

FARMACOLOGÍA DE LOS ENDECTOCIDAS: APLICACIONES TERAPÉUTICAS (II).

Pharmacology of endectocides: therapeutic use (II).

M.S. Díaz Carrasco, A. Espuny, E. Escudero y C.M. Cárcelos

Dpto de Farmacología. Facultad de Veterinaria, Universidad de Murcia. 30071 Espinardo, Murcia, España.

RESUMEN

El presente artículo es el segundo y último dedicado a una revisión sobre los endectocidas. En este artículo se habla del mecanismo de acción, los efectos, aplicaciones y toxicidad de los endectocidas.

SUMMARY

The present article is the second of two ones in which a review about endectocides are reviewed out. In this second part, their pharmacologic activity, therapeutic use and toxicity are revised.

1.-MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo por el cual las avermectinas y milbemicinas penetran en los nematodos parásitos no está totalmente elucidado. La lipofilidad de la ivermectina favorecería su absorción transcuticular por los nematodos, sin embargo su alto peso molecular (870) y su forma irregular hacen suponer que la absorción por esta vía sea más lenta que para moléculas liposolubles más pequeñas.

La evidencia sugiere que, en muchos nematodos gastrointestinales y filarias, la ab-

sorción transcuticular de avermectinas y milbemicinas es tan importante como la absorción oral. Sin embargo, en parásitos hematófagos como *Haemonchus contortus* y para artrópodos ectoparásitos, probablemente la ruta oral contribuya sustancialmente a la absorción de estos fármacos (McKELLAR y BENCHAOUI, 1996).

El efecto más evidente de las avermectinas en los parásitos, se produce sobre la motilidad, observándose disminución de la misma y parálisis muscular. También se ha descrito reducción en la fecundidad (número

de huevos en el útero) en *Cooperia curticey*, inhibición de la descarga de microfilarias del útero del adulto de *Onchocerca volvulus* y disminución del potencial reproductor en distintas garrapatas (BENNET, 1986, McKELLAR y BENCHAOUI, 1996).

El principal mecanismo es un aumento de la permeabilidad de la membrana a los iones cloruro. El flujo de iones cargados negativamente, hacia el interior de la neurona, provoca su hiperpolarización, lo que resulta en bloqueo de la transmisión postsináptica de los impulsos nerviosos (interneuronal y neuromuscular). Esto causa parálisis y muerte en las especies de nematodos y artrópodos sensibles (PARRI y col. 1993; SHOOP y col., 1995a).

Los primeros estudios sugirieron que las avermectinas provocaban la estimulación del flujo de iones cloruro al interior celular, modulando la neurotransmisión mediada por GABA (BENNETT, 1986). Estos fármacos pueden modular alostéricamente el flujo de iones cloruro inducido por GABA, por interacción con lugares de unión distintos al del GABA (DREXLER y SIEGHART, 1984; SIEGHART, 1992).

La interacción con canales de cloruro dependientes de GABA ocurre en nematodos y en artrópodos. Sin embargo, más recientemente, se han identificado canales de cloruro regulados por glutamato, sensibles a las avermectinas en concentraciones mucho menores de las necesarias para estimular los canales dependientes de GABA (CULLY y col., 1994). La actividad nematocida de los análogos de avermectina, incluyendo la milbemicina-D, se correlacionan con su capacidad para activar y potenciar las corrientes glutamato-sensibles (ARENA y col., 1995).

Los receptores de la ivermectina parecen localizarse fundamentalmente en la muscula-

tura faríngea y también somática de los nematodos (SANGSTER, 1996). También en artrópodos se han identificado canales de cloruro dependientes de glutamato, insensibles al GABA, y que son activados por las avermectinas.

Así pues, el peso de la evidencia sugiere actualmente, que la acción parasiticida de las avermectinas está mediada por interacción con canales de ión cloruro regulados por glutamato (McKELLAR y BENCHAOUI, 1996).

Las milbemicinas tienen el mismo modo de acción de las avermectinas (ARENA y col., 1995; SHOOP y col., 1995a; SANGSTER, 1996).

La baja toxicidad descrita en los huéspedes, se ha justificado en función de que en los mamíferos, las neuronas GABAérgicas se encuentran únicamente en el SNC donde la ivermectina difunde pobremente (BENNETT, 1986); además, la afinidad de las avermectinas por los receptores de los invertebrados es unas 100 veces mayor que por los receptores de GABA en el cerebro de vertebrados. Por otro lado, los canales de cloruro sensibles a glutamato, a través de los cuales parecen ejercer la acción antiparasitaria, no han sido descritos en mamíferos; ésta puede ser otra razón para la selectividad de estos fármacos como endectocidas (McKELLAR y BENCHAOUI, 1996).

2.-ESPECTRO DE ACTIVIDAD

Las avermectinas y milbemicinas tienen muchas características comunes y algunas pequeñas diferencias que merecen consideración. Ningún miembro del grupo tiene actividad útil contra cestodos ni trematodos, presuntamente debido a que estos parásitos no utilizan GABA como neurotransmisor (CAMPBELL y BENZ,

1984; BENNETT, 1986), o quizás más probablemente, a la falta de receptores de avermectina de alta afinidad, como se ha demostrado en *Fasciola hepatica* (SHOOP y col. 1995b). Además estos parásitos tampoco poseen canales de cloruro ligados a glutamato, tan importantes en la actividad de estas moléculas (SHOOP y col., 1995b).

La actividad de avermectinas y milbemicinas contra nematodos y artrópodos es tal, que sería arduo listar todos los parásitos para los que existen datos de eficacia en cada

especie animal, para cada derivado y en cada formulación, por lo que nos centraremos fundamentalmente en las especies bovina, ovina y caprina.

2.1.-GANADO VACUNO

2.1.1.-Ivermectina

En la Tabla I se reflejan los principales parásitos sobre los cuales está descrita activi-

| NEMATODOS | ARTRÓPODOS |
|---------------------------------|--|
| nematodos gastrointestinales | barros bovinos |
| <i>Bunostomum phlebotomum</i> | <i>Dermatobia hominis</i> |
| <i>Cooperia oncophora</i> | <i>Hypoderma bovis</i> |
| <i>C. pectinata</i> | <i>H. lineatum</i> |
| <i>C. punctata</i> | |
| <i>Cooperia</i> spp. | larvas de mosca barrenadora |
| <i>Haemonchus placei</i> | <i>Chrysomya bezziana</i> |
| <i>Mecistocirrus digitatus</i> | <i>Cochliomyia hominivorax</i> |
| <i>Nematodirus helvetianus</i> | |
| <i>N. spathiger</i> | piojos chupadores |
| <i>Oesophagostomum radiatum</i> | <i>Haematopinus eurysternus</i> |
| <i>Ostertagia lyrata</i> | <i>Linognathus vituli</i> |
| <i>O. ostertagi</i> | <i>Solenopotes capillatus</i> |
| <i>Strongyloides papillosus</i> | |
| <i>Toxocara vitulorum</i> | piojos masticadores |
| <i>Trichostrongylus axei</i> | <i>Damalinia bovis</i> |
| <i>T. colubriformis</i> | ácaros |
| <i>Trichuris</i> spp. | <i>Psoroptes ovis</i> |
| nematodos pulmonares | <i>Sarcoptes scabiei</i> var. <i>bovis</i> |
| <i>Dictyocaulus viviparus</i> | <i>Chorioptes bovis</i> |
| filarias | |
| <i>Parafilaria bovicola</i> | garrapatas |
| vermes oculares | <i>Boophilus microplus</i> |
| <i>Thelazia</i> spp. | <i>B. decoloratus</i> |
| | <i>Ornithodoros savignyi</i> |

Tabla I.- Nematodos y artrópodos, parásitos en ganado vacuno, para los cuales está descrita sensibilidad a la ivermectina

dad para este compuesto (SHOOP y col., 1995a).

La ivermectina es activa contra casi todas las especies de **nematodos** gastrointestinales de importancia patogénica o económica en vaca, obteniéndose un alto grado de eficacia con la dosis estandar (0,2 mg/kg) (CAMPBELL y BENZ, 1984). También es efectiva contra nematodos extraintestinales como *Dictyocaulus viviparus*, *Parafilaria bovicola* y *Onchocerca* spp. Es activa contra etapas larvarias y adultas y contra larvas inhibidas o hipobióticas de 4ª etapa, resistentes a otros antihelmínticos (CAMPBELL y BENZ, 1984; PRICHARD y RANJAN, 1993).

Contra nematodos es prácticamente igual de efectiva por vía **oral** y parenteral, variando la dosis efectiva mínima en función de las especies de nematodos y del estadio del ciclo vital (CAMPBELL y BENZ, 1984). Los parásitos gastrointestinales limitantes de dosis para la ivermectina son *Cooperia* spp. y *Nematodirus* spp. (McKELLAR y BENCHAOUI, 1996; SHOOP y col., 1995a). El concepto de parásito limitante de dosis, para los endectocidas, hace referencia a aquel que no sería sensible al fármaco, si se utilizaran dosis inferiores a las habitualmente usadas para conseguir amplio espectro.

Una característica útil del tratamiento parenteral en el ganado, es la persistencia de la eficacia contra las etapas inmaduras de ciertos nematodos. Este periodo de protección varía según la especie (YAZWINSKI y col., 1994; WILLIAMS y BROWSARD, 1995), pero puede llegar a los 21 días para los vermes pulmonares, como *D. viviparus* (ARMOUR y col., 1985).

La administración **tópica** de ivermectina a dosis de 0,5 mg/kg, origina un efecto profiláctico similar (YAZWINSKI y col., 1994) o superior (WILLIAMS y BROWSARD, 1995)

a la administración subcutánea de 0,2 mg/kg, frente a varias especies de nematodos.

Diversos estudios han demostrado una eficacia muy alta de la ivermectina, en ganado vacuno, administrada como **bolo de liberación sostenida** (8 mg/día durante 35 días). Se mostró efectiva en el tratamiento y la profilaxis de infecciones por nematodos abomasales e intestinales (incluyendo las etapas L₄ inhibidas de *Ostertagia ostertagi*), y pulmonares (*D. viviparus*) (PITT y col., 1996; WILLIAMS y PLUE, 1992; YAZWINSKI y col., 1995).

