía subcutánea**

Cuando la IVM se administra por vía subcutánea a bovinos en una formulación acuosa, se obtiene un pico de concentración plasmática mayor y una eliminación más rápida en comparación con la administración del fármaco en una formulación no acuosa. Tras la administración de IVM en una formulación de base oleosa se produce una absorción retardada. La administración subcutánea de ivermectina es dolorosa para los animales (Dunstand-Guzmán *et al.*, 2015).

La inyección subcutánea distribuye una proporción mucho mayor de la ivermectina en depósitos de lípidos de la vía oral y aumenta su tiempo de residencia. Por otra parte, la concentración de ivermectina máxima (C<sub>max</sub>) es mucho más baja cuando el fármaco se administra por vía oral (Pooda *et al.*, 2015).

La administración subcutánea de ivermectina proporciona excelente eficacia contra los adultos y fases larvarias de *Ostertagia ostertagi*, *Haemonchus placei*, H.

contortus, Trichostrongylus axei, T. colubriformis, Cooperia oncophora, C. punctata, C. pectinata, Oesophagostomum radiatum, Bunostomum phlebotomum, Dictyocaulus viviparus, Strongyloides papillosus y Trichuris ovis (sólo adultos). La eficacia contra adultos de Nematodirus helvetianu y N. spathiger es del orden de 85%.<sup>3</sup> También se señala la actividad contra Toxocara vitulorum (Quiroz *et al.*, 2009).

### **7.3 Vía percutanea (pour on)**

Es un sistema de aplicación en el cual el antihelmíntico líquido concentrado es vertido sobre la zona dorsolumbar de los animales. El diluyente empleado permite el paso transcutáneo del principio activo y su difusión sistémica.

El inconveniente que presenta esta vía de administración es la dificultad para controlar la dosis absorbida, con el riesgo que ello conlleva de generar concentraciones subterapéuticas en los animales tratados (Pasay *et al.*, 2012).

La industria farmacéutica incorporó este novedoso método de aplicación tendente a simplificar tratamientos e impedir la reinfección parasitaria, aunque el abuso de esta alternativa ha facilitado la expresión de resistencia (García *et al.*, 2011).

Como infradosificaciones es considerado como un conductor de la resistencia, que sin duda debe ser evitado (Oksanen *et al.*, 2014).

## **8 DOSIS**

### **8.1 Bovinos**

Para los parásitos susceptibles:

- a. 200 µg/ / kg SC. Dosis superiores a 10 ml deben administrarse en dos sitios separados.

- b. Para la sarna psoróptica: 200 mg / kg. Aislar de otros bovinos durante al menos 5 días después del tratamiento.
- c. 200 µg/ kg (0.2mg / kg) SC bajo la piel suelta delante o detrás del hombro (Plumb, 2005).

Para el tratamiento contra diversos nematodos gastrointestinales y pulmonares la dosis es de 200 µg/kg por vía SC. Si la dosis excede de 10 ml, debe administrarse en diferentes sitios. En forma de bolos se emplean dosis de 125-300 mg/kg.

En bovinos adultos, con dosis 30 veces superiores no se han observado signos tóxicos. No se deben administrar en becerros de menos de tres meses de edad, ya que pueden resultar alteraciones en el SNC y daños fetales al esófago (Sumano y Ocampo, 2006).

## 8.2 Equinos

Para equinos, la vía de administración de elección es la oral, debido a las reacciones adversas ocasionadas por las primeras formulaciones inyectables. Se encuentran disponibles en el mercado formulaciones de IVM en forma de pasta que se administran en dosis de 200 µg /kg. (Botana *et al.*, 2008).

Para los parásitos susceptibles:

Es útil para el tratamiento contra *Strongylus vulgaris*, *S. edentatus*, *S. equinus*, *Triodontophorus* sp., pequeños estrogilos, ascaridos y microfilarias. En todos los casos, incluyendo a las hembras gestantes, se pueden utilizar dosis de 0.2 mg/kg. En esta especie es común utilizar la VO para administrar el producto en forma de pasta y no son recomendables otras vías como la IM o SC, dado que pueden desarrollarse lesiones sépticas en la zona de inyección (Sumano y Ocampo, 2006).

En equinos, la ivermectina administrada por vía oral a razón de 200 µg /kg es efectiva contra los estadios larvares pulmonares de *Parascaris equorum*, así como contra especies de *Strongylus* en estadios y adultos arteriales. La eficacia contra

Ciatostomas adultos es superior al 99%, pero tienen una eficacia variable contra los estadios larvarios.

La ivermectina es efectiva contra *Strongyloides westeri*, *Dyctiocaulus arnfieldi* y contra las microfilarias de *Onchocerca cervicalis*. La IVM tiene una mayor eficacia contra las especies *Gasterophilus* (95 %) que la MXD (< 20%) (Botana *et al.*, 2008).

### **8.3 Porcinos**

Generalmente se administra en el alimento en dosis de 0.3 mg/kg, pero pueden ser menores si se establece un programa profiláctico. La premezcla es útil para el tratamiento de infecciones gastrointestinales, renales y nematodos pulmonares, con una dosis de 0.1-0.2 mg/kg/7 días, y las formas inyectables, con una sola dosis de 0.3/kg por vía SC.

En casos graves se administra otra dosis a los 10-14 días. Se han utilizados experimentalmente en esta especie las ivermectinas en aerosol, pero aún no se confirma la seguridad y eficacia de esta presentación (Sumano y Ocampo, 2006).

### **8.4 Ovinos y caprinos**

En ovejas y cabras la dosis es de 0,2 mg / kg, (Suárez *et al.*, 2013).

Administrado por vía oral de acuerdo con las instrucciones del fabricante (tasa de dosis de 0,2 mg / kg de peso corporal) son antihelmínticos eficaces y seguros en el ganado ovino (Cringoli *et al.*, 2009).

En ovinos, los fármacos endectocidas tienen una elevada eficacia antiparasitaria contra nematodos gastrointestinales y pulmonares. *Nematodirus battus* y *Cooperia curticei* son los géneros que limitan las dosis, al igual que los ectoparásitos *Psoroptes ovis* y *Sarcoptes scabiei* (Botana *et al.*, 2008).

### Cuadro 6. Datos farmacocinéticos de la IVM (Sumano y Ocampo, 2006).

**Cuadro 23-1.** Algunos datos farmacocinéticos de la ivermectina

Especie	Vía	Dosis (µg/kg)	C <sub>máx</sub> sérica (ng/ml)	T <sub>máx</sub> (días)	Vida media <sub>abs</sub> (h)	Vida media β (días)	Depuración (ml/kg/día)	Volumen <sub>AUC</sub> (L/kg)	C <sub>máx</sub> leche (ng/L)	T <sub>máx</sub> leche (días)
Bovinos	SC	200	0.46	–	39.2	17.2	457	3.35	2	3
	SC	200	42.8-46	3-4	–	–	–	–	–	–
	Tóp	500	32.9	–	–	–	–	–	–	–
Cabras	VO	200	10.5	1.2	–	1.18	–	–	–	–
Ovinos	VO	200	8.5	0.5-0.75	–	1.25	–	–	–	–

## 8.5 Caninos

Están disponibles formulaciones en comprimidos para administración oral de IVM en caninos.

Como preventivo para la dirofilariosis:

En caninos, las avermectinas y milbemicinas se utilizan para el tratamiento profiláctico contra *D. immitis* en una dosis mensual de 6 µg /kg. Si bien la IVM tiene una excelente actividad contra diversos géneros de nematodos que afectan a los caninos, los efectos tóxicos producidos en algunas razas (Collie, Viejo pastor inglés, etc.) han limitado la comercialización de IVM para su uso como antiparasitario de amplio espectro (Botana *et al.*, 2008).

Otro protocolo de tratamiento recomienda la administración de dosis profilácticas de ivermectina 1-6 meses antes de la administración de melarsomina. La razón de este método es reducir mucho o eliminar incluso las microfilarias circulantes y las larvas migrantes de *D. immitis*, atrofian las larvas inmaduras y reducen la masa de gusanos hembra destruyendo el sistema reproductivo (Kanh, 2007).

Como microfilaricida:

- a. 3,4 semanas después de la terapia aldulticida, administrar 0,05 mg / kg (diluir 10 mg / kg de solución) a una solución 1:10 con propilen glicol).



Vigile los síntomas de toxicidad (depresión, midriasis, ataxia, vómitos, diarrea y shock) a lo largo del día. Si los efectos adversos son graves (por lo general menos del 5% del tiempo), tratar con líquidos y corticosteroides.

Si no se observan efectos adversos, los animales pueden ser enviados a casa para regresar en 3 semanas para la prueba de concentración de microfilaricida. Si es negativo en ese momento, comience la terapia de profilaxis. Si es positivo, vuelva a comprobar en una semana. Si 4 semanas después de la terapia microfilaria persisten, reevaluar para gusanos del corazón adultos.

- b. 50-200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (0.05-0.2 mg/kg) como una dosis única; Contraindicado en collies.
- c. 4 semanas después del tratamiento adulticida, dar 50  $\mu\text{g} / \text{kg}$  VO (diluido como en "a" arriba) por la mañana. Monitorear los efectos adversos durante el día. No lo use en collies.

