

## FARMACOLOGÍA DE LOS ENDECTOCIDAS: APLICACIONES TERAPÉUTICAS

### Pharmacology of endectocides: therapeutic use

M. S. Díaz Carrasco, A. Espuny, E. Escudero Y C.M. Cárceles

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

#### RESUMEN

El presente artículo es el primero de dos en los que se realiza una revisión sobre los endectocidas. En este primer artículo se habla del descubrimiento de estos productos y se señalan su estructura química, características fisico-químicas y farmacocinéticas.

#### SUMMARY

The present article is the first of two ones in which a review about endectocides is carried out. In this first article, the discovery of these products, their chemical structures, physicochemical properties and pharmacokinetics are revised.

#### INTRODUCCIÓN

Las avermectinas son un grupo de compuestos, relacionados químicamente con los antibióticos macrólidos, con una actividad antihelmíntica extraordinariamente potente, unida a una actividad acaricida e insecticida. Fueron descubiertas en 1975 a partir de cultivos de *Síreptomycetes avermitilis*. Las avermectinas fueron identificadas como una serie de lactonas macrocíclicas las cuales, en contraste con los antibióticos macrólidos, carecen de actividad antimicrobiana o antifúngica (BURG

y col., 1979; SHOOP y col., 1995a).

Las milbemicinas se descubrieron en 1973, en investigaciones orientadas a la obtención de insecticidas de uso agrícola. Son un grupo de lactonas macrocíclicas, estructuralmente relacionadas con las avermectinas; se aislaron en cultivos de *Síreptomycetes hygrosopicus* subsp. *aureolacrimosus* (TAKIGUCHI y col., 1980). Aunque su descubrimiento fue anterior al de las avermectinas, su potencial terapéutico no fue comprendido hasta el descubrimiento de la actividad acaricida, insecticida y nematocida de éstas (SHOOP y col., 1995a).

La capacidad única de las avermectinas y las milbemicinas para matar **endo** y **ectoparásitos** originó el nombre de endectocidas, que actualmente se aplica a ambos tipos de compuestos.

El compuesto más utilizado en Medicina veterinaria y humana, y también el más estudiado, es la ivermectina. La ivermectina es una avermectina semisintética introducida en Medicina veterinaria en 1981; su amplio espectro, potencia sin precedentes, buen margen de seguridad y nuevo mecanismo de acción, la convirtieron rápidamente en el tratamiento de elección en parasitosis por nematodos y artrópodos en vaca, oveja, cabra, cerdo y caballo (CAMPBELL y col., 1983; CAMPBELL, 1985). Actualmente se considera el fármaco de elección en oncocercosis humana (MARTINDALE, 1996).

La moxidectina es una milbemicina **semi**-sintética introducida como endectocida en Medicina veterinaria en 1990. Se obtiene por modificación química de la nemadectina, que es el compuesto natural producido por el *Streptomyces cyanogriseus noncyanogenus*. Posee eficacia contra **endo** y **ectoparásitos** en distintas especies animales (MILLER y col., 1994; McKELLAR y BENCHAOUI, 1996).

La doramectina es una avermectina que se obtuvo por fermentación de una cepa mutante y fue seleccionada por su excelente actividad antihelmíntica y ectoparasiticida y perfil **farmacocinético** (GOUDIE y col., 1993). Se introdujo en terapéutica en 1993.

Otros compuestos naturales y **semisintéticos** también se utilizan como plaguicidas de uso agrícola **y/o** como endectocidas en ganado y animales de compañía: abamectina, milbemicin-oxima, milbemicina D, etc.; sin embargo son la ivermectina, la moxidectina y la **doramectina** los endectocidas más ampliamente usados a nivel mundial, en Medicina veterinaria.

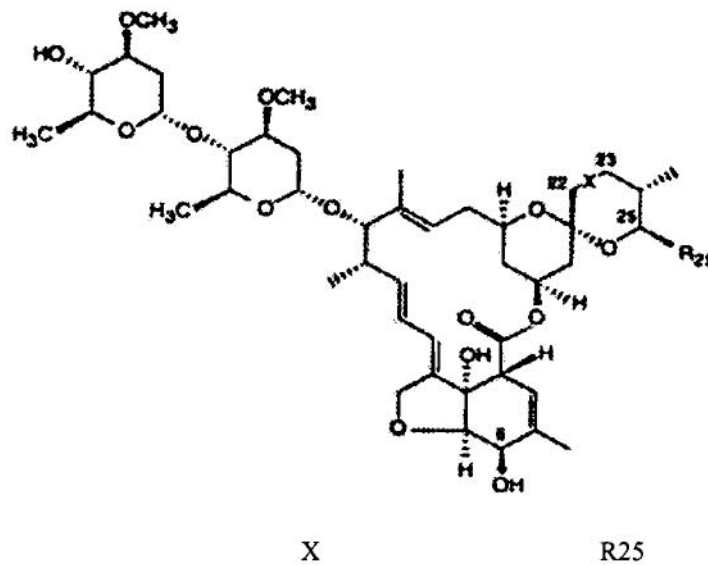
Todos estos compuestos, pertenecientes a las familias de las avermectinas y las milbemicinas, tienen estructuras moleculares esencialmente superponibles, los espectros de actividad son similares cualitativamente, siendo los mecanismos de acción y resistencia semejantes (SHOOP y col., 1995a).