La ivermectina es altamente eficaz, tras la administración subcutánea, contra **ácaros** (*Psoroptes ovis* y *Sarcoptes bovis*) (GUILLOT y col., 1986). La eficacia se reduce mucho si se administra por vía oral, incluso a dosis dobles de la usual; esto se debe probablemente a una menor biodisponibilidad por esta vía, vida media más corta en el organismo y distribución tisular modificada respecto a la vía subcutánea (McKELLAR y BENCHAOUI, 1996). Así mismo, es excepcionalmente eficaz contra todos los estadios de **barros** bovinos y contra **piojos** chupadores. En **garrapatos** el tratamiento con ivermectina no origina la muerte o el desprendimiento inmediato, pero interfiere con varios procesos biológicos (disminución o supresión de la producción de huevos, aumento de la facilidad de desprendimiento, disminución del período de unión con el hospedador, etc.) que son esenciales para su supervivencia y reproducción (CAMPBELL y BENZ, 1984).

En los ejemplares tratados con ivermectina se ha descrito un incremento significativo en el peso y en la capacidad reproductora (LARSON y col 1995; WILLIAMS y PLUE, 1992).

2.5.1.2.-Moxidectina

Su espectro se diferencia de la ivermectina, en cuanto que sus propiedades antihelmínticas y acaricidas son ligeramente superiores, mientras las insecticidas son menores (SHOOP y col., 1995a).

Las especies de **nematodos** limitantes de la dosis en vacuno parecen ser *Cooperia oncophora* (TAYLOR y col., 1993; ENTROCASSO y col., 1996) y *Nematodirus helvetianus* (SHOOP y col., 1995a). Ambos requieren la dosis completa para que la eficacia sea total.

En cuanto a la persistencia de su acción, EYSKER y col. (1996a), estudiaron el efecto residual de la moxidectina administrada por vía **subcutánea**, contra vermes pulmonares y nematodos gastro-intestinales, en terneros expuestos a altos niveles de infectividad en el pasto. Estos autores encontraron un 100% de eficacia residual contra *D.viviparus* durante 46 días y de 3 semanas para *Ostertagia*, lo que indica un efecto residual prolongado para ésta última de unas 5 semanas, mientras que contra *Cooperia* fue de un 95 % a las 2-3 semanas.

La moxidectina administrada de forma **tópica**, se ha mostrado muy efectiva contra nematodos pulmonares y gastro-intestinales en vacuno (HUBERT y col., 1995; MORIN y col., 1996; EYSKER y col., 1996b). En el estudio de HUBERT y col. (1995) la eficacia fue del 100% contra adultos de *D.viviparus*, *Trichostrongylus axei*, *Ostertagia* spp. y *Nematodirus helvetianus*; superior a un 99% contra larvas 4 de *Ostertagia* y *Nematodirus* spp., mientras que, para *Cooperia* spp., la eficacia de la moxidectina tópica osciló entre un 97,6% para estadíos larvarios y un 98.8% contra los adultos.

En cuanto a la persistencia del efecto por esta vía de administración, EYSKER y EILERS (1995), describieron un 100% de eficacia durante un periodo de tiempo superior a 5 semanas para *D. viviparus* y *Ostertagia* spp., y más de un 97% durante 4 semanas contra *Trichostrongylus axei*. Contra *T. vitrinus* demostraron una persistencia del 100% durante más de dos semanas y superior al 90%, contra *Cooperia* spp y *Nematodirus* spp. Estos autores apuntan un efecto más prolongado de la moxidectina contra vermes pulmonares y abomasales, que contra nematodos intestinales, basándose fundamentalmente en los resultados obtenidos en su estudio contra *T.axei* y *T. vitrinus*.

La moxidectina, administrada por vía subcutánea y/o tópica, posee una elevada eficacia contra numerosos **ectoparásitos**, incluyendo el piojo *Linognathus vituli* (CHICK y col., 1993), piojos masticadores (*Damalinia bovis*) y chupadores (*Haematopinus eurysternus*) (ROY y col., 1997), ácaros de la sarna (*Sarcoptes scabiei*, *Chorioptes bovis* y *Psoroptes ovis*), (LOSSON y LONNEUX 1993; 1996) y garrapatas (*Boophilus microplus*) (REMINGTON y col., 1997).

2.5.1.3.-Doramectina

La doramectina es altamente eficaz a la dosis de 0,2 mg/kg por vía **subcutánea**, contra los **nematodos** parásitos gastrointestinales más comunes en vacuno (*Ostertagia* spp, *Cooperia* spp, *Oesophagostomum* spp, *Haemonchus* spp, *Nematodirus* spp., *Trichostrongylus* spp., *Bunostomum* spp., *Strongyloides papillosus*, *Trichuris* spp.), así como contra el nematodo pulmonar *D. viviparus* (GOUDIE y col., 1993; JONES y

col., 1993; MEHLHORN y col., 1993). La eficacia fue del 100% contra los vermes oculares *Thelazia skrjabini* y *T. gulosa* (KENNEDY y PHILLIPS, 1993).

Los nematodos parásitos limitantes de la dosis en vacuno, al igual que para ivermectina y moxidectina, han sido *Cooperia* spp. y *Nematodirus* spp. (VERCRUYSSSE, 1993).

La duración del efecto en la formulación comercial fue de al menos 14 días contra *C. oncophora* y 21 días contra *O. ostertagi* (MEHLHORN y col., 1993; WEATHERLEY y col., 1993; CONDER y col., 1997). ENTROCASSO y col. (1996) no encontraron diferencias, ni en eficacia ni en duración, sobre nematodos gastrointestinales, tras el tratamiento con ivermectina, doramectina y moxidectina en vacuno. *Cooperia* spp. fue el parásito limitante en la duración del efecto con todos los productos estudiados (algo inferior a tres semanas). Sin embargo, otros autores han descrito mayor persistencia del efecto, en infestaciones naturales, usando la doramectina por vía subcutánea, frente a la ivermectina administrada por la misma vía (WILLIAMS y col., 1997a; RANJAN y col., 1997; EDDI y col., 1997).

La eficacia también es muy alta contra las larvas de la mosca *Cochliomyia hominivorax*, agente causal de miasis, habiéndose descrito superioridad sobre la ivermectina en esta indicación (MOYABORJA y col., 1993b; 1997).

La doramectina es muy efectiva contra los **ectoparásitos** del vacuno, incluyendo piojos (*Linognathus vituli*, *Bovicola (Damalinia) bovis*, *Haematopinus eurysternus*, *Solenopotes capillatus*), ácaros (*Psoroptes bovis*, *Sarcoptes scabiei*) (LOGAN y col., 1993; WATSON y col., 1996a), garrapatas monohuésped del género *Boophilus* (GONZALES y col., 1993),

barros (*Hypoderma bovis*) y otros éstridos como *Dermatobia hominis*, productor de miasis (HENDRICKX y col., 1993; MOYABORJA y col., 1993a).

Contra ácaros ha mostrado un efecto preventivo del 100% durante 3 a 5 semanas (CLYMER y col., 1997), y de aproximadamente 4 semanas contra piojos (VILLENEUVE y col., 1997).

Se ha demostrado además una ganancia de peso superior en los animales tratados con doramectina frente a grupos no tratados (MEHLHORN y col., 1993; BALLWEBER y DAIGNEAULT, 1997), al igual que se describió para la ivermectina.

MEEUS y col. (1997) no encontraron diferencias significativas en la ganancia de peso entre los animales tratados con ivermectina, moxidectina o doramectina por vía subcutánea. Otros autores han descrito mayor incremento de peso en vacuno, con la administración de doramectina subcutánea, frente a moxidectina tópica e ivermectina subcutánea y tópica (HOOKE y col., 1997; WILLIAMS y col., 1997b).

2.5.2.-GANADO OVINO Y CAPRINO

2.5.2.1.-Ivermectina

La Tabla II muestra diversas especies de nematodos y artrópodos para los cuales está descrita sensibilidad a la ivermectina a las dosis usuales (CAMPBELL y BENZ, 1984; BORGSTEEDE, 1993; BORGSTEEDE y col., 1996; McKELLAR y BENCHAOUI, 1996; DUTTA y col., 1996).

| | oveja | cabra |
|------------------------------|---|---|
| nematodos gastrointestinales | <i>Haemonchus contortus</i> <i>Ostertagia spp.</i> <i>Trichostrongylus spp.</i> <i>Cooperia spp.</i> <i>Nematodirus spp.</i> <i>Strongyloides papillosus</i> <i>Oesophagostomum spp.</i> <i>Chabertia ovina</i> <i>Trichuris ovis</i> | <i>Haemonchus contortus</i> <i>Ostertagia circumcincta</i> <i>Trichostrongylus colubriformis</i> <i>Nematodirus spathiger</i> <i>Strongyloides papillosus</i> <i>Oesophagostomum columbianum</i> <i>Chabertia ovina</i> |
| nematodos pulmonares | <i>Dictyocaulus filaria</i> <i>Protostrongylus rufescens</i> | <i>Dictyocaulus filaria</i> |
| gastrófilo nasal | <i>Oestrus ovis</i> | |
| ácaros | <i>Psoroptes ovis</i> <i>Psorergates ovis</i> <i>Sarcoptes scabiei</i> | <i>Psoroptes caprae</i> |

Tabla II.- Nematodos y artropodos, parásitos en ovino y caprino, para los cuales está descrita sensibilidad a la ivermectina.

La ivermectina se ha mostrado muy efectiva contra todos los **nematodos** patógenos gastrointestinales en ovino y caprino (CHARTIER y PORS, 1994; DACASTO y COCUZZA, 1995). Dosis orales de sólo 0,05 mg/kg fueron efectivas en oveja contra algunas especies, especialmente *H. contortus* y *Oesophagostomum columbianum* (CAMPBELL y BENZ, 1984). También ha mostrado ser efectiva vía intrarruminal y subcutánea contra cepas benzimidazol-resistentes del parásito abomasal *H. contortus* (BORGSTEEDE, 1993).

En ganado caprino, administrada por vía subcutánea, ha mostrado una gran reducción en el recuento fecal de huevos, siendo muy activa contra *H. contortus* y bastante menos contra *T. colubriformis*; por lo cual se ha sugerido que posee mayor actividad contra parásitos abomasales que contra los intestinales

(RAHMAN, 1997). En el estudio realizado en cabra por DACASTO y COCUZZA (1995), la administración subcutánea de 0,4 mg/kg no originó un incremento en la eficacia ni en la duración del efecto, respecto a la dosis de 0,2 mg/kg.