Como ectoparasiticida (acaricida):

- a. Para el tratamiento de las infestaciones de *Sarcoptes scabiei* o *Otodectes cynotis*: 300  $\mu\text{g} / \text{kg}$  (0,3 mg / kg) de SC o PO; Repetir en 14 días.

Como endoparasiticida:

- a. Para el tratamiento de la enfermedad pulmonar parasitaria (*Capillaria* spp.): 0,2 mg / kg PO una sola vez.
- b. Para lombrices redondas: 200  $\mu\text{g} / \text{kg}$  VO una vez. NO utilizar en Collies (Plumb, 2005).

Como profiláctico contra nematodos cardiacos en dosis de 0.006 mg/kg una vez al mes (6  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) por VO, una sola dosis de 0.05-0.2 mg/kg por VO contra microfilarias y *Capillaria* sp., 0.2 mg/kg por vía SC contra *Pneumonyssoides caninum* y 0.4 mg/kg por vía SC contra *Oslerus osleri* (Sumano y Ocampo, 2006).

Entre los protocolos terapéuticos evaluados para demodicosis canina generalizada, la ivermectina oral se ha utilizado más ampliamente en todo el mundo (Huang y Lien, 2013).

- 50-200  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . PO, una sola toma (en microfilariasis)

- 6 µg/kg. Cada 30 días. PO (prevención de dirofilariasis)
- 200 µg/kg. SC. Una aplicación y repetir a los 15 días (para *Otodectes cynotis* y *Sarcoptes scabiei*).
- 300 µg/kg. SC. Una aplicación y repetir a los 15 días (*Cheyletiella yasguri*).
- 300-500 µg/kg. Cada 8 días, SC, PO (tópica). Por ocho tratamientos (demodicosis generalizada).
- 200 µg/kg. PO. una sola aplicación y repetir a las tres semanas (*Pneumonyssus caninum*).
- 50 µg/kg. SC, PO. una aplicación (larvas enquistadas).
- 200-300 µg/kg. SC, una aplicación (para garrapatas).
- 200-400 µg/kg. SC, una aplicación (para nematodos) (González, 2008).

La ivermectina tiene actividad contra el desarrollo de microfilarias de *Dirofilaria immitis*, está aprobado para la prevención de la filariosis canina a una dosis de 6 µg / kg / mes por vía oral (de Paiva *et al.*, 2006).

La ivermectina se ha registrado para el uso en perros a dosis orales mensuales de 6 µg / kg de peso corporal para la protección del gusano del corazón; algunos veterinarios podrán optar por aplicar ivermectina a dosis más altas fuera de etiqueta para tratar a perros para diferentes infestaciones de gusanos o ácaros (por ejemplo 0,05 mg / kg para la anquilostomiasis, 0,1 mg / kg de peso corporal para los gusanos látigo (*trichuris*), 0,2 mg / kg para *Toxocara canis*, 0,2-0,4 mg / kg para la sarna sarcóptica, 0,2 mg / kg para los ácaros nasales *Pneumonyssus caninum*, 0,3 mg / kg para cheyletiellosis, 0,3-0,6 mg / kg para demodicosis; por vía oral o subcutánea como único o tratamientos repetidos) (Walther *et al.*, 2015).

## 8.6 Felinos

Las preparaciones de ivermectina para los gatos están disponibles en el mercado, y la administración oral mensual de 24 µg / kg de peso corporal se ha sugerido para la prevención en estos animales durante la temporada de transmisión de Gusano del corazón (Mazzariol *et al.*, 2010).

Algunos estudios han evaluado el éxito en leones, la actividad antihelmíntica de la ivermectina contra varios nematodos a una dosis de 0,3 mg kg de peso corporal (Saqib *et al.*, 2015)

- 200 µg/kg. SC. Una aplicación (para *Otodectes cynotis*).
- 200-400 mg/kg. SC, PO. Una sola aplicación y repetir a los 15 días (*Notoedres cati*, *Cheyletiella yasguri*, *parasitovorax* y *blakei*).
- 300 µg/kg, PO, SC. Una aplicación y repetir a los 15 días (*Demodex cati* y *criceti*)
- 25 µg/kg. Cada 30 días, PO, (prevención de dirofilarias) (González, 2008).

## 8.7 Conejos

Ivermectina por vía oral administrado diariamente a conejas preñadas en el dosis de 6 µg/kg, resultan signos de toxicidad después de 7 días (Mellgren y Bergvall, 2008).

Para los conejos, la dosis es de 400 µg/kg-1 para alcanzar las concentraciones séricas que permiten un efecto farmacológico (Dunstand-Guzmán *et al.*, 2015).

## 8.8 Camelidos

### 8.8.1 Alpacas

La ivermectina a una dosis subcutánea de 200µg / kg de peso corporal administrada es eficaz contra los piojos chupadores (Bornstein, 2010).

### 8.8.2 Llamas

Para los parásitos susceptibles:

8.10,2 mg / kg PO o SC única dosis (Fowler, 1998; Plumb, 2005).

### 8.9 Aves

Para los parásitos susceptibles:

- a. Para los ascarides, Capillaria y otros gusanos intestinales. Knemidocoptes pilae (ácaros escamosos de la cara y de la pierna): diluir a una concentración de 2mg / ml. Después de diluir el producto, utilizar inmediatamente.

La mayoría de las aves: Inyectar 220 µg / kg IM.

Parakeets: 0.02 mg / 30g (2000 µg / 30gramos) IM.

Amazon: 0.1 mg IM

Pinzones: 0,02 mg

- b. Para los ascárides, coccidios y otros nematodos intestinales, Oxysipura, gapeworms, Knemidocoptes pilae (ácaros escamosos de la cara y de las piernas): Preparación bovina diluida (10 µ / ml) 1: 4 con propilen glicol.

Para la mayoría de las especies: 200 µg / kg IM oro rally; Repetir en 10-14 días.

Budgerigars: 0.01 ml de producto diluido IM o PO.

- c. 200 µg / kg (0,2 mg / kg) SC; Diluir con propilenglicol (Plumb, 2005).

La dosis es de 0.2 mg/kg VO. En estas especies se puede prolongar los tratamientos hasta tres días, ya que para administrarlos se utilizan el alimento o el agua de bebida, que se dan a libre acceso (Sumano y Ocampo, 2006).

Palomas adultas empollando pichones fueron tratados con ivermectina en su agua potable (3.3 µg / ml) durante 3 días (Bennett y Cheng, 2012).

### **8.10 Reptiles**

Para la mayoría de los nematodos y ectoparásitos:

- A) Para lagartos, serpientes y caimanes: 0.2 mg / kg (200µg / kg)  
IM, SC u VO una vez; Repetir en 2 semanas.

Nota: La ivermectina es tóxica para los quelonios (Gauvin, 1993; Plumb 2005).

### **8.11 Cérvidos**

Renos: inyección de ivermectina (200 µg / kg de peso corporal SC) (Laaksonen *et al.*, 2008).

### **8.12 Monos**

En monos, Un tratamiento antihelmíntico preventivo se administra dos veces al año (ivermectina 1 mg / kg por vía subcutánea, a continuación, fenbendazol 48 mg / kg por vía oral, 6 meses después) (Brunet *et al.*, 2014).

**Cuadro 7.** Protocolos de tratamiento con ivermectina para diferentes especies (Marx y Roston, 1996).

ANIMAL	DOSIS (mg/kg)	OTRA DOSIS	RUTA	FRECUENCIA	DURACION	CONFIANZA	REFERENCIA	COMENTARIOS
ANFIBIO	0.2-0.4		ORAL-SC			P	624	
ANFIBIO	0.2		IM			A	574	
ANFIBIO	0.2-0.4		IM	Una vez		A	251	
ANFIBIO	2		Top			A	251	En tórax
ANFIBIO	0.2-0.4		Top			A	673	
MURCIELAGO	0.2		ORAL-SC			A	231	
OSOPOLAR	10		IM	1 vez a la semana	2 dosis	A	307	
OSOPOLAR	0.2		ORAL	Una vez		A	312	Repetir c/2 meses
AVE	0.2		IM-ORAL	Cualquier otra semana	2 dosis	P	111	También tópica
AVE	0.2		ORAL-SC			A	57	
BISONTE AMERICANO	0.055		Top			V	558	Verter sobre
BISONTE AMERICANO	0.2		SC			A	558	
BUFALO AFRICANO	0.2		SC			A	474	
CAMELLO	0.2		Par			A	511	
CAMELIDO	0.2-0.4		SC			A	560	
CANARIO		0.8-1mg/L	ORAL	Una vez al día		P	695	
CANIDO	0.3		Top	Una vez		A	641	Acaros de oído
CANIDO	0.3		SC	Una vez		A	641	Acaros de oído
CARNIVORO	0.4		SC	Una vez		P	641	Gusanos de pulmón NO
CARNIVORO	0.3		ORAL-SC	-	Cuando sea necesario	P	641	Anti nematodos
CARNIVORO	0.01		ORAL	Cada mañana	Cuando sea necesario	P	641	Preventivo para gusanos del corazón
CARNIVORO	0.2		ORAL	Cada dos días	2 semanas	A	641	Terapia para sarna
CARNIVORO	0.3-0.4		SC	Una vez		A	641	Terapia para sarna
CARNIVORO	0.2		SC			A	118	
CETACEO	0.1		IM			E	307	
CAMALEON	0.2		ORAL-SC			A	269	
CHINCHILLA	0.2		ORAL-SC	Cualquier semana	2 dosis	A	257	
CHINCHILLA	0.2		ORAL-SC	Cuando sea necesario		A	222	
GRULLA	0.2		IM-ORAL	Cualquier semana	Cuando sea necesario	P	629	
CIERVO	0.2		SC			E	285	
EQUIDNA	0.2		ORAL			A	633	
EQUIDNA	0.3		SC			A	633	
ANGUILAS	0.2-10		SC	Una vez		C	338	
ELEFANTE	0.06-0.087		PAR	Cada 6 semanas	2 dosis	C	542	Ectoparasiticida
ELEFANTE AFRICANO	0.2		NL			A	429	
EMU	0.2		SC	Cada 3-4 semanas		C	31	Profilaxis contra encefalitis verminosa
EMU	0.2		SC	Cada semana	4 dosis	A	31	
ARMINO	1.24		SC			E	285	
HURON	0.1		ORAL	Cada mes	Cuando sea necesario	A	17	Preventivo del corazón
HURON	0.1		ORAL	Cada mes		A	89	Profilaxis
HURON	1		SC	Cualquier otra semana	2 dosis	A	229	Para ectoparásitos
HURON	0.4		SC	Cualquier otra semana	2 dosis	A	253	
HURON	0.1		NL			A	253	Profiláctico