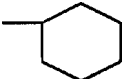
La actividad y seguridad de las **avermectinas** y las milbemicinas las ha convertido en **fármacos** clave en salud animal y humana, así como en protección de cultivos, considerándose el mayor avance en la investigación **antiparasitaria** en los últimos veinte años (McKELLAR y BENCHAOUI, 1996).

## 2.-ESTRUCTURA QUÍMICA Y CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS.

### 2.1.-Origen y estructura química.

La estructura básica de las avermectinas, que puede observarse en la Figura 1, es un anillo lactona macrocíclico, de 16 elementos, siendo estructuralmente similares a los antibióticos macrólidos (BURG y col., 1979).



AVERMECTINA B <sub>1a</sub>	-CH=CH-	-CH (CH <sub>3</sub> ) CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
AVERMECTINA B <sub>1b</sub>	-CH=CH-	-CH (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
IVERMECTINA	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	-CH (CH <sub>3</sub> ) CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> >80%
		-CH (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> <20%
DORAMECTINA	-CH=CH-	

**Figura 1.-** Estructura básica de las avermectinas y sustituyentes de los principales compuestos del grupo.

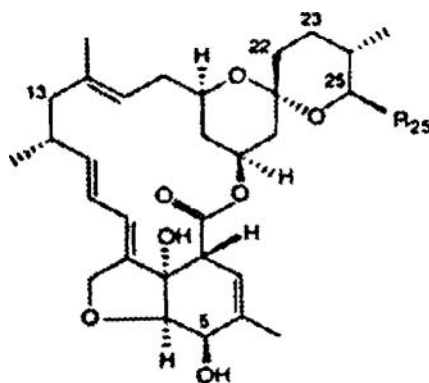
Las avermectinas naturales, procedentes de la fermentación de *Streptomyces avermitilis*, se producen como una mezcla de ocho compuestos diferentes, que se denominan : A<sub>1a</sub>, A<sub>1b</sub>, A<sub>2a</sub>, A<sub>2b</sub>, B<sub>1a</sub>, B<sub>1b</sub>, B<sub>2a</sub> y B<sub>2b</sub> (McKELLAR Y BENCHAOUI, 1996; SHOOP y col., 1995a). Las tres avermectinas naturales que se producen de forma mayoritaria son A<sub>2a</sub>, B<sub>1a</sub> y B<sub>2a</sub>. El producto más potente y con mayor amplitud de espectro contra artrópodos es el B<sub>1</sub>, seguido del B<sub>2</sub>; sin embargo el perfil de seguridad es superior para éste último (CAMPBELL y col., 1983).

Los componentes a y b tienen una activi-

dad biológica similar y su separación a gran escala es impracticable, de forma que cuando se habla de un compuesto (A., B<sub>2</sub>, por ejemplo), se habla de una mezcla que contiene no menos del 80% del componente "a" y no más del 20% del componente "b".

La avermectina B1 natural, también conocida como abamectina, es el producto de partida para la obtención de la ivermectina (CAMPBELL y col., 1983; CAMPBELL, 1985). Este producto mantiene una potencia y espectro contra nematodos parásitos casi tan buena como el producto natural B<sub>1</sub>, con menor toxicidad (DL<sub>50</sub> en ratón de 30 mg/kg).

La doramectina, obtenida por biosíntesis a partir de una cepa mutante de *S. avermitilis*, posee un sustituyente ciclohexilo en posición 25 (GOUDIE y col 1993).



	R5	R25	R23
MILBEMICINA D	-OH	-CH (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
MILBEMICINA A <sub>3</sub> /A <sub>4</sub>	-OH	A <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub> A <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	
MILBEMICINA OXIMA	=NOH	A <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub> A <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	
NEMADECTINA	-OH		-OH
MOXIDECTINA	-OH		=NOCH <sub>3</sub>

**Figura 2.- Estructura básica de las milbemicinas y sustituyentes de los principales compuestos del grupo.**

Las milbemicinas también están formadas por anillos lactona macrocíclicos, como puede observarse en la Figura 2, siendo la diferencia estructural principal con las avermectinas, la ausencia de **disacárido** en la posición 13.

Las primeras milbemicinas naturales descritas, procedían de la fermentación de *Streptomyces hygroscopicus* subsp. *aureolacrimosus*. TAKIGUCHI y col. (1980), aislaron y

purificaron 13 compuestos diferentes a partir del cultivo de este actinomiceto (SHOOP y col., 1995a).

La moxidectina es **una** milbemicina **semi**-sintética que se distingue por la presencia de un sustituyente metoxima en el carbono 23. Deriva de un producto de fermentación denominado nemadectina, que proviene de cultivos de *Streptomyces cyaneogriseus* subsp. *noncyano-*

*genus* (CARTER y col., 1988; McKELLAR y BENCHAOUI, 1996).