Una de las especies limitantes de la dosis en oveja es *Nematodirus battus*, contra el cual puede ser bastante más efectiva si se administra oralmente que en inyectable; lo que refleja, presumiblemente, la mayor concentración local obtenida por esta vía (McKELLAR y BENCHAOUI, 1996). Esta diferencia según la vía de administración también ha sido descrita por BORGSTEEDE (1993), quien demostró un mayor efecto de la administración intrarruminal frente a la subcutánea contra *Trichostrongylus vitrinus* y *Cooperia curticei*. El parásito intestinal *C. curticei*, parece desarrollar taquifilaxia y, los parásitos que sobre-

viven a dosis subcutáneas subterapéuticas de ivermectina, se reestablecen en el intestino distal después del tratamiento (McKELLAR y BENCHAOUI, 1996).

La ivermectina se ha mostrado también eficaz en la prevención de setariosis (*Setaria digitata*) en ovino y caprino (SHIRASAKA y col., 1994). Además se ha mostrado muy eficaz por vía subcutánea, en el tratamiento y la prevención de la infección por las larvas de *Przhevalskiana silenus*, barro caprino causante de miasis (KHAN y col., 1994).

GOGOLEWSKY y col. (1997), evaluaron la eficacia de las cápsulas de liberación controlada de la ivermectina, contra parásitos gastrointestinales de ovino, mostrando una eficacia superior al 99%. Esta formulación ha mostrado además un 100% de eficacia terapéutica y profiláctica sobre el gastrófilo nasal *Oestrus ovis* (RUGG y col., 1997).

Las características farmacocinéticas de la ivermectina también condicionan su eficacia contra **ectoparásitos** y así, mientras que la administración subcutánea y oral es efectiva contra los ácaros de la sarna *Sarcoptes scabiei* y *Psorergates ovis*, sólo la vía de administración subcutánea elimina *Psoroptes ovis*, recomendándose administrar dos inyecciones con un intervalo de siete días (McKELLAR y BENCHAOUI, 1996). La ivermectina administrada tópicamente ha demostrado ser activa contra larvas parasitarias de *Lucilia cuprina* en oveja (CAMPBELL y BENZ, 1984).

BORGSTEEDE (1993), publicó datos de persistencia de la actividad de la ivermectina administrada por vía intrarruminal y subcutánea, contra tres especies de nematodos (*Haemonchus contortus*, *Trichostrongylus vitrinus* y *Cooperia curticei*), en corderos infectados experimentalmente. La formulación oral no mostró efecto persistente, mientras la parenteral mostró un 100% de persistencia a

los diez días, contra reinfecciones por *H. contortus* y *C. curticei* y un 90% contra *T. vitrinus*.

El uso de la ivermectina en ovino y caprino se ha asociado a la mejora en una serie de parámetros que incluyen: edad del primer parto, intervalo entre partos, ganancia de peso, mortalidad perinatal, peso al nacimiento, etc. (GATONGI y col., 1997).

2.5.2.2-Moxidectina

La moxidectina, al igual que la ivermectina, ha mostrado gran actividad contra una larga serie de **nematodos** gastrointestinales y pulmonares, en ganado ovino, tanto en infecciones experimentales como naturales (Tabla III); siendo activa contra los adultos y las larvas L₄ (COLES y col., 1994; URIARTE y col., 1994; DORCHIES y col., 1996).

Los nematodos más sensibles parecen ser *Haemonchus contortus* y *Ostertagia circumcincta* (SHOOP y col., 1995a) y la eficacia fue similar tras la administración oral y subcutánea (DORCHIES y col., 1996; KERBOEUF y col., 1995).

La duración de la acción contra parásitos abomasales (*Ostertagia circumcincta* y *Haemonchus contortus*), fue similar con las formulaciones oral y subcutánea, y superó los 35 días. Sin embargo, contra el parásito intestinal *Trichostrongylus colubriformis*, la formulación inyectable tuvo un efecto más prolongado que la oral (21 días vs 7 días respectivamente) (KERBOEUF y col 1995; ABBOTT y col., 1995).

RENDELL y CALLINAN (1996), describieron un efecto antihelmíntico más persistente para la moxidectina que para la

| <i>oveja</i> | |
|-------------------------------|--|
| Nematodos gastrointestinales: | <i>Haemonchus</i> spp. <i>Ostertagia</i> spp. <i>Trichostrongylus</i> spp. <i>Cooperia</i> spp. <i>Nematodirus</i> spp. <i>Oesophagostomum</i> spp. <i>Chabertia</i> spp. <i>Trichuris</i> spp. |
| Nematodos pulmonares: | <i>Dictyocaulus filaria</i> . |

Tabla III.- Nematodos para los cuales está descrita sensibilidad a moxidectina, a las dosis usuales, en ovino.

ivermectina, administrando ambas por vía oral a corderos.

La eficacia frente al *Oestrus ovis*, fue pobre con la administración oral, mientras la administración subcutánea mostró una eficacia de un 90% a los 14 días (DORCHIES y col., 1996). Sin embargo, resultó ineficaz, al igual que la ivermectina, en ovejas infectadas naturalmente con larvas de *Wohlfahrtia magnifica* (FARKAS y col., 1996).

La moxidectina, administrada por vía subcutánea, fue activa contra *Psoroptes ovis* y *Sarcoptes scabiei* var. *ovis* (CORBA y col., 1995) y mostró una actividad profiláctica de duración superior a los 35 días, contra estos ácaros (OBRIEN y col., 1996).

Al igual que en otras especies animales, se ha descrito mayor ganancia diaria de peso, en los corderos tratados con moxidectina, frente a los grupos no tratados (URIARTE y col., 1994). MURPHY y McDONALD (1994), en un estudio cruzado, encontraron mayor ganancia de peso en los corderos tratados con moxidectina, que en los tratados con ivermectina.

2.5.2.3-Doramectina

SISODIA y col. (1996) estudiaron la eficacia de la doramectina administrada por vía subcutánea, contra las infecciones por **nematodos** gastrointestinales en oveja (*Haemonchus* spp., *Trichostrongylus* spp., *Oesophagostomum* spp., *Bunostomum* spp., *Trichuris* spp., y *Strongyloides* spp.), comparando su eficacia con la de ivermectina. Estos autores encontraron un 100% de eficacia para ambos compuestos a los 7 días de la administración, basándose en los recuentos fecales de huevos y larvas. La eficacia fue más prolongada para doramectina, manteniéndose las heces libres de huevos a los 42 días de la administración, mientras que en el grupo tratado con ivermectina, reaparecieron a los 35 días.

NIUTTA y col (1997), estudiaron la eficacia de doramectina contra la miasis subcutánea producida por *Przhevalskiana silenus* en cabras, encontrando un 100% de eficacia contra todos los estadios larvarios.

La doramectina es muy eficaz contra los **ectoparásitos** *Sarcoptes ovis* y *Psoroptes ovis*, eliminando totalmente los ácaros a las tres se-

manas del tratamiento, con remisión de los síntomas clínicos (SEKIN y col., 1996).

2.5.3.-GANADO EQUINO

2.5.3.1.-Ivermectina

Los estudios iniciales indicaron que la ivermectina era activa, contra algunos parásitos equinos, a dosis tan bajas como 0,02 mg/kg administrada por vía subcutánea. No obstante, como en la mayoría de casos, la dosis de 0,2 mg/kg mostró un amplio espectro de eficacia y fue seleccionada para el uso por vía intramuscular (CAMPBELL y BENZ 1984). Actualmente los preparados orales son los únicos aprobados para su uso en caballos ya que la vía parenteral es dolorosa y produce irritación local (MARRINER y col., 1987).

La ivermectina es altamente eficaz, a dosis de 0,2 mg/kg, cuando se administra por vía oral como pasta o líquido, contra *Trichostrongylus axei*, *Parascaris equorum*, *Oxyuris equi*, *Dictyocaulus azufreldi*, *Triodontophorus spp*, *Habronema muscae* y *Strongyloides westeri* así como gastrófilos (especies de *Gasterophilus*). También es eficaz contra larvas de *Habronema muscae*, *Draschia megastoma* y especies de *Onchocerca* (dermatosis) (FRASER, 1993). Es además activa contra adultos de *Strongylus spp.* y estadios arteriales de *S. vulgaris* y *S. edentatus* migratorios, aunque pueden tardar hasta dos semanas en resolverse las lesiones arteriales asociadas con *S. vulgaris*. (McKELLAR y BENCHAOUI, 1996).

La ivermectina tiene una actividad superior al 99% contra ciatostomas adultos, sin embargo, se ha mostrado inefectiva, incluso a dosis superiores a las terapéuticas, contra larvas

hipobióticas y ciatostomas enquistados (BORGSTEEDE y col., 1993; XIAO y col., 1994).

En cuanto a la duración del efecto, BORGSTEEDE y col. (1993), describieron un periodo medio de 63 días hasta la reaparición de huevos en las heces, en cantidad un 10 % de la carga parasitaria previa al tratamiento.

2.5.3.2.-Moxidectina

Los estudios comparativos realizados con moxidectina e ivermectina en ganado equino (XIAO y col., 1994; MONAHAN y col., 1996), utilizando dosis orales de 0,3-0,4 mg/kg de moxidectina y 0,2 mg/kg de ivermectina, han mostrado una actividad similar o superior para la moxidectina sobre muchos nematodos parásitos (*Strongylus spp.*, *Triodontophorus spp.*, *Habronema muscae*, *Oxyuris equi*, *Parascaris equorum*, *Cyathostoma spp.* adultos, etc.). La moxidectina se mostró, además, tan efectiva como la ivermectina contra larvas migratorias de *Strongylus spp.*

Frente a las especies de *Gasterophilus* la actividad de la moxidectina ha sido sólo de un 20 % frente a un 95 % para la ivermectina (McKELLAR y BENCHAOUI, 1996).

La moxidectina, al igual que la ivermectina, resultó inefectiva contra el estadio L₃ hipobiótico de ciatostomas pero, a diferencia de ésta, presentó actividad (>62%) sobre los estadios L₃ y L₄ (XIAO y col., 1994).

2.5.4.-GANADO PORCINO

2.5.4.1.-Ivermectina

La ivermectina administrada por vía subcutánea, a dosis de 0,3 mg/kg, es efectiva con-

tra los ectoparásitos y los nematodos gastrointestinales y pulmonares más importantes en esta especie. El espectro de actividad incluye los adultos y larvas de *Ascaris suum*, *Hyostrongylus rubidus*, especies de *Oesophagostomum* y el verme pulmonar *Metastrongylus apri*; contra este último ha mostrado actividad incluso a dosis de 0,02 mg/kg (CAMPBELL y BENZ, 1984). Tiene una actividad variable (en torno al 80%) contra *Trichuris suis* (McKELLAR y BENCHAOUI, 1996). El tratamiento de las hembras gestantes puede bloquear la transmisión transcolostral de *Strongyloides ransomi* a los lechones.