PEZ	0.1		IM	Una vez		P	592	Posible toxicidad
PEZ	0.16		IM	Una vez		A	391	
PEZ	0.2		IM			A	445	Diluido 1:125
ZORRO	0.2		IM-ORAL-SC	Cada 3 semanas	2 dosis	A	61	
ZORRO GRIS	0.4		ORAL			C	549	
CABRA MEXICANA	0.2		SC	Cada semana	2 dosis	C	538	Acaricida
PEZ DORADO	0.2		IM			A	275	Diluido 1:125
COBAYA	0.3		SC	Cada 10 días	2 dosis	A	255	
COBAYA	0.2		SC			A	226	
ERIZO	3		SC	Cualquier semana- cada 3 semanas	2 dosis	P	635	No antes de la hibernación
ERIZO	0.2		ORAL-SC	Cualquier semana	2 dosis	A	258	
ERIZO	0.2		SC			A	227	
GALLARETA	0.4		SC	Cada mes		A	136	
LANGÜR	0.2-1		ORAL-SC	Una vez		C	337	
LEOPARDO DE LAS NIEVES	0.3		ORAL-SC	Cada 6 semanas	Cuando sea necesario	P	641	antinemátodos
LIZARD	0.2		ORAL-SC	Cualquier semana	1-2 mo	A	249	
LIZARDS Y SERPIENTES	0.2-0.4		SC			A	237	
LLAMA	0.5		TOP			A	184	
LLAMA		2 gotas	TOP			A	288	Cada oído, diluir 1% ivermectina con sol. salina
LLAMA		10mg TD	TOP	Cada semana		A	288	Agregar sulfóxido de dimetil y agua para tratamiento de la sarna
LLAMA	1		NL			A	466	Agregar febendazol para terapia de paralaphastrongyl osis
LLAMA	0.2		NL	Cada 3 semanas		A	466	Profilaxis de paralaphastrongyl osis
LLAMA	0.2-0.6		SC	Cada semana	2 dosis	A	376	Usar vía intranasal.
LLAMA	0.2		SC	Una vez al día	5 dosis	A	466	Agregar febendazol para terapia de paralaphastrongyl osis
LLAMA	0.2-0.4		SC	Cada 3 semanas	2dosis	A	372	
LLAMA	0.2		SC	Cualquier semana	2 dosis	A	73	
MARSUPIALES	0.2		SC			A	361	
MAMIFEROS	0.2		IM-ORAL-SC			A	61	
MAMIFEROS MARINOS	0.1-0.2		SC	Una vez al día		A	306	Repetir de 2 a 3 veces cualquier semana
MANATI	0.1		IM			E	307	
TAMARINO	0.2-0.4		PAR	Cada semana	2 dosis	A	363	
MUSOFAGIDO	0.4		SC			P	630	
ZARIGUEYA	0.4		SC			E	285	
AVESTRUZ	0.2		SC			A	481	
AVESTRUZ	0.2		ORAL	Cada mes		A	401	
AVESTRUZ	0.2		TOP	Cada 3-4 semanas		A	283	

AVESTRUZ	0.2		ORAL	Cada mes	3 dosis	A	283	
AVESTRUZ	0.2		ORAL	Cada mes	3 dosis	A	467	Terapia contra ácaros de las plumas
NUTRIA	0.05		ORAL	Cada mes		P	307	
PANDA GIGANTE	0.2		IM			P	642	
PANGOLIN	0.2		SC			E	602	
FAISAN	0.2		NL	Cada 10 días		A	134	
CERDO MINIATURA	0.3		SC	Cada día	1 dosis	P	10	Repetir en dos semanas para ácaros de sarna
CERDO MINIATURA	0.3		IM-ORAL-SC	Cualquier semana	2 dosis	A	247	
PALOMA		0.1-1 mg TD	ORAL	Cuando sea necesario		A	47	
PALOMA	0.3		SC			A	57	
PALOMA	0.2		ORAL			A	232	
PALOMA	0.5-1		PAR-ORAL			A	260	
ORNITORRINCO	0.2		SC			A	633	
PRIMATE	0.2		SC			P	259	
PRIMATE	0.2		IM-ORAL-SC			P	259	
PRIMATE	0.2		SC			A	572	
CONEJO	0.4		IM-SC	Una vez		C	268	
CONEJO	0.2-0.4		ORAL-SC	Cualquier semana	3 dosis	A	254	
CONEJO	0.4		NL			A	228	
RAPTOR	0.4		SC			A	57	
RAPTOR	0.2		SC	Una vez		A	234	
RATITES (AVES NO)	0.2		ORAL	Cualquier semana-cada	2 dosis	A	418	
FOS				semana				
SERPIENTE	0.2		SC	Cada semana	3 dosis	A	292	
ARDILLA	0.2		IM-ORAL-SC	Cada 3 semanas	2 dosis	A	61	
ARDILLA	1.3		SC			E	285	
SUIDOS	0.3		SC	Cualquier semana	2 dosis	P	652	Para sarna sarcóptica
TAPIR	0.2		ORAL	Una vez		P	644	
TORTUGA (Terrapene Carolina)	0.2		ORAL	Una vez		C	157	
GLOTON	0.3		SC			E	285	

**Cuadro 8.** Protocolos de desparasitación en diferentes especies (Carpenter, 2012).

ESPECIE	DOSIS	COMENTARIOS
<b>INVERTEBRADOS</b>	Solución madre de 1: 1 (1% de ivermectina y propilenglicol); Diluir 1:50 con agua destilada antes del uso tópico	Arañas / para el tratamiento de ácaros parásitos individuales; Aplicar con cuidado a los ácaros con un pincel fino o un implemento similar



<b>PECES</b>	-	No utilice; Signos neurológicos y muerte a dosis terapéuticas tóxicos para muchos invertebrados ambientales
<b>ANFIBIOS</b>	<p>-</p> <p>0,2-0,4 mg / kg PO, SC, repetir cada 14 días cuando sea necesario</p> <p>2 mg / kg por vía tópica, repetir en 2-3 semanas</p>	<p>Precaución: puede causar parálisis flácida con sobredosis; La cafeína o la fisostigmina pueden mejorar los efectos 53</p> <p>Nematodos, incluyendo pulmones pulmonares; ácaros</p> <p>Especialmente útil para especímenes pequeños y Rana spp</p>
<b>REPTILES</b>	<p>-</p> <p>0,2 mg / kg PO, SC, IM, repetir en 14 días</p>	<p>No utilizar en los quelonios, cocodrilos, serpientes índigo y skinks</p> <p>Serpientes (excepto índigos), lagartos (excepto los escafandros)</p>

	<p>5-10 mg / L agua spray tópico cada 3-5 días hasta 28 días</p>	<p>nematodos (incluidos los gusanos pulmonares), ácaros; Puede diluirse con propilenglicol para uso oral; Los animales de color pueden presentar decoloración de la piel en el lugar de la inyección; Raros efectos adversos reportados en camaleones, posiblemente asociados con la descomposición de parásitos; No use dentro de 10 días de diazepam o tiletamine / zolazepam; Muerte rara y signos ocasionales del sistema nervioso, letargo o inapetencia; Utilizado para pentastómidos en lagartos monitor (con dexametasona 0,2 mg / kg cada 2 días )</p> <p>Serpientes (excepto índigos), lagartos (excepto escaros) / ácaros; Menos eficaz que el fipronil; Rocíe sobre la piel y en jaula recién</p>
--	--	---