## 2.2.-Características físico-químicas.

Las avermectinas son compuestos **lipofílicos**, prácticamente insolubles en agua y en hidrocarburos saturados como el ciclohexano, y solubles en la mayoría de disolventes orgánicos (cloroformo, cloruro de metileno, acetona, tolueno, propilenglicol, polietilenglicol, etc.). Son ácido-sensibles y fotosensibles (LANUSSE y PRICHARD, 1993; McKELLAR y BENCHAOUI, 1996).

La ivermectina es un polvo **blanco-grisáceo**, cuyo peso molecular aproximado es de 870. El peso molecular de la doramectina es de 899,13 (BUDAVARI, 1996; LANUSSE y PRICHARD, 1993).

TAKIGUCHI y col. (1980), describieron las características físico-químicas de las distintas milbemicinas naturales. Cabe destacar su elevada lipofilia, siendo solubles en disolventes orgánicos (hexano, benceno, acetona, metanol, etanol, cloroformo, etc.), y poco solubles en agua. El peso molecular de la moxidectina es de 639,8 (BUDAVARI, 1996; LANUSSE y PRICHARD, 1993).

## 3.-FARMACOCINÉTICA.

La actividad antihelmíntica depende de la acción del fármaco sobre el parásito y de la presencia de concentraciones efectivas, en **terminos** de nivel y duración, en el lugar de acción. 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. Esta relación ha sido establecida para la ivermectina, entre otros antihelmínticos

(LANUSSE y PRICHARD, 1993).

Los parámetros farmacocinéticos más relevantes incluyen: concentración plasmática máxima ( $C_m$ ), tiempo para alcanzar la concentración máxima ( $t_m$ ), área bajo la curva (AUC), tiempo medio de residencia (MRT), vida media aparente ( $t_{1/2}$ ), volumen de distribución ( $V_d$ ) y aclaramiento plasmático aparentes (CL). Para el cálculo de los dos últimos, se precisa conocer la biodisponibilidad absoluta, para lo cual el fármaco debe administrarse por vía intravenosa. No existen formulaciones comerciales de los endectocidas para uso intravenoso, por lo que el dato de biodisponibilidad suele ser relativo y los valores de volumen de distribución y aclaramiento también lo serán.

Para los antihelmínticos no se han determinado las concentraciones plasmáticas mínimas efectivas, ni existen técnicas *in vitro* que permitan cuantificar la relación entre concentración y actividad, como es el caso de los antibióticos y las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI). La dosificación se basa en estudios piloto de eficacia. Asumiendo que existe una relación entre las concentraciones plasmáticas de la molécula activa y la eficacia clínica, el conocimiento de la biodisponibilidad y la cinética de disposición del fármaco será útil en el desarrollo de formas de dosificación y en la comparación de las distintas vías de administración (BAGGOT y McKELLAR, 1994).

### 3.1.-Parámetros farmacocinéticos

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.

A partir de estudios realizados en hombre, perro y ciervo se ha sugerido que la farmacocinética de la ivermectina es **dosis-independiente**, con concentraciones plasmáticas que se incrementan linealmente al aumentar la dosis (DAURIO y col., 1992; ANDREW y col., 1993; McKELLAR y BENCHAOUI, 1996; McKELLAR, 1997).

En la Tabla 1 se muestran los resultados de distintos estudios farmacocinéticos, llevados a cabo con ivermectina, utilizando especies, vías de administración y dosificaciones diversas. Hemos de hacer la consideración inicial de que la comparación de resultados entre estudios llevados a cabo por distintos autores, debe realizarse con precaución, debido a las distintas condiciones experimentales, métodos analíticos y estudios farmacocinéticos empleados.

A diferencia de lo descrito para la ivermectina, la farmacocinética de la moxidectina parece ser dosis-dependiente (MILLER y col., 1994), sugiriéndose una cinética de saturación (McKELLAR y BENCHAOUI, 1996).

En las especies estudiadas la moxidectina genera menor AUC que la ivermectina, pero sin embargo la permanencia en el organismo es más prolongada y bastante similar entre las distintas especies (ALVINERIE y GALTIER, 1997). Así, en terneros (s.c.) (LANUSSE y col., 1997), en oveja (p.o. y s.c.) (ALVINERIE y col., 1998; SHOOP y col., 1997), y caballo (PEREZ y col., 1997), el MRT es superior para la moxidectina.

Se ha sugerido que estas diferencias pueden deberse a la distinta liposolubilidad de ambos fármacos, de forma que la moxidectina tendría mayor afinidad por el tejido graso, el cual podría actuar como reservorio y contribuir a su larga persistencia en el organismo; esta teona también explicaría el mayor volumen de distribución y el menor área bajo la curva observados (LANUSSE y col., 1997; ALVINERIE y col., 1998).

La Tabla 2 muestra los resultados de los diversos estudios farmacocinéticos realizados con moxidectina.

A la vista de los datos farmacocinéticos de la moxidectina tras su administración por las vías oral y subcutánea en la cabra, no se justifica su uso por vía oral en dicha especie ya que se incrementa el riesgo de aparición de resistencias, al exponer a los parásitos a concentraciones bajas y sostenidas de endectocida. Por otro lado, la moxidectina administrada por vía subcutánea se perfila como el endectocida de elección en la especie caprina (Díaz Carrasco, 1998).