Es activa contra los piojos chupadores y el ácaro de la sarna; su excelente actividad contra *Sarcoptes scabiei* en el cerdo, puede ser debida en parte a las altas concentraciones obtenidas en la cera de las orejas, lugar de refugio de estos parásitos (SCOTT y McKELLAR, 1992).

2.5.4.2.-Doramectina

Como resultado de diversos estudios, se estableció una dosis para uso clínico de 0,3 mg/kg, como dosis óptima en cerdo (RITZHAUPT y col., 1996). Con esta dosificación por vía intramuscular, ha mostrado una elevada potencia contra un amplio espectro de parásitos maduros e inmaduros, incluyendo nematodos gastrointestinales, pulmonares (*Metastrongylus spp.*) y renales (*Stephanurus dentatus*), así como ectoparásitos (*Haematopinus suis* y *Sarcoptes scabiei* var. *suis*) (MEHLHORN y col., 1993; RITZHAUPT y col., 1996).

Los parásitos limitantes de la dosis parecen ser *Sarcoptes scabiei*, *Oesophagostomum quadrispiculatum* y *Trichuris suis* (RITZHAUPT y col., 1996).

Se ha evaluado la duración del efecto frente a la ivermectina, encontrándose un efecto más persistente para la doramectina, del orden de 7-14 días más, tanto sobre *Ascaris suum* (DIPIETRO y col., 1996), como sobre *Sarcoptes scabiei* (ARENDS y col., 1996); lo cual se correlaciona con el perfil farmacocinético de ambos fármacos.

En cerdo también se ha descrito mayor ganancia de peso en los animales tratados (MEHLHORN y col., 1993).

2.5.5.-OTRAS ESPECIES ANIMALES

Las avermectinas y milbemicinas tienen muy buena actividad, a la dosis habitual, contra muchos nematodos caninos incluyendo *Toxocara canis*, *Toxascaris leonina*, *Ancylostoma caninum*, *Ancylostoma brasiliensis*, *Uncinaria stenocephala* y *Trichuris vulpis*, y contra diversos ectoparásitos (*Otodectes cynotis*, *Sarcoptes scabiei*). La vía oral ha mostrado una eficacia ligeramente inferior a la subcutánea (McKELLAR y BENCHAOUI, 1996; CAMPBELL y BENZ, 1984).

A dosis de 50 µg/kg, algunos perros pastores escoceses son afectados adversamente por la ivermectina y a la dosis usual en otras especies (200 µg/kg). Estas reacciones idiosincrásicas incluyen depresión, debilidad muscular, ceguera, coma y muerte (FRASER, 1993); por ello, esta dosificación no se utiliza de forma comercial. La ivermectina tiene uso en perros fundamentalmente como profilaxis del llamado gusano del corazón (*Dirofilaria immitis*), a dosis de 6 µg/kg de peso corporal, administrado mensualmente por vía oral. Tiene bastante actividad contra larvas estadio 4 y microfilarias, pero no contra *D. immitis* adul-

to (McKELLAR y BENCHAOUI, 1996; CAMPBELL y BENZ, 1984).

En esta indicación se usan también otros compuestos: milbemicina-D, milbemicin-oxima y moxidectina, esta última a dosis de 3 µg/kg (SHOOP y col., 1995a).

Se ha demostrado la eficacia clínica de la ivermectina en gato, contra diversos ectoparásitos, a dosis de 0,2 o 0,4 mg/kg. En conejos una dosis subcutánea de 0,4 mg/kg erradicó el ácaro de las orejas *Psoroptes cuniculi*, y en cobayas, se obtuvieron buenas respuestas clínicas frente al ácaro de la sarna *Trixacarus caviae* con distintas pautas de dosificación subcutáneas (McKELLAR y BENCHAOUI, 1996).

En el ciervo común la ivermectina se mostró muy efectiva contra *D. viviparus* a dosis de 0,2 mg/kg por vía subcutánea (MACKINTOSH y col., 1985). ANDREWS y col. (1993), sugirieron que con una dosis doble se obtiene mejor respuesta en el tratamiento tanto del gusano pulmonar como de distintos nematodos gastrointestinales en el ciervo.

La ivermectina se ha usado vía oral y parenteral en pájaros de jaula, con un margen de seguridad razonable. Sin embargo en peces el margen es más estrecho, habiéndose descrito mortalidad en salmón, a dosis doble de la terapéutica por vía oral (McKELLAR y BENCHAOUI, 1996). En truchas la ivermectina se ha mostrado efectiva sobre *Caligus* spp. y otros ectoparásitos (SIEVERS y col., 1996).

2.5.6.-HOMBRE

Actualmente la ivermectina es el fármaco de elección para la oncocercosis humana y muestra potente actividad microfilaricida con-

tra los otros principales parásitos filariales en el hombre (*Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, *Loa loa* y *Mansonella ozzardi*), excepto *M. perstans*. También tiene excelente eficacia en estrogiloidosis humana y larva migratoria cutánea, para los cuales no existen buenos tratamientos alternativos. Es tan efectiva como otros tratamientos disponibles contra los nematodos intestinales *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichura* y *Enterobius vermicularis* (MARTINDALE, 1996; SPEIGHT y HOLFORD, 1997).

Los estudios preliminares mostraron que la ivermectina podría llegar a ser el fármaco de elección para infecciones por ectoparásitos (piojos, ácaros) (OTTENSEN y CAMPBELL 1994); de hecho una dosis oral única de 0,2 mg/kg de ivermectina es efectiva contra la sarna (MARTINDALE, 1996). En los pacientes con SIDA, se ha observado un incremento en la incidencia de la denominada sarna noruega, y actualmente la ivermectina se considera una alternativa válida para la profilaxis de la infección en el personal que ha estado en contacto con el enfermo, y en el tratamiento del propio enfermo (FERRIOLS y col., 1996).

No existe experiencia de uso de moxidectina o doramectina en el hombre.

2.6.-RESISTENCIA

El uso a gran escala de las lactonas macrocíclicas que nos ocupan, ha originado el desarrollo de resistencia en cepas de nematodos parásitos, fundamentalmente en ovino y caprino, bien sea debido a selección de laboratorio o al uso intensivo en estas especies animales (McKELLAR y BENCHAOUI, 1996; SANGSTER, 1996).

Tras la introducción en terapéutica veterinaria de las milbemicinas, la moxidectina fue

probada a la dosis usual, en ovino, contra cepas de *Haemonchus contortus* moderadamente resistentes a ivermectina, mostrándose efectiva contra ellas (CRAIG y col., 1992; PANKAVICH y col., 1992). Ésto condujo a la conclusión errónea de que la moxidectina podía tener un mecanismo de acción distinto a la ivermectina; sin embargo, las conclusiones de estos trabajos fueron refutadas rápidamente por otros autores (SHOOP y col., 1993; CONDER y col., 1993; POMROY y WHELAR, 1993; ROTHWELL y ROLFE 1994), que demostraron que la resistencia a la ivermectina se extiende inevitablemente al grupo de las milbemicinas. SHOOP y col. (1993) demostraron que tanto la ivermectina como la moxidectina son efectivas contra cepas susceptibles de *Ostertagia circumcincta* y *Trichostrongylus colubriformis*, a dosis mucho menores que las recomendadas por los fabricantes; sin embargo, cuando se emplearon contra cepas resistentes a ivermectina de ambos nematodos, se precisaron unas dosis de moxidectina 31 y 9 veces superiores respectivamente, para eliminar el 95% de los nematodos. LEATHWICK (1995) describió la falta de eficacia de la moxidectina para controlar una cepa de *Ostertagia* resistente a ivermectina, en ganado caprino.

WATSON y col. (1996b) confirmaron en su estudio, la resistencia a ivermectina y moxidectina, en una cepa de *Ostertagia* aislada en caprino. También demostraron que puede ocurrir infección cruzada, con el parásito resistente, en caprino y ovino.

Estos resultados aparentemente contradictorios, pueden ser debidos a que la potencia de cada endectocida varía para las distintas especies de nematodos, aunque todos requieran la dosis completa para eficacia de amplio espectro. La moxidectina puede ser más potente contra una especie concreta de

nematodo y en consecuencia tardará más en notarse la resistencia en esa especie. SHOOP y col. (1993) demuestran que la dosis necesaria para una eficacia determinada será mayor si la cepa es ivermectina-resistente que si es ivermectina-sensible.

McKELLAR y BENCHAOUI (1996), han sugerido que utilizar la dosis recomendada para obtener amplio espectro con estos fármacos, en estudios de resistencia, puede subestimar el problema ya que para parásitos sensibles a dosis muy bajas, sólo se detectará la aparición de resistencia cuando haya sobrepasado un nivel de dosis elevado y la resistencia estará ya bien establecida.

SHOOP y col. (1995a), propusieron una redefinición de resistencia, en un intento de subsanar la problemática de su valoración en los endectocidas; la definirían como “un cambio en la dotación genética de una población, producida mediante selección por fármacos, por el que la dosis mínima efectiva previamente usada para matar una población definida (por ejemplo un 95%), no sea igualmente efectiva”.

Los diversos mecanismos propuestos en la resistencia de los parásitos a las lactonas macrocíclicas son una menor captación del fármaco, mayor metabolismo y alteración de los canales de cloro y sus receptores (SANGSTER, 1996). Los estudios realizados en *Caenorhabditis elegans*, sugieren que la limitación en la captación de fármaco, puede ser importante en la resistencia a la ivermectina (McKELLAR y BENCHAOUI, 1996).

Entre los factores que contribuyen a la aparición de resistencia, la administración frecuente y la infradosificación pueden ser factores importantes. Relacionado con lo último, las diferencias farmacocinéticas entre ovino y caprino, pueden acelerar la aparición de resistencias en el caprino; también el uso de

avermectinas contra parásitos específicos, por ejemplo barros, a dosis menores de las usuales, puede subexponer los nematodos y seleccionar cepas resistentes (McKELLAR y BENCHAOUI, 1996). En este aspecto, la utilización en la cabra de las mismas dosis de endectocidas recomendadas para ovino, ocasiona una menor concentración plasmática, una menor biodisponibilidad y vida media que ocasionan fracasos terapéuticos. Además, se expone a los parásitos a dosis subterapéuticas originando un incremento en la aparición de resistencias, por lo que las pautas posológicas deben ser distintas en ambas especies de rumiantes (DÍAZ CARRASCO, 1998). La resistencia a la ivermectina suele ser cruzada con la moxidectina y el uso inadecuado de la primera en la cabra ha podido ser un factor determinante en el origen de la resistencia a este otro endectocida.