	<p>0,2 mg / kg SC, tópico sobre la piel; Puede repetir 1-2 semanas para 3-4 aplicaciones</p> <p>0,4 mg / kg SC una vez</p> <p>0,4 mg / kg SC una vez</p> <p>0,5-1 mg / kg PO, IM una vez</p> <p>1 mg / kg SC, repetir en 7 días</p> <p>2 mg / kg IM una vez</p> <p>0.8-1 mg / L de agua potable</p> <p>1 gota (0.05 ml) a la piel cada 7 días x 3 tratamientos</p>	<p>febendazol a 50 mg / kg PO q12h 3 5 días para microfilarias en cacatúas</p> <p>Canarios / ácaros, Knemidokoptes; Diluir a 0,02% de solución con propilenglicol; Puede aplicarse directamente a las lesiones cerebrales, piernas</p> <p>Passerines (towhees) / Capillaria</p> <p>Raptors</p> <p>Palomas</p> <p>Falcons / Serratospiculum</p> <p>Falcons / Capillaria; No se observaron efectos adversos a esta dosis</p> <p>Canarias</p>
--	--	--

		Palomas, paseriformes / Knemidokoptes, Dermanyssus
<b>SUGAR GLIDES</b>	0.2 mg / kg SC, repetir en 10-14 días	Lombrices, anquilostomas, lombrices; acariasis
<b>ERIZOS</b>	0,2 mg / kg PO, SC q14d x 3 tratamientos  0,2-0,4 mg / kg PO, SC q10-14d x 3-5 tratamientos  0,5 mg / kg PO, SC q14d x 3 tratamientos  <1 mg / kg18 PO, SC	Ácaros (Caipirinha, etc.); nematodos; Un champú basado en piretrina cada 7días menudo se necesita varios tratamientos simultáneamente para una respuesta completa  Ectoparásitos  ácaros; Se ha observado una resistencia a las dosis más bajas de ivermectina  Para Chorioptes resistentes
<b>ROEDORES</b>	0,2-0,4 mg / kg SC cada 7-14días	Chinchillas, cobayas, hámsteres, perros de las praderas, ratones, ratas / ectoparásitos; La dosis preferida parece ser de

	<p>0,5 mg / kg de SC, repetir cada 14 días</p> <p>Rocíe los animales o gotas tópicas, 4-5 veces / año</p> <p>8 mg / L agua potable 3-4 días / semana 3 5 semanas</p> <p>25 mg / L agua potable 3-4 días / semana 3 5 semanas</p>	<p>0,4 mg / kg q7d (también se han informado dosis más altas); Para Demodex, utilice cada 5-7 Cobayos / ácaros sarcópticos</p> <p>Ratones / ensayo clínico para el control de ácaros; Utilizar 1% de ivermectina diluida 1: 100 con propilenglicol: agua 1: 1 (0,1 mg / ml); Rociados sobre ratones o tópicos detrás de la oreja</p> <p>Ratones / gusanos</p> <p>Ratas y gusanos</p>
<b>CONEJOS</b>	<p>-</p> <p>0,1-0,2 mg / kg SC, repetir en 14 días</p>	<p>Ectoparásitos</p> <p>Ácaros del oído, ensayo clínico</p>

	<p>0,2-0,4 mg / kg SC cada 10-14 días</p> <p>0,4 mg / kg VO, SC cada 7-14 días</p> <p>0,4 mg / kg SC cada 7 días x 2-3 semanas</p> <p>0,4 mg / kg SC cada 80h x 3 dosis</p> <p>0,6 mg / kg SC cada 14 días</p>	Sarna sarcóptica
<b>HURONES</b>	<p>0,05 mg / kg PO c730días</p> <p>0,05 mg / kg PO q30d hasta prueba negativa</p> <p>0,05 mg / kg PO, SC</p>	<p>Prevención del gusano del corazón; Administrar 1 mo antes y continuar a 2 meses después de la posible exposición de mosquitos</p> <p>Tratamiento recomendado para los gusanos del corazón; Administre prednisolona (1 mg / kg / d) al mismo tiempo</p>

	<p>0,05-0,3 mg / kg PO cada 24h durante 1 mes después del raspado negativo de la piel</p> <p>0,055 mg / hurón PO cada 30 días</p> <p>0.2-0.5 mg / kg SC cada 14días x 3 tratamientos</p> <p>0,4 mg / kg VO, SC, repetir en 14-28 días</p> <p>0,5-1 mg / kg en las orejas, repetir en 14 días</p>	<p>Microfilaricida del gusano del corazón; Tratamiento postadulcica 3-4 semanas</p> <p>Demodicosis</p> <p>Prevención del gusano del corazón; Utilizar la dosis de gato pequeño</p> <p>Sarna sarcóptica</p> <p>Ácaros del oído, garrapatas</p> <p>Ácaros de oído; Media dosis en cada oreja; Tratar a los gatos y perros en casa al mismo tiempo</p>
--	--	---



<b>CERDOS MINIATURA</b>	0,3 mg / kg VO, SC, IM	Repetir en 10-14 días para la sarna sarcóptica; La dosificación VO es ineficaz para el tratamiento de la sarna sarcóptica
<b>PRIMATES</b>	0,2 mg / kg VO, SC, IM  0,3 mg / kg PO cada 7 días x 4 tratamientos	Puede repetirse en 10-14 días  Calitriquidos / Gongylonema spp.

## 9 PRECAUCIONES Y SEGURIDAD REPRODUCTIVA

Ivermectina no está recomendado para su uso en cachorros de menos de 6 semanas de edad. La ivermectina no debe usarse en las razas Collies, a menos que no existan terapias alternativas disponibles, se recomienda observar esta raza durante al menos 8 horas después de la administración.

El fármaco no está aprobado para su uso en animales lecheros lactantes o en hembras de edad reproductiva. Aunque los estudios reproductivos realizados en perros, caballos, ganado vacuno y porcino no han demostrado efectos embriotoxicos. El rendimiento reproductivo en los animales machos también es aparentemente inalterado (Plumb, 2005).

En la vida silvestre, un uso fuera de las indicaciones, este parasiticida se asocia a veces con la toxicidad medioambiental (Saqib *et al.*, 2015).

En los peces, la barrera de sangre del cerebro no es tan impermeable como en los mamíferos y causa depresión y muertes del SNC, se ha informado en el salmón el uso de avermectina a dosis terapéuticas.

Los nematodos en renos, su mayoría residen en la mucosa del abomaso como larvas inhibidas y no puede ponerse en contacto con las drogas en la ingesta; por lo tanto, la ivermectina sólo está disponible para ellos a través de la circulación sanguínea (Oksanen *et al.*, 2014).

## **10 EFECTOS TOXICOS Y SECUNDARIOS**

Los principales efectos adversos de las lactonas macrocíclicas sistémicos son neurotóxicos, incluyendo letargo, salivación excesiva, ataxia, coma, midriasis, ceguera clínica y convulsiones (Huang y Lien, 2013).

La intoxicación por ivermectina ha sido bien documentada en la literatura veterinaria y por lo general resulta de sobredosis o la administración incorrecta del producto destinado a animales grandes. La gravedad de los signos clínicos asociados a la intoxicación ivermectina depende del nivel de exposición y edad de los animales e incluye letargo, bradicardia, ataxia, salivación excesiva, vómitos, temblores musculares, midriasis, coma, obnubilación, insuficiencia respiratoria, ceguera aparente e incluso la muerte (Saqib *et al.*, 2015).

### **10.1 Caninos**

La dosis letal 50 (DL50) en perros es de aproximadamente 80 mg/kg (Palacios y Pimienta, 2012).

Ciertas razas de perros (por ejemplo, pastores australianos estándar y miniatura, border collies, collies, pastores alemanes, galgos de pelo largo, perros viejo pastor

inglés y Shetland y windhounds muestran habitualmente una mutación del gen de resistencia a múltiples drogas (MDR1), que puede causar defectos en la función de la P-glicoproteína y aumentar la susceptibilidad a las lactonas macrocíclicas sistémicas, incluyendo ivermectina y milbemicina, a través de la acumulación de concentraciones relativamente altas de la droga en el sistema nervioso central, incluso cuando se administran dosis relativamente bajas.

Los efectos adversos de la ivermectina son poco comunes en otras razas e incluyen los efectos neurotóxicos enumerados anteriormente.

La raza Collie, Shetland Sheepdog, Pastor Australiano, White Shepherd, Longhaired Whippet, o perros cruzados con estas razas, carecen de una glucoproteína-P funcional: hecho causado por la presencia de una deleción de 4pb (mutación *mdr1-1Δ*) en el gen que la codifica (MDR1: gen de resistencia múltiple a fármacos) (Gagliard *et al.*, 2015).

Entre los perros, una subpoblación de los collies y otras razas semejantes son comúnmente susceptibles a la intoxicación por ivermectina debido a la homocigosis por un locus *ABCB1-Δ*.

Los animales jóvenes son más propensos a los efectos tóxicos de todos los macrólidos debido a que tienen una barrera hematoencefálica inmadura que es incapaz de mantener avermectinas hacia fuera del SNC (Saqib *et al.*, 2015).