En terneros, (GOUDIE y col., 1993), la doramectina administrada por vía intravenosa se ajusta a un modelo monocompartimental. En esa misma especie, se obtienen concentraciones plasmáticas mayores y más persistentes para la doramectina que para la ivermectina, con una vida media de 3,7 días vs 2,0 días, sin embargo, el volumen de distribución (1,7 vs 2,4 L/kg), y el aclaramiento (0,32 vs 0,85 L/kg.d) es inferior para la doramectina. Ambas diferencias pueden explicar el mayor AUC observado por TOUTAIN y col. (1997), para la doramectina frente a la ivermectina (511 vs 361 µg.d/L), administradas ambas por vía subcutánea a ganado vacuno.

También en terneros, utilizando la vía de administración subcutánea, LANUSSE y col. (1997) describen picos plasmáticos similares para doramectina, ivermectina y moxidectina, con AUCs mayores para doramectina que para ivermectina y sobre todo muy superiores a moxidectina. El MRT de la doramectina (9,09 d) es ligeramente superior al de la ivermectina (7,35 d) y muy inferior al de la moxidectina (14,6 d); no existiendo diferencias significativas en el volumen de distribución con la ivermectina, pero si es mucho menor que el de la moxidectina.

especie	dosis (mg/kg) vía	n	C <sub>max</sub> (µg/L)	t <sub>max</sub> (d)	AUC (µg.d/L)	t <sub>1/2</sub> (d)	V <sub>d</sub> (L/kg)	CL (L/kg.d)	MRT (d)	referencia
Cabra	0,2 p.o.	6	16,0	<1,00	21,5					SCOTT y col., 1990
	0,2 i.r.*	5	10,5	1,20	34,6	1,2			2,59	ESCUADERO y col., 1997
	0,5 top	6	4,0	2,00	13,2					SCOTT y col., 1990
Oveja	0,2 s.c.	5	6,1	2,85	57,0	4,0			7,85	ALVINERIE y col., 1993a
	0,2 s.c.	5	30,8	2,50	238,3	3,7				MARRINER y col., 1987
	0,2 p.o.	5	22,0	0,68	85,0	2,5				MARRINER y col., 1987
	0,2 p.o.	3	8,5	0,5-0,75		1,3				SHOOP y col., 1997
	0,2 i.v.	4			374,6	7,4	5,3	0,56		PRICHARD y col., 1985
Vaca	0,3 i.v.	4				2,7	4,6			LO y col., 1985
	0,2 s.c.	5	54,6	1,45	449,6	5,6			6,54	TOUTAIN y col., 1988
	0,2 s.c.	20	31,7	3,98	361,0	4,3			9,00	TOUTAIN y col., 1997
	0,2 s.c.	4	42,8	4,00	459,0	17,2	3,4	0,46	7,35	LANUSSE y col., 1997
	0,2 s.c.	5	13,0	1,00	149,0	8,3				LO y col., 1985
	0,2 s.c.	3	29,0	2,00						GUILLOT y col., 1986
	0,2 s.c.	8	46,4	2,12	266,0				4,30	LIFSCHITZ y col., 1997b
	0,2 s.c.	6	33,1	2,33	328,8	5,7				ECHEVERRIA y col., 1997
	0,3 s.c.		133,0	1,00	624,0	4,3				CHIU y col., 1990
	0,2 i.v.	6			254,0	2,7	2,4	0,79	2,80	WILKINSON y col., 1985
	0,2 i.v.	4			108,7	3,4				ECHEVERRIA y col., 1997
	0,3 i.v.	2				2,8	1,9			LO y col., 1985
	0,5 top	12	12,2	3,40	115,5				8,40	GAYRARD y col., 1997
	0,3 i.r.*		29,0	1,00	165,0	3,7				CHIU y col., 1990
	Cerdo	0,3 s.c.	6	28,4	1,10	71,4	1,5			
0,3 s.c.		6	13,5	3,10	113,0	4,2			7,80	FRIIS y BJOERN, 1996
0,3 i.v.		4			85,0	2,3	7,9	4,10	2,00	FRIIS y BJOERN, 1996
Caballo	0,2 p.o.	3	82,3	0,14	200,9	2,8				MARRINER y col., 1987
	0,2 p.o.	6	16,4	0,63						ASQUITH y col., 1987
	0,2 p.o.	5	44,0		132,7				4,78	PEREZ y col., 1997
	0,2 s.c.	3	60,7	3,33	550,4	3,7				MARRINER y col., 1987
Perro	0,2 i.v.	5				1,8	2,4			LO y col., 1985
	0,006 p.o.	16	3,0	0,22	4,5					DAURIO y col., 1992
	0,1 p.o.	16	44,3	0,17	43,1					DAURIO y col., 1992
Camello	0,2 s.c.	3	3,2	6,00	66,3			21,50	OUKESSOU y col., 1996	
Ciervo	0,2 s.c.	5	15,8	0,83		6,0				MACKINTOSH y col., 1985
	0,2 s.c.	10	15,3	1,17						ANDREWS y col., 1993
	0,4 s.c.	10	28,3	1,17						ANDREWS y col., 1993
Conejo	0,4 s.c.	6	42,0	1,55	147,6					McKELLAR y col., 1992