2.7- TOXICIDAD

2.7.1.-TOXICIDAD SOBRE EL HOSPEDADOR

La potencia antiparasitaria de las avermectinas y milbemicinas comercializadas es excepcional, precisando dosis del orden de microgramos/kg para el efecto terapéutico, mientras que la dosis oral absoluta que se requiere para obtener toxicidad en mamíferos, está normalmente en el rango de las decenas de miligramo/kg. Ello les confiere índices terapéuticos elevados, habiendo mostrado un margen de seguridad envidiable desde su introducción en terapéutica (McKELLAR y BENCHAOUI, 1996).

A las dosis usuales son pocos los efectos adversos descritos para ivermectina; se han

descrito reacciones locales sépticas en el lugar de inyección, que parecen estar relacionadas con contaminación de la aguja por *Clostridium*. También se han descrito, en vacuno, reacciones adversas relacionadas con la destrucción masiva de las larvas de *Hypoderma spp.*, que son muy sensibles a ivermectina y que originan hematomas en el canal espinal y paresia o bien esofagitis edematosa, en función de la especie de *Hypoderma* y de su localización. En caballos se han producido edemas subcutáneos debidos a la muerte de microfilarias de *Onchocerca cervicalis*. También han aparecido reacciones asociadas al vehículo en que se administra la ivermectina; así, se ha asociado el propilenglicol con ataxia, depresión y hemoglobinuria, en ovino. En caballos se han producido muertes probablemente debidas a inyección intravenosa inadvertida (CAMPBELL y BENZ, 1984), también se han descrito dolor, hinchazón y prurito transitorios en el lugar de inyección, así como depresión, desorientación, disnea y fiebre (KARNS y LUTHER, 1984), todo lo cual llevó a la retirada de la preparación comercial inyectable para ganado equino.

Los estudios realizados con dosis elevadas, del orden de 20, 30, 60, o incluso 100 veces la dosis usual, revelan un perfil de toxicidad similar para las distintas especies animales estudiadas (vacuno, ovino, equino, porcino y cánidos), con síntomas indicativos de depresión del SNC que incluyen midriasis, temblor, ataxia, depresión, letargia e incluso puede llevar a la muerte. No se han observado cambios histológicos asociados a la toxicidad por ivermectina. En vacuno y porcino se observa una disminución del hierro sérico que parece ir asociada a la toxicidad por ivermectina (CAMPBELL y BENZ, 1984).

El collie parece ser muy sensible a dosis relativamente bajas de ivermectina, del orden

de los 50 µg/kg; a dosis mayores, del orden de los 0,2 mg/kg, estas reacciones idiosincrásicas incluyen depresión, debilidad muscular, ceguera, coma y muerte; muchos casos de ataxia progresan a parálisis y reducción de la consciencia. En estos animales, se encuentran concentraciones cerebrales relativamente mayores de ivermectina, que en otros perros u otras especies animales, lo que indica una mayor penetración a través de la barrera hematoencefálica (FRASER, 1993).

Los estudios llevados a cabo sobre sementales de distintas especies animales (toros, verracos, carneros, etc.) y sobre hembras en periodo de gestación, con dosis de ivermectina mayores del doble de las usuales, han mostrado ausencia de efecto sobre la función reproductora y ausencia de embriotoxicidad (CAMPBELL y BENZ, 1984). La ivermectina es teratógena en las ratas, conejos y ratones, pero sólo a dosis tóxicas para la madre o cercanas a ellas (McKELLAR y BENCHAOUI, 1996; FISHER y MROZIK, 1992).

La moxidectina en vacuno, a dosis triple de la usual, administrada en periodo de foliculogénesis no ocasiona alteraciones en la ovulación (RAE y col., 1994).

En diversos estudios *in vitro*, la ivermectina ha mostrado no ser genotóxica. En estudios de toxicidad aguda, la ivermectina ha mostrado ser considerablemente más tóxica en roedores que en otras especies, habiéndose descrito DL_{50} por vía oral, de 25 mg/kg para ratón, 50 mg/kg para rata y 80 mg/kg para el perro beagle (FISHER y MROZIK, 1992). Se han realizado estudios de toxicidad subcrónica en rata, perro beagle y mono rhesus, estableciéndose unos niveles de dosis sin efecto para la administración oral subcrónica, de 0,4 mg/kg.d en rata, 0,5 mg/kg.d en perro, superior a 1,2 mg/kg.d en mono adulto y superior a 0,1

mg/kg.d en mono recién nacido (McKELLAR y BENCHAOUI, 1996).

Las avermectinas y milbemicinas ejercen su acción por unión a canales de cloruro dependientes de GABA o de glutamato, estos últimos no existen en los vertebrados. El GABA es un neurotransmisor confinado al SNC en los mamíferos y es posible que éste sea el lugar responsable de la neurotoxicidad mostrada en mamíferos a dosis tóxicas. La razón de la relativa selectividad de estos compuestos por los parásitos, puede estar asociada con las bajas concentraciones requeridas para estimular los canales de cloruro unidos a glutamato, específicos de los parásitos, y las altas concentraciones requeridas para estimular la liberación de GABA en cerebro de vertebrados. Las lactonas macrocíclicas, además, tienen acceso restringido al SNC, porque la barrera hematoencefálica actúa como barrera parcial para su distribución, debido a su elevado peso molecular. De hecho, las concentraciones de ivermectina detectadas en cerebro de vacuno, durante los estudios de residuos, han sido muy bajas, inferiores a 4 ng/g y la relación de concentración cerebro/plasma es mayor en ratas recién nacidas, con la barrera hematoencefálica inmadura, que en adultos (McKELLAR y BENCHAOUI, 1996; FISHER y MROZIK, 1992).

En los estudios con dosis habituales terapéuticas de moxidectina y doramectina, no se han descrito reacciones adversas relevantes en los animales tratados (HUBERT y col., 1995; PANKAVICH y col., 1992; RITZHAUPT y col., 1996; MEHLHORN y col., 1993; KERBOEUF y col., 1995; SISODIA y col., 1996; NIUTTA y col., 1997).

2.7.2.-TOXICIDAD MEDIOAMBIENTAL

Las avermectinas se excretan fundamentalmente en heces, presentando un tiempo de permanencia considerable en ellas; así se ha estimado una vida media en el suelo, para ivermectina, de 91 a 217 días en invierno, y 7 a 14 días en verano (LUMARET y col., 1993). Este hecho, unido a su elevada potencia contra nematodos y artrópodos, las convierte en potencialmente ecotóxicas (HERD, 1995).

La acción de las avermectinas no se limita a los nematodos y artrópodos parásitos; el estiércol del ganado constituye un microhábitat donde viven o se reproducen muchas especies de invertebrados, la mayoría de ellos insectos, que pueden afectarse por la presencia de endectocidas (STRONG, 1993).

La concentración y el tiempo de permanencia en las heces depende de la dosis administrada, la formulación, la vía de administración, de la duración del tratamiento y de la temperatura ambiente. Estas diferencias se ven reflejadas en los ensayos químicos y biológicos realizados en el estiércol de distintas especies. Así, se han descrito concentraciones de ivermectina de 8,5 ppm tras administración oral a caballo, que decaían por debajo de 0,05 ppm a los 3-4 días; en vacuno, tras administración subcutánea se describieron concentraciones de 3,9 ppm, y de 9 ppm tras administración tópica, disminuyendo ambas a niveles no detectables a los 13-14 días. De ello se concluye que la forma tópica tiene un riesgo potencial mayor que la parenteral, mientras que éste es menor en las formulaciones orales. La administración en bolo de liberación prolongada tendría el mayor impacto potencial ya que origina mayor tiempo de persistencia en las heces (HERD, 1995).

Los ensayos biológicos, realizados en su mayoría con *Musca domestica* y *Musca vetustissima*, vienen a corroborar los resultados de los ensayos químicos, en cuanto que el desarrollo de las larvas de estas moscas se ve afectado durante más de un mes, tras la inyección subcutánea en vacuno, mientras que el estiércol de caballo u oveja, tratados por vía oral, inhibe el desarrollo de estas larvas, solamente durante 3 o 4 días. En estos resultados parece influir el vehículo usado en la formulación; la ivermectina inyectable se presenta en una solución no acuosa, lo cual origina una absorción lenta y prolonga la vida media, mientras que las formulaciones orales son miscibles en agua. Se ha sugerido que el desarrollo de una formulación inyectable acuosa de ivermectina, para vacuno, reduciría el impacto ambiental, lo que puede hacerse extensivo a la formulación oleosa de doramectina; la moxidectina, sin embargo, se comercializa en una solución acuosa tanto para administración subcutánea como oral (HERD, 1995).

Los efectos de las avermectinas sobre la fauna del estiércol han sido ampliamente revisados por STRONG (1992; 1993). Diversos estudios han mostrado su efecto sobre insectos que se consideran perjudiciales, como las moscas *Haematobia irritans*, *Musca domestica*, *Musca autumnalis* y *M. vetustissima*, las cuales no pueden desarrollarse en estiércol de vacuno tratado con ivermectina subcutánea, hasta los 35 días. Pero de igual forma, las avermectinas afectan a insectos que se consideran beneficiosos, fundamentalmente de los órdenes Diptera y Coleoptera; no todos los insectos exhiben la misma sensibilidad, las formas larvarias son mucho más sensibles que las adultas y algunos insectos son muy resistentes, lo que se debe probablemente a diferencias en los ciclos vitales, alimentación o absorción del fármaco (HERD, 1995).

Los estudios se han centrado fundamentalmente en la mortalidad de los insectos o sus larvas de forma aguda, valorando en pocos casos los efectos subletales de las avermectinas, que pueden ser tan dañinos como los agudos, originando efectos a largo plazo. Se ha descrito disminución en la oviposición y reducción de la fecundidad en la hembra adulta del escarabajo *Onthophagus binodis*. En *Copris hispanus* y *Bubas bubalus* se ha descrito disminución del número de huevos y anomalías internas como malformaciones ováricas, intestino anormal, etc. También en moscas adultas de *Lucilia cuprina* y otras especies, se ha observado reproducción anormal. No se han estudiado los posibles efectos sobre la metamorfosis, formación de la crisálida, interferencia en el apareamiento, etc.(STRONG, 1993).