## **10.2 Felinos**

Los síntomas tóxicos agudos en los gatos aparecerán dentro de las 10 horas de ingestión. Los síntomas pueden incluir agitación, vocalización, anorexia, midriasis, parálisis del miembro posterior, temblores y desorientación. También se puede observar ceguera, presión de la cabeza, escalada en la pared, ausencia de reflexión oculomotora y una respuesta lenta e incompleta a la luz pupilar. Los síntomas neurológicos suelen disminuir a lo largo de varios días y la mayoría de los animales

se recuperan completamente en 2-4 semanas. Se recomiendan cuidados sintomáticos y de apoyo (Plumb, 2005).

### **10.3 Rumiantes**

En los rumiantes la toxicidad es de (4mg/kg) 20 veces la dosis recomendada (Mellgren y Bergvall, 2008).

En bovinos y ovinos, dosis de 4 mg/kg producen ataxia (Botana *et al.*, 2008), y depresión. Cuando se usa para tratar la larva de *Hypoderma bovis* en el ganado, la ivermectina puede inducir efectos adversos graves matando a las larvas cuando están en áreas vitales.

Las larvas muertas en el canal vertebral pueden causar parálisis y escalonamiento. La larva muerta alrededor del esófago puede inducir la salivación y la hinchazón. Estos efectos se pueden evitar tratando para las larvas inmediatamente después de la temporada de la mosca o después de las etapas del desarrollo de larva, donde estas áreas serían afectadas.

El ganado también puede experimentar incomodidad o hinchazón transitoria en el lugar de la inyección. Usar un máximo de 10 ml en cualquier sitio de inyección puede ayudar a minimizar estos efectos (Plumb, 2005).

### **10.4 Cerdos**

Los cerdos mostraron síntomas de toxicosis (letargo, ataxia, temblores, decúbito lateral y midriasis) a dosis de 30mg / kg. Los cerdos neonatales pueden ser más susceptibles a sobredosis de ivermectina, presumiblemente debido a una barrera hematoencefálica más permeable. Se recomiendan prácticas precisas de dosificación (Plumb, 2005).

## 10.5 Conejos

La aplicación tópica, en los conejos no es adecuado debido al comportamiento natural de lamer entre sí en los oídos, como parte de su higiene, que pueden afectar a la farmacocinética de drogas, y un tratamiento prolongado podría causar intoxicación. Además, en conejos machos se demostró que la administración repetida de forma subcutánea provoca una disminución en el peso de los órganos sexuales, que puede afectar a la producción de animales (Dunstand- Guzmán *et al.*, 2015).

## 10.6 Equinos

En los caballos la dosis toxica (2mg/kg, dada dos veces en dos días, por vía oral) es 10 veces la dosis recomendada (Mellgren y Bergvall, 2008).

## 10.7 Aves

En aves, puede verse la muerte, el letargo o la anorexia. Passeriformes de mejillas naranjas, Los pinzones y los periquitos pueden ser más sensibles a la ivermectina que otras especies (Plumb, 2005).

## 11 DIAGNÓSTICO DE LA INTOXICACIÓN POR IVERMECTINA

El diagnóstico de la intoxicación por IVM se basa en la historia de exposición a un producto que contenga IVM, los signos clínicos y los residuos analizados en distintos órganos o tejidos corporales. Este compuesto se detecta mediante HPLC-UV (cromatografía líquida acoplada a un detector de fluorescencia). El contenido gastrointestinal, hígado, grasa y heces son comúnmente las muestras escogidas para analizar la presencia de residuos de IVM (García *et al.*, 2011).

## 12 TRATAMIENTO PARA INTOXICACIÓN CON IVERMECTINA

Para contrarrestar los efectos nocivos de las ivermectinas, se menciona que los siguientes fármacos y dosis pueden ser útiles, pero los efectos benéficos no son claros.

- Carbón activado por VO
- Fisostigmina a razón de 1mg/ animal por vía IV
- Picrotoxina (antagonista no competitivo de los receptores GABAA,) en dosis de 1-8 mg aplicada durante 3 h por vía IV
- Glucopirrolato en dosis de 0.01 mg/kg/ por vía IV

Los perros se recuperan en un periodo de siete a 10 días, pero cuando están gravemente afectados no se recuperan del todo durante varias semanas , y requieren cuidados intensivos que pueden incluir líquidos, alimentación por sonda, canalización urinaria, enemas y respiración asistida, con seguimiento en funciones cardiacas (Sumano y Ocampo, 2006).

ILE, también conocido como EMULSIONES LIPOIDES, se han utilizado desde hace mucho tiempo como un componente de nutrición parenteral para el tratamiento de organofosforados y toxicidas a drogas anestésicas locales y como vehículo para la transferencia de varios fármacos lipófilos incluyendo etomidato, propofol, diazepam y paclitaxel.

Recientemente, ILES también se han utilizado como un antídoto para la toxicidad a ivermectina en diversas especies de animales. Generalmente, ILE se compone de cualquiera de los triglicéridos de cadena media (MCT) o triglicéridos de cadena larga (LCT) y en algún momento por la combinación de ambos. Los LCT se componen de ácidos grasos libres, incluyendo oleato, linolenato, palmitato, estearato y linoleato. ILES se puede obtener ya sea de origen marino o vegetal. Entre las fuentes de origen vegetal el aceite de soja se usa comúnmente, ya que es una buena fuente de ácidos grasos esenciales, especialmente linoleato y linolenato (Saqib *et al.*, 2015).

Hay tres teorías propuestas involucradas en el tratamiento. La primera y más ampliamente aceptada teoría es la teoría de "sumidero de lípidos", que postula que después de la infusión de cualquier solución de lípidos, se genera un compartimiento de lípidos dentro del plasma que queda separada de la fase acuosa del plasma. Los fármacos ofensivos se retiran de los tejidos afectados del cuerpo (por ejemplo, SNC) en esta fase hay plasma rico en lípidos y, finalmente son excretados del cuerpo (Saari y Nikander, 2006).

El segundo mecanismo propuesto implica la potenciación de los suministros de energía cardíacos. Durante reposo y no hizo hincapié en la fase de la actividad cardíaca, los ácidos grasos sirven como combustible para la producción de ATP por los miocitos cardíacos. Iles puede proporcionar una cantidad suficiente de ácidos grasos para superar la intoxicación por drogas inducida barricada transporte de ácidos grasos y ayudar en la restauración de las funciones cardíacas normales (Ceballos *et al.*, 2010).

Un tercer mecanismo posible, ILES mejora el nivel intracelular del calcio por la activación directa de los canales de calcio dependientes de voltaje y por consiguiente tanto en la restauración de la actividad de los miocitos. Esta propiedad de ILES es más valiosa en aquellas situaciones donde prevalece la toxicidad antagonista de los canales de calcio (Saqib *et al.*, 2015).

Cuando se apliquen ivermectinas inyectables y en solución oral, la persona que se encargue del manejo de estos fármacos debe evitar el contacto con los ojos y no debe comer ni fumar mientras este en contacto con ellas, ya que son tóxicas, y deberá lavarse las manos después de la aplicación (Sumano y Ocampo, 2006).

Tras una intoxicación por vía oral es conveniente una terapia sintomática, neutralizante (carbón activo en exposiciones recientes) y evacuante (purgantes salinos, furosemida para favorecer la eliminación renal; en exposiciones cutáneas, el tratamiento eliminatorio se centra en el lavado cutáneo con agua jabonosa (García *et al.*, 2011).

### 13 RESISTENCIA

La resistencia antiparasitaria puede definirse como una reducción en la efectividad de una dosis terapéutica de un fármaco frente a una población parasitaria que ha sido susceptible a la misma (Botana *et al.*, 2008).

La resistencia a los antihelmínticos se presenta con más frecuencia en ovinos que en bovinos, debido principalmente a diferencias genético-fisiológicas entre las dos especies. Los pequeños rumiantes tienen dificultad para regular su parasitismo gastrointestinal requiriendo un mayor número de tratamientos para mantener el estado sanitario (Toro *et al.*, 2014).

La resistencia contra IVM y MXD podría estar basada en dos mecanismos:

- a) la mutación en alguna de las subunidades del canal de cloro ligado al glutamato, que participa en el mecanismo de acción de estos fármacos
- b) un aumento en la expresión de la proteína transportadora de membrana glucoproteína P en el parásito resistente, la cual actuaría expulsando el fármaco hacia el exterior del citosol y así dificultando la obtención de concentraciones adecuadas en el sitio de acción (receptor de glutamato) (Botana *et al.*, 2008).

La eficacia de los antihelmínticos podría cambiar debido al desarrollo de resistencia en los parásitos hacia dichos compuestos. El uso de antihelmínticos en algunas regiones forma parte de los programas de desparasitación; sin embargo, también se debería dar seguimiento a la eficacia de dichos compuestos con el fin de buscar estrategias que prevengan problemas de resistencia antihelmíntica.