\*i.r.: intrarruminal

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos de ivermectina en diferentes especies

especie	dosis (mg/kg) vía	n	C <sub>max</sub> (µg/L)	t <sub>max</sub> (d)	AUC (µg.d/L)	t , (d)	V <sub>d</sub> (L/kg)	CL (L/kg.d)	MRT (d)	referencia
Oveja	0,2 s.c.	5	8,3	0,9	112,3	29,9			16,80	ALVINERIE y col., 1998
	0,2 p.o.	5	28,1	0,2	98,9	21,0			12,55	ALVINERIE y col., 1998
	0,2 p.o.	6	12,0	0,5-0,8		15,7				SHOOP y col., 1997
vaca	0,2 s.c.	3	75#	0,17-0,25						MILLER y col., 1994
	0,1 s.c.	3	15#	0,17-0,25						MILLER y col., 1994
	0,4 s.c.	3	105#	0,17-0,25						MILLER y col., 1994
	0,2 s.c.	4	39,4	0,3	217,0	14,5	13,6	0,94	14,60	LANUSSE y col., 1997
	0,2 s.c.	1	18,3	1,6	280,0	25,4			25,70	ALVINERIE y col., 1996
caballo	0,4 p.o.	5	70,4		363,6				18,42	PEREZ y col., 1997
camello	0,2 s.c.	3	8,5	1,6	73,3	16,7			16,44	OUESSOU y col., 1997
cabra	0,2 s.c.	4	24,0	0,36	134,0	9,7	5,3	1,51	12,14	DIAZ CARRASCO, 1998

# ppb

Tabla 2.- Parámetros farmacocinéticos de moxidectina en diferentes especies

especie	dosis (mg/kg) vía	n	C <sub>max</sub> (µg/L)	t <sub>max</sub> (d)	AUC (µg.d/L)	t , (d)	V <sub>d</sub> (L/kg)	CL (L/kg.d)	MRT (d)	referencia
vaca	0,2 s.c.	20	32,6	5,3	511,0	5,4			11,8	TOUTAIN y col., 1997
	0,2 s.c.	20	27,8	2-10	457,0	7,5				NOWAKOWSKI y col., 1995
	0,2 s.c.	4	37,5	6,0	627,0	6,3	2,9	0,32	9,09	LANUSSE y col 1997
	0,2 s.c.	4	78,0	3,0	583,5					WICKS y col., 1993
	0,2 s.c.*	4	164,3	0,5	520,0					WJCKS y col., 1993
	0,2 i.m.	20	33,1	3-6	475,0	6,6				NOWAKOWSKI y col., 1995
	0,2 i.v.*	4				3,7	1,7	0,32		GOUDIE y col., 1993
	0,5 top	12	12,2	4,3	168,0				12,8	GAYRARD y col., 1997
cerdo	0,3 i.m.	6	22,9	2,6	228,0	4,8			8,6	FRIIS y BJOERN, 1996
	0,3 i.v.	4			220,0	3,6	6,3	1,50	4,3	FRIIS y BJOERN, 1996
cabra	0,2 s.c.	4	13,7	1,9	102,1	2,5	8,5	1,99	4,9	DIAZ CARRASCO, 1998

\* solución micelar acuosa.

Tabla 3.- Parámetros farmacocinéticos de doramectina en diferentes especies.



En cerdo, tras la administración intravenosa, tanto la doramectina como la ivermectina se distribuyeron ampliamente, siendo los volúmenes de distribución similares. El aclaramiento es menor para la doramectina que se elimina más lentamente, por lo que esta diferencia se refleja en un mayor MRT (FRIIS y col., 1996). Los mismos autores compararon la administración de 0,3 mg/kg de doramectina por vía intramuscular, con la misma dosis de ivermectina por vía subcutánea; encontrando valores de  $C_{max}$  y AUC dobles para la doramectina, mientras el MRT y la vida media eran similares para ambos fármacos en esta especie. El  $t_{max}$  es ligeramente superior para la ivermectina, lo que puede deberse a la diferente vía de administración, con características de tejido adiposo y flujo sanguíneo diferentes.

Tras la administración transdérmica en vacuno, no hay diferencias frente a la ivermectina, ni en la velocidad de absorción ni en el pico plasmático, sin embargo la cantidad total de fármaco en plasma y la permanencia en el organismo es mayor para la doramectina (GAYRARD y col., 1997).

En caprino, la doramectina administrada por vía subcutánea se absorbe más lentamente que la moxidectina, alcanza menores concentraciones plasmáticas y se elimina más rápidamente. En leche alcanza concentraciones muy semejantes a las plasmáticas, siendo su persistencia en ella 3 veces inferior que la de la moxidectina (Díaz Carrasco, 1998).

La Tabla 3 muestra los resultados de varios estudios farmacocinéticos realizados con doramectina.