El efecto sobre las lombrices (*Eisenia fetida*) es motivo de controversia; mientras muchos estudios concluyeron la ausencia de efecto a las dosis terapéuticas (FORBES, 1996), HERD (1995) recoge en su revisión estudios donde se describen el deterioro en el crecimiento, disminución en la producción de los huevos y mortalidad aumentada en suelos con concentraciones de ivermectina similares a las del estiércol de los animales tratados, por lo que ivermectina puede tener serios efectos sobre la población de lombrices del pasto.

La fauna del estiércol ayuda a su dispersión, al reciclaje de nutrientes, aireación del suelo, productividad del pasto, control de nematodos, etc. (HERD, 1995). No sólo es importante el efecto local; los insectos adultos están implicados en la depredación de otros insectos, constituyen alimento para otras especies animales, intervienen en la polinización, etc. Por todo ello, una drástica reducción de estos insectos puede tener implicaciones ecológicas amplias (STRONG, 1993).

Se ha descrito que en algunas condiciones el estiércol contaminado con ivermectina puede ser más atrayente para los escarabajos, probablemente por los cambios generados por la ivermectina en la flora intestinal del ganado y el olor del estiércol y no por la ivermectina en sí (LUMARET y col., 1993).

Otro efecto de la ivermectina, descrito en numerosos estudios, es el retardo considerable en la velocidad de descomposición del estiércol de vacuno, que también se ha descrito en estiércol de ganado ovino y equino, y puede ser consecuencia directa de la reducción en la densidad de la población de insectos (STRONG, 1993). Éste es un tema controvertido, debido a los distintos resultados obtenidos por distintos autores, bajo distintas condiciones experimentales. Estas diferencias pueden deberse a las distintas formulaciones, dosis y vías de administración empleadas en los estudios, a la frecuencia de tratamiento, condiciones climáticas (la lluvia ayuda a la dispersión), estación, método experimental usado para las determinaciones y fauna del estiércol; ésta última varía en función de la zona y en consecuencia variará la diversidad, su papel en el ecosistema y la susceptibilidad a las avermectinas (HERD, 1995).

Existen diversos trabajos (HERD, 1995), que apuntan hacia una mayor seguridad desde el punto de vista ecológico de la moxidectina frente a la ivermectina. Así, se ha descrito menor eficacia de moxidectina contra *Gasterophilus* en caballo, lo que sugiere que la moxidectina puede ser menos letal para los artrópodos. Además el estiércol de vacuno, tratado con moxidectina subcutánea, no tuvo efectos adversos apreciables contra los escarabajos del estiércol *Onthophagus gazella* y *Euoniticellus intermedius*, mientras que los residuos de ivermectina redujeron la emergencia de los adultos. STRONG y WALL (1994),

compararon el número de insectos que colonizaban el estiércol de vacuno tratado con ivermectina o moxidectina subcutánea, a la dosis habitual, y un grupo control no tratado. Encontraron una ausencia de desarrollo de las larvas de *Aphodius* spp. (Coleoptera: *Scarabaeidae*), durante al menos 7 días, en el estiércol del grupo tratado con ivermectina, mientras que su desarrollo fue normal en el grupo tratado con moxidectina y en el control. Estos resultados están también apoyados por los de WARDHAUGH y col. (1996), quienes observaron una inhibición del desarrollo de las larvas de *Musca domestica* y *Musca vetustissima*, durante 7 a 14 días, tras el tratamiento con ivermectina, mientras que con moxidectina no hubo efecto significativo sobre su supervivencia.

Estas conclusiones son criticadas por FORBES (1996) que indica que la moxidectina, por su elevada lipofilia, tiene un patrón de excreción muy diferente a la ivermectina y el efecto sobre la fauna del estiércol sería de inicio más tardío, por lo que no lo detectan los estudios realizados.

BIBLIOGRAFÍA

- ABBOTT, K.A., COBB, R.M. y GLASS, M.H., 1995: Duration of the persistent activity of moxidectin against *Haemonchus contortus* in sheep. *Aust. Vet. J.*, 72: 408-410.
- ANDREWS, S.J., FERRARI, M.M., POW, J.D.E. y LANCASTER, M.B., 1993: Nematode egg output and plasma concentration of ivermectin after its administration to red deer (*Cervus elaphus elaphus*). *Vet. Rec.*, 132: 161-163.
- ARENA, J.P., LIU, K.K., PARESS, P.S., FRAZIER, E.G., CULLY, D.F., MROZIK, H. y SCHAEFFER, J.M., 1995: The mechanism of action of avermectins in *Caenorhabditis elegans*: correlation between activation of glutamate-sensitive chloride current, membrane binding, and biological activity. *J. Parasitol.*, 81: 286-294.
- ARENDS, J.J., SKOGERBOE, T.L. y RITZHAUPT, L.K., 1996: Persistence of efficacy of doramectin and ivermectin against *Sarcoptes scabiei* var. *suis*. Pfizer Symposium. Bologna. Italy. 33-36.
- ARMOUR, J., BAIRDEN, K., BATTY, A.F., DAVISON, C.C. y ROSS, D.B., 1985: Persistent anthelmintic activity of ivermectin in cattle. *Vet. Rec.*, 116: 151-153.
- BALLWEBER, L.R., SMITH, L.L., STUEDEMANN, J.A., YAZWINSKI, T.A. y SKOGERBOE, T.L., 1997: The effectiveness of a single treatment with doramectin or ivermectin in the control of gastrointestinal nematodes in grazing yearling stocker cattle. *Vet. Parasitol.*, 72: 53-68.
- BENNETT, D.G., 1986: Clinical pharmacology of ivermectin. *Javma*, 189: 100-104.
- BORGSTEEDE, F.H.M., 1993: The efficacy and persistent anthelmintic effect of ivermectin in sheep. *Vet. Parasitol.*, 50: 117-124.
- BORGSTEEDE, F.H.M., BOERSMA, J.H., GAASENBEEK, C.P.H. y VAN DER BURG, W.P.J., 1993: The reappearance of eggs in faeces of horses after treatment with ivermectin. *Vet. Quart.*, 15: 24-26.
- BORGSTEEDE, F.H.M., PEKELDER, J.J. y DERCKSEN, D.P., 1996: Anthelmintic

- resistant nematodes in goats in the Netherlands. *Vet. Parasitol.*, 65: 83-87.
- CAMPBELL, W.C. y BENZ, G.W., 1984: Ivermectin: a review of efficacy and safety. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 7: 1-16.
- CHARTIER, C. y PORS, Y., 1994: Efficacy of four broad spectrum anthelmintics against gastrointestinal nematodes in goats. *Vet. Rec.*, 134: 523-524.
- CHICK, B., McDONALD, D., COBB, R., KIERAN, P.J. y WOOD, Y., 1993: The efficacy of injectable and pour-on formulations of moxidectin against lice on cattle. *Aust. Vet. J.*, 70: 212-213.
- CLYMER, B.C., JANES, T.H. y McKENZIE, M.E., 1997: Evaluation of the therapeutic and protective efficacy of doramectin against psoroptic scabies in cattle. *Vet. Parasitol.*, 72: 79-89.
- COLES, G.C., GIORDANOFENTON, D.J. y TRITSCHLER, J.P., 1994: Efficacy of moxidectin against nematodes in naturally infected sheep. *Vet. Rec.*, 135: 38-39.
- CONDER, G.A., CRUTHERS, L.R., SLONE, R.L., JOHNSON, E.G., ZIMMERMAN, G.L., ZIMMERMAN, L.A., SHIVELY, J.E., LOGAN, N.B. y WEATHERLEY, A.J., 1997: Persistent efficacy of doramectin against experimental challenge with *Ostertagia ostertagi* in cattle. *Vet. Parasitol.*, 72: 9-13.
- CONDER, G.A., THOMPSON, D.P. y JOHNSON, S.S., 1993: Demonstration of coresistance of *Haemonchus contortus* to ivermectin and moxidectin. *Vet. Rec.*, 132: 651-652.
- CORBA, J., VARADY, M., PRASLICKA, J. y TOMASOVICOVA, O., 1995: Efficacy of injectable moxidectin against mixed (*Psoroptes ovis* and *Sarcoptes scabiei* var. *ovis*) mange infestation in sheep. *Vet. Parasitol.*, 56: 339-344.
- CRAIG, T.M., HATFIELD, T.A., PANKAVICH, J.A. y WANG, G.T., 1992: Efficacy of moxidectin against an ivermectin-resistant strain of *Haemonchus contortus* in sheep. *Vet. Parasitol.*, 41: 329-333.
- CULLY, D.F., VASSILATIS, D.K., LIU, K.K., PARESS, P.S., VANDERPLOEG, L.H.T., SCHAEFFER, J.M. y ARENA, J.P., 1994: Cloning of an avermectin sensitive glutamate-gated chloride channel from *Caenorhabditis elegans*. *Nature*, 371: 701-711.
- DACASTO, M. y COCUZZA, U., 1995: Efficacy of ivermectin in reducing gastrointestinal nematode egg counts in goats in Burundi. *Prev. Vet. Med.*, 23: 173-178.
- DIPIETRO, J.A., NEUMANN, E., PAUL, A. y THOMPSON, L., 1996: Duration of activity of doramectin and ivermectin for treatment of experimentally induced *Ascaris suum* infection in swine. Pfizer Symposium. Bologna. Italy. 29-32.
- DORCHIES, P., CARDINAUD, B. y FOURNIER, R., 1996: Efficacy of moxidectin as a 1% injectable solution and a 0,1% oral drench against nasal bots, pulmonary and gastrointestinal nematodes in sheep. *Vet. Parasitol.*, 65: 163-168.
- DREXLER, G. y SIEGHART, W., 1984: Evidence for association of a high affinity avermectin binding site with the benzodiazepine receptor. *Eur. J. Pharmacol.*, 101: 201-207.
- DUTTA, G.K., RAY, S., PAL, S., MANDAL, S.C. y DAS, K., 1996: Efficacy of ivermectin oral suspension against