El tratamiento antihelmíntico es, a la fecha, el principal método de control, y las lactonas macrocíclicas han mostrado amplio espectro de acción contra diferentes tipos de parásitos. Desafortunadamente, el problema de resistencia a ivermectina se observó en ganado vacuno de México, lo cual es preocupante debido a la importancia de esta especie en la producción ganadera. Consideran la frecuencia de los tratamientos y la larga persistencia de la actividad terapéutica como



principales causas de origen. La ausencia de registros relacionados con programas sanitarios, y quizá al no existir un control del uso de ivermectina ésta se haya utilizado de manera excesiva, ocasionando que se presentara el problema de resistencia en los parásitos hacia este compuesto. De igual manera, el uso de potreros comunes es mala práctica de manejo y resulta ser un factor importante en la diseminación de la resistencia, ya que el pasto es posible fuente de alimento contaminado con nematodos resistentes. (Encalada-Mena *et al.*, 2008).

El desarrollo de resistencia parece ser una consecuencia inevitable del uso de los fármacos antiparasitarios a lo largo del tiempo y lleva implícito cambios genéticos que se heredan de generación en generación. Cada vez que un antiparasitario es usado existen en la población individuos sobrevivientes al tratamiento, que contienen la información genética que aporta resistencia a ese tipo de droga (Lanusse, 2009).

Por otra parte, la ivermectina tiene efectos sobre la fauna no objetivo, hay residuos en la leche cuando las vacas lecheras son tratadas, y existe el riesgo de desarrollo de resistencia a la molécula debido a su uso masivo para la salud humana (Pooda *et al.*, 2013).

Sin embargo, investigaciones recientes han confirmado que ciertas cepas del parásito del corazón reducen la susceptibilidad a agentes preventivos a lactonas macrocíclicas (Blagburn *et al.*, 2016).

La ivermectina previene la reinfección con gusano pulmonar durante un periodo mínimo de tres semanas (O'Shaughnessy *et al.*, 2015).

Varios estudios también han informado de la reducción de la eficacia de la ivermectina y moxidectina contra pequeños estróngilos y una reducción en el periodo de reaparición de huevo (ERP) después del tratamiento con ivermectina o moxidectina (Schneider *et al.*, 2014).

*Cooperia spp.* Como el principal género resistente, lo cual es muy diferente a lo que se ha observado en pequeños rumiantes, donde *H. contortus* es el principal género con problemas de resistencia múltiple (Encalada-Mena *et al.*, 2008).

*Haemonchus contortus* en alpacas presenta resistencia a IVM (Jabbar *et al.*, 2013). El tratamiento para la enfermedad del gusano del corazón canino con ivermectina, es muy probablemente ineficaz contra *Onchocerca Lupi*. (Otranto *et al.*, 2015).

Recientemente, *D. immitis* resistente a preventivos de lactona macrocíclico se han descrito en América del Norte. La administración repetida de preventivos de perros infectados con *D. immitis* adulto puede aumentar el riesgo de la resistencia a lactonas macrocíclicas mediante el aumento de la presión selectiva (Drake *et al.*, 2015).

*Parascaris equorum* se han reportado resistente a la ivermectina y moxidectina (Nielsen, 2009) no hay signos de resistencia a ivermectina en los parásitos de estróngilos, y una eficacia global 96% frente a *P. equorum* también (Nielsen, 2009).

Poblaciones resistentes a ivermectina de *Rhipicephalus (Boophilus)* se han reportado en Brasil, Uruguay y especialmente en México (Veracruz y Yucatán). (Rodríguez-Vivas *et al.*, 2014). *Rhipicephalus Boophilus* es resistente a múltiples clases de fármacos antiparasitarios, incluyendo organofosfatos (clorpirifos, diazinon y cumafos), piretroides (flumetrina, deltametrina y cipermetrina), amitraz y la ivermectina. (Rodriguez *et al.*, 2014).

La sobreexpresión de P-gp se ha implicado en la resistencia a las lactonas macrocíclicas (ivermectina (IVM), moxidectina (MXD), closantel y BZD en los nematodos (Munang'andu *et al.*, 2010).

La resistencia antihelmíntica (AR) es un problema creciente para el sector de los rumiantes en todo el mundo. El uso extensivo de antihelmínticos ha llevado a una expansión mundial de la resistencia antihelmíntica (AR) en la industria del ganado (Areskog *et al.*, 2014).

Es inefectiva contra trematodos y cestodos, al parecer porque estos no utilizan el GABA como neurotransmisor. (Sánchez, 1998).

Se sugiere dar seguimiento a hatos en regiones bajo riesgo de posibles problemas de resistencia en bovinos en México, así como establecer el uso adecuado de los antihelmínticos, con las dosis adecuadas de acuerdo con los pesos de los animales, y siguiendo las recomendaciones del fabricante. Asimismo, es necesario promover la búsqueda de alternativas de control parasitario, diferentes al uso de compuestos químicos, que ayuden a reemplazar, al menos parcialmente, tales fármacos (Encalada-Mena *et al.*, 2008).

#### **14 INTERACCIONES CON OTROS FÁRMACOS**

El uso de combinaciones de fármacos se está convirtiendo en una herramienta terapéutica alternativa para el control de parásitos resistentes a antihelmínticos.

Sin embargo, es importante comprender las potenciales interacciones farmacodinámicas / farmacocinéticas entre moléculas antihelmínticos, antes de desarrollar formulaciones de combinación de fármacos a ser introducidos en el mercado farmacéutico (Ceballos *et al.*, 2010).

#### **15 TIEMPO DE RETIRO**

En general y con alguna variación según los diferentes países, la carne de animales tratados no debe destinarse a consumo humano durante períodos de entre 35 y 42 días cuando se administran IVM, MXD, DRM. (Botana *et al.*, 2008).

**Cuadro 9.** Tiempos de espera para la IVM (días) (García *et al.*, 2011).

	Carne	Leche
Oral	14	-
Subcutánea	21	-
Percutánea	21-28	28

Se recomienda que cuando se usen los bolos de liberación prolongada en bovinos de carne se observe un tiempo de retiro de 180-184 días. Para las formas inyectables los tiempos de retiro son, en bovinos: 35-49 días.

En cerdos: 18-28 días.

En Ovinos: 35 días y en caprinos: 56 días.

Por VO, el tiempo de retiro en ovinos es de 11-14 días. Se ha recomendado que la presentación inyectable no se utilice en vacas que estén criando o cercanas al parto, dada la sensibilidad de los neonatos a la ivermectina (Sumano y Ocampo, 2006).

**Cuadro 10.** Límites máximos de residuos permitidos de IVM (según la legislación vigente, adaptado del Reglamento (CE) nº 869/2005 (García *et al.*, 2011).

\* No debe utilizarse en animales que producen leche para consumo humano.

Sustancia farmacológicamente activa	Residuo marcador	Especie animal	LMR	Tejidos diana
<b>Ivermectina</b>	22,23-Dihydro-avermectina B <sub>1a</sub>	Bovinos	40 µg/kg	Grasa
			100 µg/kg	Hígado
		Porcinos, ovinos, equinos	20 µg/kg	Grasa
			15 µg/kg	Hígado
		Todas las especies mamíferas productoras de alimentos <sup>1</sup>	100 µg/kg	Grasa
			100 µg/kg	Hígado
30 µg/kg	Riñón			

## 16 TOXICIDAD MEDIOAMBIENTAL

Como indica la FAO (1987), todos estos compuestos deben ser considerados como productos potencialmente tóxicos para el hombre, los animales y el medio ambiente, por lo que es necesario mantener un cuidado especial en su aplicación y en la eliminación de sus residuos, de acuerdo siempre a la legislación vigente, tanto nacional como supranacional (García *et al.*, 2011).

La ivermectina es principalmente excretada inalterada en las heces, y el uso generalizado induce resistencia acompañado por la contaminación del medio ambiente (Dunstand- Guzmán *et al.*, 2015) y será similar en tamaño, pero no en el tiempo, sin tener en cuenta la ruta de aplicación (Oksanen *et al.*, 2014).

Las elevadas concentraciones de IVM que se eliminan por las heces mantienen su actividad biológica y ejercen su poder insecticida sobre un gran número de especies de dípteros y coleópteros que colonizan la materia fecal de los bovinos (Rodríguez-Vivas *et al.*, 2010).

La ivermectina encuentra su camino hacia el medio ambiente después de la administración a seres humanos o animales y puede afectar indirectamente a las poblaciones de vectores.

Los organismos no objetivo en ambientes terrestres pueden ser afectados por los excrementos fecales de animales tratados con ivermectinas, mientras que en los medios acuáticos se pueden ver afectados en forma directa o indirecta por los excrementos que cayeron en el agua. La ivermectina tiene una baja solubilidad en agua y rápidamente en ambientes acuáticos las partículas se sedimentan. Su baja solubilidad en agua y una rápida adsorción a los sedimentos sugieren que la ivermectina puede suponer un riesgo para la variable de exposición a los organismos acuáticos que viven o se alimentan en diferentes estratos de la masa de agua (Derua *et al.*, 2016).

Debido a la potencia de la ivermectina, los residuos pueden causar mortalidad en una amplia gama de invertebrados, especialmente escarabajos y larvas de mosca. ML, (es decir, los géneros *Aphodius*, *Copris*, *Euoniticellus*, *Onitis* y *Onthophagus*) exhiben una baja mortalidad cuando se expone a la ivermectina, pero estas especies también experimentan una reducción sustancial de la fecundidad, supervivencia larva y adulto imago tasas de emergencia (Rodríguez *et al.*, 2014).