### 3.2. Absorción

Los endectocidas se absorben bien tras su administración subcutánea, sin embargo exis-

ten diferencias en la velocidad de absorción dependiendo del producto. La velocidad de absorción desde el lugar de administración subcutánea está determinada por la formulación (LO y col., 1985): un vehículo no acuoso enlentece la velocidad de absorción por precipitación en el lugar de inyección (FISHER y MROZIK, 1992; SCOTT y McKELLAR, 1992). Así, dicha velocidad es mayor para la moxidectina, le sigue la ivermectina y la doramectina es la que más lentamente se absorbe (LAWSSE y col., 1997; DIAZ CARRASCO, 1998). Esto determina que el tiempo máximo ( $t_{max}$  o tiempo en que se alcanza la concentración máxima) es menor para la moxidectina (8 h), en comparación con la ivermectina (4 d) y la doramectina (6 d) (LAWSSE y col., 1997). Estas diferencias son, al menos en parte, consecuencia de la formulación comercial de los distintos fármacos, ya que la moxidectina se formula en una solución acuosa frente a la ivermectina y la doramectina que se formulan en soluciones no acuosas, lo que se traduce en una velocidad de absorción subcutánea menor para éstas últimas. La baja solubilidad de la doramectina en agua, su formulación en preparados no acuosos y su depósito en el tejido subcutáneo, determinan una absorción lenta desde el lugar de inyección, de forma similar a la ivermectina. La velocidad de absorción desde el espacio subcutáneo parece ser el factor limitante en la disposición de la doramectina.

Tras la administración oral a corderos, la absorción oral es prácticamente igual para moxidectina e ivermectina (SHOOP y col., 1997).

En la cabra, la moxidectina administrada por vía subcutánea presenta mayor biodisponibilidad relativa respecto a la oral, adquiriendo la concentración plasmática máxima valores mayores del doble (Díaz Carrasco, 1998). Tras

la administración oral en herbívoros la biodisponibilidad es baja en relación a la vía subcutánea. Así, la biodisponibilidad relativa de la ivermectina administrada por vía oral, es un 36% respecto a la administración subcutánea, en oveja y en caballo (MARRINER y col., 1987).

La biodisponibilidad sistémica tras administración oral está sujeta a diferencias interespecíficas y cabe señalar que los herbívoros presentan en general menor biodisponibilidad tras la administración oral que los carnívoros. Esto puede ser parcialmente atribuible a una mayor capacidad de metabolizar fármacos en el hígado, mayor efecto de primer paso y posiblemente por conversión metabólica por los microorganismos ruminales (BAGGOT y McKELLAR, 1994). Este último mecanismo fue el propuesto por PRICHARD y col. (1985) para justificar la diferente biodisponibilidad de la ivermectina obtenida en oveja, tras su administración por vía intrarruminal e intraabomasal, aunque esto ha sido refutado por otros autores (ANDREW y HALLEY, 1996).

Aunque una carga parasitaria baja puede no interferir la absorción gastrointestinal, la existencia de parasitismo gastrointestinal normalmente afecta a dicho proceso y, en consecuencia, influye en la biodisponibilidad de los antihelmínticos por vía oral (BAGGOT y McKELLAR, 1994).

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 (BAGGOT y McKELLAR, 1994).

En caprino, la doramectina administrada por vía subcutánea se absorbe más lentamente que la moxidectina, alcanza menores concen-

traciones plasmáticas y se elimina más rápidamente. En leche alcanza concentraciones muy semejantes a las plasmáticas, siendo su persistencia en ella 3 veces inferior que la de la moxidectina (Díaz Carrasco, 1998).

### 3.3. Distribución

En vaca, cerdo, oveja y rata la ivermectina se concentra principalmente en hígado y grasa (CHIU y col., 1987). La Tabla 4 muestra la distribución de residuos totales (fármaco inalterado y metabolitos) en vacuno, a los 7, 14 y 28 días de la administración subcutánea (FISHER y MROZIK, 1992); los mayores niveles de residuos totales se localizan en hígado, bilis y grasa. La administración subcutánea origina residuos mayores y más persistentes que la administración intrarruminal (STEEL, 1993).

	7 días	14 días	28 días
hígado	782	55	11
músculo	23	2	0
grasa	270	83	29
bilis	273	54	1
cerebro	4	1	0
lugar de inyección	70	28	39
pulmón	66	12	1

Tabla 4.-Residuos totales en p.p.b. a los 7, 14 y 28 días de la administración subcutánea de ivermectina 0.2 mg/kg. en ganado vacuno.

En cabras lactantes, la ivermectina B<sub>1a</sub> tiene un perfil de distribución similar al obtenido en vacuno, con residuos mayores en hígado, grasa, riñón y músculo en este orden (MAYNARD y col., 1989).

Tras administración subcutánea de ivermectina en oveja y vaca, no se detecta el fármaco en fluido abomasal y ruminal, pero si en el mucus abomasal y el mucus del intestino del-

gado (BOGAN y McKELLAR, 1988). Este hecho es interesante ya que quizá por un mecanismo activo los endectocidas acceden a la luz del tracto digestivo, por lo que la administración subcutánea resulta útil en terapéutica.