- generalized psoroptic mange in black bengal goats. *Indian Vet. J.*, 73: 69-70.
- EDDI, C., MUNIZ, R.A., CARACOSTANTOGOLO, J., ERRECALDE, J.O., REW, R.S., MICHENER, S.L. y MCKENZIE, M.E., 1997: Comparative persistent efficacy of doramectin, ivermectin and fenbendazole against natural nematode infections in cattle. *Vet. Parasitol.*, 72:33-41.
- ENTROCASSO, C., PARRA, D., VOTTERO, D., FARIAS, M., URIBE, L.F. y RYAN, W.G., 1996: Comparison of the persistent activity of ivermectin, abamectin, doramectin and moxidectin in cattle. *Vet. Rec.*, 138: 91-92.
- EYSKER, M., BOERSEMA, J.H., CORNELISSEN, J.B.W.J., KLOOSTERMAN, A. y KOOYMAN, F.N.J., 1996a: Residual effect of injectable moxidectin against lungworm and gastrointestinal nematodes in calves exposed to high pasture infectivity levels in the Netherlands. *Vet. Parasitol.*, 61: 61-71.
- EYSKER, M., BOERSEMA, J.H., KOOYMAN, F.N.J., LAM, T.J.G.M., POOT, J., SCHNIEDER, T. y VAN WERVEN, T., 1996b: Comparison between fenbendazole and moxidectin applied in a dose and move system for the control of *Dictyocaulus viviparus* infections in calves. *Vet. Parasitol.*, 64: 187-196.
- EYSKER, M. y EILERS, C., 1995: Persistence of the effect of a moxidectin pour-on against naturally acquired cattle nematodes. *Vet. Rec.*, 137: 457-460.
- FARKAS, R., HALL, M.J.R., DANIEL, M. y BORZSONYI, L., 1996: Efficacy of ivermectin and moxidectin injection against larvae of *Wohlfahrtia magnifica* (Diptera, *Sarcophagidae*) in sheep. *Parasitol. Res.*, 82: 82-86.
- FERRIOLS, F., FERRIOLS, R. y FUENTES, M.D., 1996: Sarna y SIDA: papel de la ivermectina en el tratamiento y profilaxis. *Farm. Clin.*, 13: 537-543.
- FISHER, M.H. y MROZIK, H., 1992: The chemistry and pharmacology of avermectins. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 32: 537-53.
- FORBES, A.B., 1996: Environmental assessments in veterinary parasitology: a balanced perspective. *Int. J. Parasitol.*, 26: 567-569.
- FRASER, C.M., 1993: El Manual Merck de Veterinaria. 4ª Ed. Oceano/Centrum. Barcelona. 1714-1717.
- GATONGI, P.M., SCOTT, M.E., RANJAN, S., GATHUMA, J.M., MUNYUA, W.K., CHERUIYOT, H. y PRICHARD, R.K., 1997: Effects of 3 nematode anthelmintic treatment regimes on flock performance of sheep and goats under extensive management in semiarid Kenya. *Vet. Parasitol.*, 68: 323-336.
- GOGOLEWSKI, R.P., ALLERTON, G.R., RUGG, D., BARRICK, R.A. y EAGLESON, J.S., 1997: Control of gastrointestinal parasitism in sheep with ivermectin delivered via an intraruminal controlled-release capsule. *New Zeal. Vet. J.*, 45: 50-56.
- GONZALES, J.C., MUNIZ, R.A., FARIAS, A., GONCALVES, L.C.B. y REW, R.S., 1993: Therapeutic and persistent efficacy of doramectin against *Boophilus microplus* in cattle. *Vet. Parasitol.*, 49: 107-119.
- GOUDIE, A.C., EVANS, N.A., GRATION, K.A.F., BISHOP, B.F., GIBSON, S.P., HOLDOM, K.S., KAYE, B., WICKS, S.R., LEWIS, D., WEATHERLEY, A.J.,

- BRUCE, C.I., HERBERT, A. y SEYMOUR, D.J., 1993: Doramectin: a potent novel endectocide. *Vet. Parasitol.*, 49: 5-15.
- GUILLOT, F.S., WRIGHT, F.C. y OEHLER, D., 1986: Concentration of ivermectin in bovine serum and its effect on the fecundity of psoroptic mange mites. *Am. J. Vet. Res.*, 47: 525-527.
- HENDRICKX, M.O., ANDERSON, L., BOULARD, C., SMITH, D.G. y WEATHERLEY, A.J., 1993: Efficacy of doramectin against warble fly larvae (*Hypoderma bovis*). *Vet. Parasitol.*, 49: 75-84.
- HERD, R., 1995: Endectocidal drugs: ecological risks and counter-measures. *Int. J. Parasitol.*, 25: 875-885.
- HOOKE, F.G., CLEMENT, P., DELL'OSA, D., PORTER, R.M., McCOLL, D. y REW, R.S., 1997: Therapeutic and protective efficacy of doramectin injectable against gastrointestinal nematodes in cattle in New Zealand: A comparison with moxidectin and ivermectin pour-on formulations. *Vet. Parasitol.*, 72: 43-51.
- HUBERT, J., KERBOEUF, D., LE STANG, J.P., CARDINAUD, B. y BLOND, F., 1995: Efficacy of moxidectin pour-on against nematode infections in cattle. *Vet. Rec.*, 136: 632-634.
- JONES, R.M., LOGAN, N.B., WEATHERLEY, A.J., LITTLE, A.S. y SMOTHERS, C.D., 1993. Activity of doramectin against nematode endoparasites of cattle. *Vet. Parasitol.*, 49: 27-37.
- KARNS, P.A. y LUTHER, D.G., 1984: A survey of adverse effects associated with ivermectin use in Louisiana horses. *Javma*, 185: 782-783.
- KENNEDY, M.J. y PHILLIPS, F.E., 1993: Efficacy of doramectin against eyeworms (*Thelazia* spp.) in naturally and experimentally infected cattle. *Vet. Parasitol.*, 49: 61-66.
- KERBOEUF, D., HUBERT, J., CARDINAUD, B. y BLOND-RIOU, F., 1995: The persistence of the efficacy of injectable or oral moxidectin against *Teladorsagia*, *Haemonchus* and *Trichostrongylus* species in experimentally infected sheep. *Vet. Rec.*, 137: 399-401.
- KHAN, M.Q., AKHTAR, S. y CHEEMA, A.U., 1994: Efficacy of ivermectin against goat warbles (*Przhevalskiana silenus* Brauer) in Pakistan. *Vet. Rec.*, 135: 361.
- LARSON, R.L., CORAH, L.R., SPIRE, M.F. y COCHRAN, R.C., 1995: Effect of treatment with ivermectin on reproductive performance of yearling beef heifers. *Theriogenology*, 44: 189-197.
- LEATHWICK, D.M., 1995: A case of moxidectin failing to control ivermectin resistant *Ostertagia* species in goats. *Vet. Rec.*, 136: 443-444.
- LOGAN, N.B., WEATHERLEY, A.J., PHILLIPS, F.E., WILKINS, C.P. y SHANKS, D.J., 1993: Spectrum of activity of doramectin against cattle mites and lice. *Vet. Parasitol.*, 49: 67-73.
- LOSSON, B. y LONNEUX, J.F., 1993: Field efficacy of injectable moxidectin in cattle naturally infested with *Chorioptes bovis* and *Sarcoptes scabiei*. *Vet. Parasitol.*, 51: 113-121.
- LUMARET, J.P., GALANTE, E., LUMBRE-RAS, C., MENA, J., BERTRAND, M., BERNAL, J.L., COOPER, J.F., KADIRI, N. y CROWE, D., 1993: Field effects of

- ivermectin residues on dung beetles. *J. Appl. Ecol.*, 30: 428-436.
- MACKINTOSH, C.G., MASON, P.C., MANLEY, T., BAKER, K. y LITTLEJOHN, R., 1985: Efficacy and pharmacokinetics of febantel and ivermectin in red deer (*Cervus elaphus*). *New Zeal. Vet. J.*, 33: 127-131.
- MARRINER, S.E., McKINNON, I. y BOGAN, J.A., 1987: The pharmacokinetics of ivermectin after oral and subcutaneous administration to sheep and horses. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 10: 175-179.
- MARTINDALE, 1996. The Extra Pharmacopoeia. 31^a Ed. The Pharmaceutical Press. Londres. 115-116.
- McKELLAR, Q.A. y BENCHAOUI, H.A., 1996: Avermectins and milbemycins. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 19: 331-351.
- MEEUS., P.F.M., DEBONT, J. y VERCRUYSE, J., 1997: Comparison of the persistent activity of ivermectin, abamectin, doramectin and moxidectin in cattle in Zambia. *Vet. Parasitol.*, 70: 219-224.
- MEHLHORN, H., JONES, H.L., WEATHERLEY, A.J. y SCHUMACHER, B., 1993: Doramectin, a new avermectin highly efficacious against gastrointestinal nematodes and lungworms of cattle and pigs: two studies carried out under field conditions in Germany. *Parasitol. Res.*, 79: 603-607.
- MONAHAN, C.M., CHAPMAN, M.R., TAYLOR, H.W., FRENCH, D.D. y KLEI, T.R., 1996: Comparison of moxidectin oral gel and ivermectin oral paste against a spectrum of internal parasites of ponies with special attention to encysted cyathostome larvae. *Vet. Parasitol.*, 63: 225-235.
- MORIN, D., VALDEZ, R., LICHTENSTEIGER, C., PAUL, A., DIPIETRO, J. y GUERINO, F., 1996: Efficacy of moxidectin 0.5% pour-on against naturally acquired nematode infections in cattle. *Vet. Parasitol.*, 65: 75-81.
- MOYABORJA, G.E., MUNIZ, R.A., SANAVRIA, A., GONCALVES, L.C.B. y REW, R.S., 1993a: Therapeutic and persistent efficacy of doramectin against *Dermatobia hominis* in cattle. *Vet. Parasitol.*, 49: 85-93.
- MOYABORJA, G.E., MUNIZ, R.A., UMEHARA, O., GONCALVES, L.C.B., SILVA, D.S.F. y McKENZIE, M.E., 1997: Protective efficacy of doramectin and ivermectin against *Cochliomyia hominivorax*. *Vet. Parasitol.*, 72: 101-109.
- MOYABORJA, G.E., OLIVEIRA, C.M.B., MUNIZ, R.A. y GONCALVES, L.C.B., 1993b: Prophylactic and persistent efficacy of doramectin against *Cochliomyia hominivorax* in cattle. *Vet. Parasitol.*, 49: 95-105.
- MURPHY, A.W. y McDONALD, R., 1994: A comparison of production responses in lambs drenched with moxidectin or ivermectin. *New Zeal. J. Agr. Res.*, 38: 221-224.
- NIUTTA, P.P., GIUDICE, E., BRITTI, D. y PUGLIESE, A., 1997: Efficacy of doramectin against the subcutaneous myiasis (*Przhevalskiana silenus*) in goats. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 20 (Suppl. 1): 159.
- OBRIEN, D.J., PARKER, L.D., MENTON, C., KEAVENY, C., McCOLLUM, E. y OLAOIDE, S., 1996: Treatment and control of Psoroptic Mange (sheep scab) with moxidectin. *Vet. Rec.*, 139: 437-439.