El efecto de la ivermectina sobre la fecundidad de las moscas se puede explicar por diferentes factores: un retraso en el proceso de la ovulación, un aumento en la duración de la gestación, y / o una interrupción de la fase de pupa (Pooda *et al.*, 2013).

El uso de fármacos, tales como ivermectina, para controlar este parásito tiene desventajas, ya que tiene tanto, los efectos genotóxicos y citotóxicos. (Dunstand-Guzmán *et al.*, 2015).

La IVM produce la muerte de varias especies de escarabajos coprófagos (paracópridos, telecópridos, endocópridos) que utilizan las heces de los bovinos para su anidación, reproducción y alimentación (Rodríguez-Vivas *et al.*, 2010).

La principal función de estos coleópteros radica en la incorporación de las heces al suelo al brindar servicios ecológicos de gran valor en los ecosistemas de pastizales, ya que la producción forrajera depende estrechamente del reciclaje de la materia orgánica producida y de la cantidad de elementos minerales disponibles (Suárez *et al.*, 2013).

Tanto la ivermectina y spinosad son buenos candidatos, ya que pueden ser considerados como un producto natural que se utilizan de forma segura en la agricultura orgánica. Ellos tienen un buen perfil medioambiental, y las dos sustancias tienen una baja toxicidad de los vertebrados, haciéndolos relativamente seguro para la manipulación humana (Yamada *et al.*, 2013).

## 17 CONCLUSION

La Ivermectina es un medicamento eficaz, seguro y de fácil administración, que tiene casi 30 años de uso en humanos y animales para tratar infestaciones de endoparásitos y ectoparásitos, así como vectores.

Como cualquier antiparasitario, puede tener mínimos efectos colaterales si no es utilizada con conocimiento y un buen criterio médico.

Los veterinarios deben valorar cada caso en concreto y explicar a sus clientes los riesgos y beneficios de estas aplicaciones en sus animales, sin olvidarse del impacto en el medio ambiente.

## 18 LITERATURA CITADA

1. Areskog, M., Sollenberg, S., Engström, A., von Samson-Himmelstjerna, G., & Höglund, J. (2014). A controlled study on gastrointestinal nematodes from two Swedish cattle farms showing field evidence of ivermectin resistance. *Parasites & vectors*, 7(1), 13
2. Bennett, D. C., & Cheng, K. M. (2012). Ivermectin residues in squab. *Poultry science*, 91(11), 2808-2811.
3. Blagburn, B. L., Arther, R. G., Dillon, A. R., Butler, J. M., Bowles, J. V., von Simson, C., & Zolynas, R. (2016). Efficacy of four commercially available heartworm preventive products against the JYD-34 laboratory strain of *Dirofilaria immitis*. *Parasites & vectors*, 9(1), 191.
4. Bornstein, S. (2010). Important ectoparasites of Alpaca (*Vicugna pacos*). *Acta Veterinaria Scandinavica*, 52(1), S17.
5. Botana L., Landoni, L. M., Martín-Jiménez, M. F., López, T. M. B., Landoni, M. F., & Jimenez, T. M. (2002). *Farmacología y terapéutica veterinaria*. McGraw-Hill Interamericana.
6. Brunet, J., Pesson, B., Chermette, R., Regnard, P., Grimm, F., Deplazes, P., & Candolfi, E. (2014). First case of peritoneal cysticercosis in a non-human primate host (*Macaca tonkeana*) due to *Taenia martis*. *Parasites & vectors*, 7(1), 422.
7. Campbell, W. C. (Ed.). (2012). *Ivermectin and abamectin*. Springer Science & Business Media.
8. Carpenter, J. W. (2012). *Exotic animal formulary*. Elsevier Health Sciences.
9. Ceballos, L., Moreno, L., Alvarez, L., Shaw, L., Fairweather, I., & Lanusse, C. (2010). Unchanged triclabendazole kinetics after co-administration with ivermectin and methimazole: failure of its therapeutic activity against triclabendazole-resistant liver flukes. *BMC veterinary research*, 6(1), 8.
10. Cringoli, G., Veneziano, V., Mezzino, L., Morgoglione, M., Pennacchio, S., Rinaldi, L., & Salamina, V. (2009). The effect of moxidectin 0, 1% vs



- ivermectin 0, 08% on milk production in sheep naturally infected by gastrointestinal nematodes. *BMC veterinary research*, 5(1), 41.
11. de Paiva, A. D. O. M. (2006). Eficácia das lactonas macrocíclicas sistêmicas (ivermectina e moxidectina) na terapia da demodicidose canina generalizada. *Arq. Bras. Med*, 58(1), 31-38.
  12. Derua, Y. A., Malongo, B. B., & Simonsen, P. E. (2016). Effect of ivermectin on the larvae of *Anopheles gambiae* and *Culex quinquefasciatus*. *Parasites & vectors*, 9(1), 131.
  13. Dhakal, R., Bajpai, V. K., & Baek, K. H. (2012). Production of GABA ( $\gamma$ -aminobutyric acid) by microorganisms: a review. *Brazilian Journal of Microbiology*, 43(4), 1230-1241.
  14. Díaz, C., M. D., Espuny, A., Escudero, E., & Cárceles, C. M. (1998). Farmacología de los endectocidas: aplicaciones. In *Anales de Veterinaria de Murcia* (pp. 3-22).
  15. Drake, J., Gruntmeir, J., Merritt, H., Allen, L., & Little, S. E. (2015). False negative antigen tests in dogs infected with heartworm and placed on macrocyclic lactone preventives. *Parasites & vectors*, 8(1), 68.
  16. Dunn, S. T., Hedges, L., Sampson, K. E., Lai, Y., Mahabir, S., Balogh, L., & Locuson, C. W. (2011). Pharmacokinetic interaction of the antiparasitic agents ivermectin and spinosad in dogs. *Drug Metabolism and Disposition*, 39(5), 789-795.
  17. Dunstand-Guzmán, E., Peña-Chora, G., Hallal-Calleros, C., Pérez-Martínez, M., Hernández-Velazquez, V. M., Morales-Montor, J., & Flores-Pérez, F. I. (2015). Acaricidal effect and histological damage induced by *Bacillus thuringiensis* protein extracts on the mite *Psoroptes cuniculi*. *Parasites & vectors*, 8(1), 285.
  18. Encalada-Mena, L. A., López Arellano, M., Mendoza de Gives, P., Liébano Hernández, E., Vázquez Prats, V., & Vera Ycuspinera, G. (2008). Primer informe en México sobre la presencia de resistencia a ivermectina en bovinos infectados naturalmente con nematodos gastrointestinales. *Veterinaria México*, 39(4), 423-428.

19. Feyera, T., Admasu, P., Abdilahi, Z., & Mummed, B. (2015). Epidemiological and therapeutic studies of camel mange in Fafan zone, Eastern Ethiopia. *Parasites & vectors*, 8(1), 612.
20. Fowler, M. E. (1998). *Medicine and surgery of South American camelids: llama, alpaca, vicuna, guanaco* (No. Ed. 2). Iowa State University Press.
21. Gagliard, B., Martínez, A., Tellechea, H., Sitjar, Q., Llambí, D., & Arruga, L. (2015). The search for the *mdr1-1Δ* mutation of the MDR1 gene in four canine breeds in Uruguay (preliminary study). *Revista MVZ Córdoba*, 20(1), 4482-4487.
22. García, S. B., Moreno, D. H., Rodríguez, F. S., & Pérez-López, M. (2011). Empleo de Ivermectina como parasiticida en ovino: posibles efectos tóxicos y repercusiones ambientales. In *Anales de Veterinaria de Murcia* (Vol. 27, pp. 23-32).
23. Geyer, J., Gavrilova, O., & Petzinger, E. (2009). Brain penetration of ivermectin and selamectin in *mdr1a, b* P-glycoprotein-and *bcrp*-deficient knockout mice. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 32(1), 87-96.
24. Gokbulut, C., Biligili, A., Kart, A., & Turgut, C. (2010). Plasma dispositions of ivermectin, doramectin and moxidectin following subcutaneous administration in rabbits. *Laboratory animals*, 44(2), 138-142.
25. González, C. (2008). *Vademécum de farmacología veterinaria en perros y gatos*. Trillas.
26. Huang, H. P., & Lien, Y. H. (2013). Treatment of canine generalized demodicosis associated with hyperadrenocorticism with spot-on moxidectin and imidacloprid. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 55(1), 40.
27. Jabbar, A., Campbell, A. J., Charles, J. A., & Gasser, R. B. (2013). First report of anthelmintic resistance in *Haemonchus contortus* in alpacas in Australia. *Parasites & vectors*, 6(1), 243.
28. Kanh, C. M. (2007). *El manual Merck de veterinaria* (No. V670 MAN 6a. ed).
29. Kim, K. R., Ahn, K. S., Oh, D. S., & Shin, S. S. (2012). Efficacy of a combination of 10% imidacloprid and 1% moxidectin against *Caparinia tripilis*