En cerdo, la administración subcutánea origina una buena distribución en todos los tejidos y fluidos corporales 24 horas tras la inyección. La ivermectina se detecta en el contenido y el mucus de todo el tracto gastro-intestinal con concentraciones significativamente mayores en el tracto gastrointestinal inferior. La concentración es mayor en el mucus del estómago que en el contenido del mismo, de forma similar a lo descrito en oveja. En piel, orejas y cerumen se alcanzan altas concentraciones de ivermectina, debido a la elevada liposolubilidad del fármaco; también se concentra en pulmón (SCOTT y McKELLAR, 1992).

En conejos la administración subcutánea de ivermectina, produce concentraciones altas y sostenidas en tejidos y fluidos corporales, al menos durante 13 días. Las concentraciones mayores se obtienen en tejido adiposo, hígado, piel y riñón (McKELLAR y col., 1992).

Las vidas medias de eliminación (en días), para los residuos, fueron (McKELLAR y col., 1992; CHIU y col. 1987):

	oveja	vaca/buey	cerdo	conejo	rata
hígado	1,2	4,8	5,2	2,9	1,0
grasa	1,8	7,6	5,1	2,1	1,3

En salmón atlántico (*Salmo salar*) la ivermectina se acumula en tejido graso de forma similar a los mamíferos (HOY y col., 1990) y alcanza altas concentraciones en el SNC, indicando que la barrera hematoencefálica está poco desarrollada en el salmón (FISHER y MROZIK., 1992).

Las bajas concentraciones alcanzadas en

cerebro de mamíferos por la ivermectina, a pesar de su alta lipofilia, han intentado explicarse en función de su elevada tasa de unión a proteínas plasmáticas. Ello impediría la libre difusión a través de la barrera hematoencefálica. Sin embargo, en perros pastores escoceses, sensibles a la ivermectina, en los que se habían descrito mayores concentraciones en cerebro, no hubo diferencias en el porcentaje de unión a proteínas plasmáticas (ROHRER y EVANS, 1990; AUDUS y col., 1992). En el hombre se ha demostrado una tasa de unión a proteínas plasmáticas de un 93,2% (KLOTZ y col., 1990).

En vacuno, la moxidectina se concentra mayoritariamente en la grasa abdominal y en el panículo adiposo subcutáneo, y en menor proporción en hígado, riñones y músculo. Como la ivermectina, también ocasiona altas concentraciones de residuos en bilis, intestino grueso y lugar de la inyección, mientras que fueron muy bajas en cerebro (ZULALIAN y col., 1994). La concentración residual total encontrada en tejido graso 28 días tras el tratamiento en vacuno, fue 10 veces superior al descrito para la ivermectina, como se refleja en la Tabla 5.

En oveja (AFZAL y col., 1994) y en cordeiros (FERNÁNDEZ-SUAREZ y col., 1997), la administración oral de moxidectina, ocasiona mayores concentraciones de residuos en grasa, seguido de bilis e hígado y menores en hígado y músculo (Tabla 4).

Las vidas medias de eliminación de los residuos oscilan entre 9 días para músculo, 11 para hígado y hígado y 14 días para grasa (ZULALIAN y col., 1994), siendo muy superiores a las descritas para la ivermectina.

DELAY y col. (1997), no encontraron diferencias en la distribución, ni en la velocidad de eliminación en los tejidos comestibles, utilizando una formulación no acuosa de moxidectina y la formulación acuosa comercial.

días	HÍGADO			MÚSCULO			GRASA		
	7	14	28	7	14	28	7	14	28
VACA, vía s.c.	109	77	31	21	10	4	898	636	275
OVEJA, vía oral	50		17	12		<4	322		123

**Tabla 5.- Residuos totales de moxidectina (en ppb) en tejidos a los 7, 14 y 28 días de la administración de una dosis de 0,2 mg/kg.**

### 3.4. Metabolismo

Los endectocidas, en general, sufren procesos de biotransformación que ocasionan hidroximetil-derivados y O-desmetil-derivados, eliminándose más del 50% de la dosis en forma no biotransformada.

La ivermectina se biotransforma principalmente en tejido adiposo e hígado en distintas especies animales (buey, oveja, cerdo y rata), siendo el residuo mayoritario en hígado el fármaco inalterado (CHIU y col., 1986; 1987). Los principales metabolitos hepáticos en buey, oveja y rata fueron el 24-hidroximetil  $H_2B_{1a}$  (22,23 dihidroavermectina  $B_{1a}$ ) y el 24-hidroximetil  $H_2B_{1b}$ , y en el cerdo el 3''-O-desmetil  $H_2B_{1a}$  y 3''-O-desmetil  $H_2B_{1b}$ . ALVINERIE y col. (1994), señalan la formación de 3''-O-desmetil metabolitos en cabra, oveja, cerdo, caballo, perro y conejo.

MAYNARD y col. (1989), en cabras señalan que los residuos mayoritarios en los tejidos comestibles, leche y heces, son la molécula inalterada y el 24-hidroximetil derivado.

Mientras el metabolismo hepático produce compuestos ligeramente más polares que el fármaco de origen, en tejido graso se producen metabolitos menos polares. Ésta es una característica poco común en el metabolismo de fármacos. Los metabolitos encontrados en la grasa

de vaca, oveja o ratas pueden ser transformados químicamente o enzimáticamente en compuestos polares idénticos a los producidos en hígado. Ésto sugiere que los metabolitos polares producidos en el hígado, son esterificados y depositados en el tejido graso como entidades no polares (McKELLAR y BENCHAOUI, 1996).