- OTTESEN, E.A. y CAMPBELL, W.C., 1994: Ivermectin in human medicine. *J. Antimicrob. Chemoth.*, 34: 195-203.
- PANKAVICH, J.A., BERGER, H. y SIMKINS, K.L., 1992: Efficacy of moxidectin, nemadectin and ivermectin against an ivermectin-resistant strain of *Haemonchus contortus* in sheep. *Vet. Rec.*, 21:241-243.
- PARRI, H.R., DJAMGOZ, M.B.A., HOLDENDYNE, L. y WALKER, R.J., 1993: An ion-sensitive microelectrode study on the effect of a high concentration of ivermectin on chloride balance in the somatic muscle bag cells of *Ascaris suum*. *Parasitology*, 106: 421-427.
- PITT, S.R., HEINZE-MUTZ, E.M., BAGGOT, D.G. y BARTH, D., 1996: Control of established infections of parasitic nematodes in cattle by an ivermectin sustained-release intraruminal bolus. *Helminthol.*, 33: 125-131.
- POMROY, W.E. y WHELAN, N.C., 1993: Efficacy of moxidectin against an ivermectin-resistant strain of *Ostertagia circumcincta* in young sheep. *Vet. Rec.*, 132: 416.
- PRICHARD, R.K. y RANJAN, S., 1993: Anthelmintics. *Vet. Parasitol.*, 46: 113-120.
- RAE, D.O., LARSEN, R.E. Y WANG, G.T. 1994: Safety assement of moxidectin 1% injectable on reproductive performance in beef cows. *Am. J. Vet. Res.*, 55: 251-253.
- RAHMAN, W.A., 1997: Role of ivermectin and its formulations in the control of trichostrongylid nematodes on smallholder goat farms of Malaysia. *Small Rumi. Res.*, 25: 83-87.
- RANJAN, S., TRUDEAU, C., PRICHARD, R.K., DAIGNEAULT, J. y REW, R.S., 1997: Nematode reinfection following treatment of cattle with doramectin and ivermectin. *Vet. Parasitol.*, 72: 25-31.
- REMINGTON, B., KIERAN, P., COBB, R. y BODERO, D., 1997: The application of moxidectin formulations for control of the cattle tick (*Boophilus microplus*) under Queensland field conditions. *Aust. Vet. J.*, 75: 588-591.
- RENDELL, D. y CALLINAN, L., 1996: The duration of anthelmintic effects of moxidectin and ivermectin in grazing sheep. *Aust. Vet. J.*, 73: 35.
- RITZHAUPT, L.K., LOGAN, N.B. y WEATHERLEY, A.J., 1996: Efficacy and safety of doramectin in swine. Pfizer Symposium Bologna Italy 19-24.
- ROTHWELL, J.T. y ROLFE, P., 1994: Moxidectin against ivermectin-resistant nematodes, a global view. *Aust. Vet. J.*, 71: 158.
- ROY, O., COUPEY, L., CARDINAUD, B., FOURNIER, R. y DEROOVER, E., 1997: Preventative effect of moxidectin pour-on against induced lice infestation due to *Damalinea bovis* and *Haematopinus eurysternus* in cattle. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 20 (Suppl. 1): 158.
- RUGG, D., GOGOLEWSKI, R.P., BARRICK, R.A. y EAGLESON, J.S., 1997: Efficacy of ivermectin controlled-release capsules for the control and prevention of nasal bot infestations in sheep. *Aust. Vet. J.*, 75: 36-38.
- SANGSTER, N., 1996: Pharmacology of anthelmintic resistance. *Parasitology*, 113: S201-S216.
- SCOTT, E.W. y MCKELLAR, Q.A., 1992: The distribution and some pharmacokinetic parameters of

- ivermectin in pigs. *Vet. Res. Commun.*, 16: 139-146.
- SEKIN, S., VOYVODA, H. y TESTERECI, H., 1996: Therapeutic efficacy of doramectin as a new endectocid on natural scabe and Trichostrongylose and changes for some blood parameter of Akkaraman sheep in Van. *Turkish J. Vet. Anim. Sci.*, 20: 325-330.
- SHIRASAKA, S., SIZUKI, M., ENDOU, G., ADACHI, Y. Y TAIRA, N., 1994: Efficacy of ivermectin against *Setaria microfilariae* in calves and cerebrospinal setariosis in sheep and goats. *J. Vet. Med. Sci.*, 56: 1213-1214.
- SHOOP, W.L., HAINES, H.W., MICHAEL, B.F. y EARY, C.H., 1993: Mutual resistance to avermectins and milbemycins: oral activity of ivermectin and moxidectin against ivermectin-resistant and susceptible nematodes. *Vet. Rec.*, 30: 445-447.
- SHOOP, W.L., MROZIK, H. y FISHER, M.H., 1995a: Structure and activity of avermectins and milbemycins in animal health. *Vet. Parasitol.*, 59: 139-156.
- SHOOP, W.L., OSTLIND, D.A., ROHRER, S.P., MICKLE, G., HAINES, H.W., MICHAEL, B.F., MROZIK, H. y FISHER, M.H., 1995b: Avermectins and milbemycins against *Fasciola hepatica*: *In vivo* drug efficacy and *in vitro* receptor binding. *Int. J. Parasitol.*, 25: 923-927.
- SIEGHART, W., 1992: GABA_A receptors: ligand-gated Cl⁻ ion channels modulated by multiple drug-binding sites. *TiPS*, 13: 446-450.
- SIEVERS, G., RAMIREZ, M.C. y MULLER, F., 1996: Efectividad de la ivermectina sobre el ectoparasito *Caligus sp.* en truchas cultivadas (*Oncorhynchus mykiss*) en el sur de Chile. *Arch. Med. Vet.*, 28: 93-99.
- SISODIA, S.L., PATHAK, K.M.L. y KAPOOR, M., 1996: Anthelmintic efficacy of doramectin against naturally occurring gastrointestinal nematodes of sheep. *Indian Vet. J.*, 73: 1167-1171.
- SPEIGHT, T.M. y HOLFORD, N.H.G., 1997: Avery's drug treatment, 4^a Ed. Adis International. Auckland. 1603-1604.
- STRONG, L., 1992: Avermectins: a review of their impact on insects of cattle dung. *B. Entomol. Res.*, 82: 265-274.
- STRONG, L., 1993: Overview: the impact of avermectins on pasteurland ecology. *Vet. Parasitol.*, 48: 3-17.
- STRONG, L. y WALL, R., 1994: Effects of ivermectin and moxidectin on the insects of cattle dung. *B. Entomol. Res.*, 84: 403-409.
- TAYLOR, S.M., KENNY, J. y EDGAR, H., 1993: Comparison of the efficacy of injectable and topical moxidectin for the reduction of faecal egg counts in cattle. *Vet. Rec.*, 133: 216-217.
- URIARTE, J., GRACIA, M.J. y ALMERIA, S., 1994: Efficacy of moxidectin against gastrointestinal nematode infections in sheep. *Vet. Parasitol.*, 51: 301-305.
- VERCRUYSSSE., J., 1993: Doramectin, a novel avermectin. *Vet. Parasitol.*, 49: 1-3.
- VILLENEUVE, A. y DAIGNEAULT, J., 1997: Evaluation of the protective efficacy of doramectin against sucking lice of cattle. *Vet. Parasitol.*, 72: 91-99.
- WARDHAUGH, K.G., HOLTER, P., WHITBY, W.A. y SHELLEY, K., 1996: Effects of drug residues in the feces of cattle treated with injectable formulations of ivermectin and moxidectin on larvae of the bush fly, *Musca vetustissima* and

- the house fly, *Musca domestica*. *Aust. Vet. J.*, 74: 370-374.
- WATSON, T.G., BISHOP, D.M., HOOKE, F.G., HEATH, A.C.G. y COLE, D.J.W., 1996a: Efficacy of injectable doramectin against naturally acquired louse infestations on cattle. *New Zeal. J. Agr. Res.*, 39: 401-404.
- WATSON, T.G., HOSKING, B.C., LEATHWICK, D.M. y McKEE, P.F., 1996b: Ivermectin-moxidectin side resistance by *Ostertagia* species isolated from goats and passaged to sheep. *Vet. Rec.*, 138: 472-473.
- WEATHERLEY, A.J., HONG, C., HARRIS, T.J., SMITH, D.G. y HAMMET, N.C., 1993: Persistent efficacy of doramectin against experimental nematode infections in calves. *Vet. Parasitol.*, 49: 45-50.
- WILLIAMS, J.C. y BROUSSARD, S.D., 1995: Persistent anthelmintic activity of ivermectin against gastrointestinal nematodes of cattle. *Am. J. Vet. Res.*, 56: 1169-1175.
- WILLIAMS, J.C., LOYACANO, A.F., BROUSSARD, S.D., COOMBS, D.F. y WALSTROM, D., 1997a: Duration of anthelmintic efficacy of doramectin and ivermectin injectable solutions against naturally acquired nematode infections of cattle. *Vet. Parasitol.*, 72: 15-24.
- WILLIAMS, J.C., LOYACANO, A.F., DeROSA, A., GURIE, J., COOMBS, D.F. y SKOGERBOE, T.L., 1997b: A comparison of the efficacy of two treatment of doramectin injectable, ivermectin injectable and ivermectin pour-on against naturally acquired gastrointestinal nematode infections of cattle during a winter-spring grazing season. *Vet. Parasitol.*, 72: 69-77.
- WILLIAMS, J.C. y PLUE, R.E., 1992: Efficacy of ivermectin delivered from a sustained-release bolus against inhibited early fourth-stage larvae of *Ostertagia ostertagi* and other nematodes in cattle. *Am. J. Vet. Res.*, 53: 793-795.
- XIAO, L.H., HERD, R.P. y MAJEWSKI, G.A., 1994: Comparative efficacy of moxidectin and ivermectin against hypobiotic and encysted cyathostomes and other equine parasites. *Vet. Parasitol.*, 53: 83-90.
- YAZWINSKI, T.A., FEATHERSTON, H. y TUCKER, C., 1995: Effectiveness of the ivermectin sustained-release bolus in the control of bovine nematodosis. *Am. J. Vet. Res.*, 56: 1599-1602.
- YAZWINSKI, T.A., FEATHERSTON, H., TUCKER, C. y JOHNSON, Z., 1994: Residual nematocidal effectiveness of ivermectin in cattle. *Am. J. Vet. Res.*, 55: 1416-1420.