- in African pygmy hedgehog (*Atelerix albiventris*). *Parasites & vectors*, 5(1), 158.
30. Laaksonen, S., Oksanen, A., Orro, T., Norberg, H., Nieminen, M., & Sukura, A. (2008). Efficacy of different treatment regimes against setariosis (*Setaria tundra*, Nematoda: Filarioidea) and associated peritonitis in reindeer. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 50(1), 49.
  31. Lanusse, C. E. (2009). Contribución fármaco-parasitológica integrada a la comprensión del fenómeno de resistencia antihelmíntica.
  32. Lespine, A., Dupuy, J., Alvinerie, M., Comera, C., Nagy, T., Krajcsi, P., & Orłowski, S. (2009). Interaction of macrocyclic lactones with the multidrug transporters: the bases of the pharmacokinetics of lipid-like drugs. *Current drug metabolism*, 10(3), 272-288.
  33. Lind, E. O., & Christensson, D. (2009). Anthelmintic efficacy on *Parascaris equorum* in foals on Swedish studs. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 51(1), 45.
  34. Marx, K. L., & Roston, M. A. (1996). *The exotic animal drug compendium: an international formulary*. Veterinary Learning Systems Inc., 425 Phillips Boulevard.
  35. Mazzariol, S., Cassini, R., Voltan, L., Aresu, L., & di Regalbono, A. F. (2010). Heartworm (*Dirofilaria immitis*) infection in a leopard (*Panthera pardus pardus*) housed in a zoological park in north-eastern Italy. *Parasites & vectors*, 3(1), 25.
  36. McCavera, S., Rogers, A. T., Yates, D. M., Woods, D. J., & Wolstenholme, A. J. (2009). An ivermectin-sensitive glutamate-gated chloride channel from the parasitic nematode *Haemonchus contortus*. *Molecular pharmacology*, 75(6), 1347-1355.
  37. Mellgren, M., & Bergvall, K. (2008). Treatment of rabbit cheyletiellosis with selamectin or ivermectin: a retrospective case study. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 50(1), 1.
  38. Munang'andu, H. M., Siamudaala, V. M., Matandiko, W., Munyeme, M., Chembensofu, M., & Mwase, E. (2010). *Sarcoptes* mite epidemiology and treatment in African buffalo (*Syncerus caffer*) calves captured for

- translocation from the Kafue game management area to game ranches. *BMC veterinary research*, 6(1), 29.
39. Nielsen, M. K. (2009). Restrictions of anthelmintic usage: perspectives and potential consequences. *Parasites & vectors*, 2(2), S7.
  40. O'Shaughnessy, J., Earley, B., Mee, J. F., Doherty, M. L., Crosson, P., Barrett, D., & de Waal, T. (2015). Nematode control in suckler beef cattle over their first two grazing seasons using a targeted selective treatment approach. *Irish veterinary journal*, 68(1), 13.
  41. Oksanen, A., Åsbakk, K., Raekallio, M., & Nieminen, M. (2014). The relative plasma availabilities of ivermectin in reindeer (*Rangifer tarandus tarandus*) following subcutaneous and two different oral formulation applications. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 56(1), 76.
  42. Olsvik, P. A., Lie, K. K., Mykkeltvedt, E., Samuelsen, O. B., Petersen, K., Stavrum, A. K., & Lunestad, B. T. (2008). Pharmacokinetics and transcriptional effects of the anti-salmon lice drug emamectin benzoate in Atlantic salmon (*Salmo salar* L.). *BMC pharmacology*, 8(1), 16.
  43. Otranto, D., Giannelli, A., Trumble, N. S., Chavkin, M., Kennard, G., Latrofa, M. S., & Eberhard, M. L. (2015). Clinical case presentation and a review of the literature of canine onchocercosis by *Onchocerca lupi* in the United States. *Parasites & vectors*, 8(1), 89.
  44. Palacios, M., & Pimienta, H. (2012). Efectividad de la ivermectina en un modelo de disquinesia tardía inducida por haloperidol en ratas.
  45. Pasay, C., Rothwell, J., Mounsey, K., Kelly, A., Hutchinson, B., Miezler, A., & McCarthy, J. (2012). An exploratory study to assess the activity of the acarine growth inhibitor, fluazuron, against *Sarcoptes scabiei* infestation in pigs. *Parasites & vectors*, 5(1), 40.
  46. Plumb, D. C. (2005). *Plumb's veterinary drug handbook* (pp. 508-510). PharmaVet.
  47. Pooda, H. S., Mouline, K., De Meeûs, T., Bengaly, Z., & Solano, P. (2013). Decrease in survival and fecundity of *Glossina palpalis gambiensis*

- vanderplank 1949 (Diptera: Glossinidae) fed on cattle treated with single doses of ivermectin. *Parasites & vectors*, 6(1), 165.
48. Pooda, H. S., Rayaisse, J. B., de Sale Hien, D. F., Lefèvre, T., Yerbanga, S. R., Bengaly, Z., & Mouline, K. (2015). Administration of ivermectin to peridomestic cattle: a promising approach to target the residual transmission of human malaria. *Malaria journal*, 14(1), 496.
  49. Quiroz R, H., Chavarría Martínez, B., Hernández Suárez, A., Ochoa Galván, P., Cruz Pérez, J., & Cruz Mendoza, I. (2009). Efecto de una nueva formulación de ivermectina+ abamectina de larga duración contra nematodos gastrointestinales y la diferencia en ganancia de peso en bovinos. *Veterinaria México*, 40(2), 157-165.
  50. Rani, P. A. M. A., Irwin, P. J., Gatne, M., Coleman, G. T., McInnes, L. M., & Traub, R. J. (2010). A survey of canine filarial diseases of veterinary and public health significance in India. *Parasites & vectors*, 3(1), 30.
  51. Rodríguez-Vivas, R. I., Arieta-Román, R. J., Perez-Cogollo, L. C., Rosado-Aguilar, J. A., Ramírez-Cruz, G. T., & Basto-Estrella, G. (2010). Uso de lactonas macrocíclicas para el control de la garrapata *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* en el ganado bovino. *Archivos de medicina veterinaria*, 42(3), 115-123.
  52. Rodríguez-Vivas, R. I., Pérez-Cogollo, L. C., Rosado-Aguilar, J. A., Ojeda-Chi, M. M., Trinidad-Martinez, I., Miller, R. J. & Klafke, G. (2014). *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* resistant to acaricides and ivermectin in cattle farms of Mexico. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, 23(2), 113-122.
  53. Saari, S. A., & Nikander, S. E. (2006). *Pelodera* (syn. *Rhabditis*) *strongyloides* as a cause of dermatitis—a report of 11 dogs from Finland. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 48(1), 18.
  54. Sánchez, L. (1998). Antiparasitarios externos en perros y gatos. revisión actualizada. *Revista de la Facultad de Medicina Veterinaria y de Zootecnia*; Vol. 46, núm. 2 (1998): octubre; 21-23 *Revista de la Facultad de Medicina*

- Veterinaria y de Zootecnia; Vol. 46, núm. 2 (1998): octubre; 21-23 2357-3813 0120-2952.
55. Saqib, M., Abbas, G., & Mughal, M. N. (2015). Successful management of ivermectin-induced blindness in an African lion (*Panthera leo*) by intravenous administration of a lipid emulsion. *BMC veterinary research*, 11(1), 287.
  56. Schneider, S., Pfister, K., Becher, A. M., & Scheuerle, M. C. (2014). Strongyle infections and parasitic control strategies in German horses—a risk assessment. *BMC veterinary research*, 10(1), 262.
  57. Scott, D. W., & Paradis, M. (1990). A survey of canine and feline skin disorders seen in a university practice: Small Animal Clinic, University of Montréal, Saint-Hyacinthe, Québec (1987-1988). *The Canadian Veterinary Journal*, 31(12), 830.
  58. Suárez, G., Alvarez, L., Castells, D., Correa, O., Fagiolino, P., & Lanusse, C. (2013). Relative bioavailability and comparative clinical efficacy of different ivermectin oral formulations in lambs. *BMC veterinary research*, 9(1), 27.
  59. Sumano, H., y Ocampo, L. (2006). *Farmacología Veterinaria*. Editorial Mc Graw-Hill Interamericana, Tercera Edición en español, India.
  60. Toro, A., Rubilar, L., Palma, C., & Pérez, R. (2014). Resistencia antihelmíntica en nematodos gastrointestinales de ovinos tratados con ivermectina y fenbendazol. *Archivos de medicina veterinaria*, 46(2), 247-252.
  61. Walther, F. M., Allan, M. J., & Roepke, R. K. (2015). Plasma pharmacokinetic profile of fluralaner (Bravecto™) and ivermectin following concurrent administration to dogs. *Parasites & vectors*, 8(1), 508.
  62. Yamada, H., Soliban, S. M., Vreysen, M. J., Chadee, D. D., & Gilles, J. R. (2013). Eliminating female *Anopheles arabiensis* by spiking blood meals with toxicants as a sex separation method in the context of the sterile insect technique. *Parasites & vectors*, 6(1), 197.