En hígado de vaca estos metabolitos suponen un 23% a los 14 días de la administración, mientras el fármaco inalterado supone un 52% del total. En hígado de oveja los metabolitos representan el 20% a los 5 días de la administración y el 68% correspondió al fármaco inalterado (STEEL, 1993).

En rata, se ha estudiado el papel de distintas isoformas de citocromo P450, en el metabolismo hepático de ivermectina y abamectina (donde los principales metabolitos son los 24-hidroximetil, 26-hidroximetil y 3''-O-desmetil derivados). El citocromo P450 1A1 se asoció a la hidroxilación del grupo metilo en posición 26 de la abamectina y la ivermectina y el 24-metilo de la abamectina; siendo el citocromo P450 A3 el enzima con mayor papel en la 3''-O-desmetilación de ambos fármacos (ZENG y col., 1996).

Los perfiles metabólicos en vaca, oveja y rata son similares, siendo el compuesto inalterado el principal residuo en los tejidos.

Respecto a la moxidectina, ZULALIAN y col. (1994), señalan que en terneros, los residuos extraídos de los tejidos, grasa y heces, tras la administración subcutánea, corresponden mayoritariamente al fármaco inalterado. En hígado, a los 28 días de la administración, sólo dos metabolitos están presentes en cantidad superior al 5% de los residuos totales. En heces aparecen seis metabolitos que son derivados mono y dihidroxilados de moxidectina. El C-29/30 hidroximetil derivado es el metabolito mayoritario en heces y uno de los mayoritarios en hígado, mientras que el C-14 hidroximetil metabolito es mayoritario en hígado y minoritario en heces. Los derivados dihidroxilados son minoritarios y también se detectan derivados O-desmetilados (ZULALIAN y col., 1994).

En ganado ovino, al igual que en vacuno, el componente mayoritario de los residuos en heces y tejidos es la moxidectina inalterada. AFZAL y col. (1994), tras administración oral, identifican los metabolitos en heces, encontrando un metabolito **mayoritario monohidroxilado** y seis minoritarios (mono, dihidroxilados y O-desmetilados). El derivado más abundante es el C-29/30 hidroximetil derivado, siendo la hidroxilación la principal vía de biotransformación en oveja y vaca. Resultados similares en el perfil metabólico se han obtenido en rata (STOUT y col., 1994).

Cabe señalar por último que LANUSSE y col. (1997), en terneros, detectan tres **metabolitos** de moxidectina en plasma, que suponen un 13,8% del total, si bien no realizaron su identificación. Esta cantidad es superior a la detectada con ivermectina y doramectina por los mismos autores, lo que indica una mayor **biotransformación** de este **fármaco**.

Con respecto a la doramectina, LANUSSE y col. (1997), detectan metabolitos en plasma,

que no identifican, que suponen un 5,75% del total de fármaco, cantidad inferior a la detectada por los mismos autores para la moxidectina y la ivermectina. Lo que hace pensar que este fármaco apenas se biotransforma.

### 3.5. Excreción

La ivermectina se excreta **fundamentalmente** por vía biliar siendo la concentración en bilis y heces sustancialmente mayor que en plasma (BOGAN y McKELLAR, 1988, SCOTT y McKELLAR, 1992). En vaca y oveja al menos el 98% de la dosis de ivermectina se excreta en heces independientemente de la vía de administración (STEEL, 1993), y menos del 2% en la orina (McKELLAR y BENCHAOUI, 1996).

El principal producto excretado en heces es el fármaco inalterado, que supone un 50% en vacas tratadas por vía subcutánea y casi el 70% del residuo fecal en ovejas tratadas **intrarruminalmente** (STEEL, 1993). En caprino, un 89-99% de la dosis se excreta en heces y menos del 1% en orina (MAYNARD y col., 1989).

También en el salmón atlántico la vía biliar es la ruta fundamental de excreción de ivermectina; estableciéndose el ciclo **enterohepático** (HOY y col., 1990).

Debido a su alta lipofilia, la ivermectina es excretada también en leche (ALVINERIE y col., 1993b). TOUTAIN y col. (1988) recuperan en la leche el 5,46% de la dosis total administrada a vacas lecheras, durante un periodo de 17,8 días. BOGAN y McKELLAR (1988), tras la administración oral de ivermectina en oveja, señalan que en leche se obtiene una concentración similar a la plasmática, y calculan que los corderos amamantados recibieron aproximadamente un 4% de una dosis terapéutica a través de la leche.

Tras la administración subcutánea a cabra, la ivermectina se detecta en leche al menos 25 días, presentando una cinética de disposición paralela a la plasmática, con un ratio de concentración leche/plasma de 1,08 (ALVINERIE y col., 1993a), recuperando en leche un 0,31% de la dosis, dato bastante inferior al descrito en oveja (4%) (BOGAN y McKELLAR, 1988) y vaca (5,46%) (TOUTAIN y col., 1988). Sin embargo, SCOTT y col. (1990), administrando la ivermectina a cabras, por vía oral o percutánea, encuentran concentraciones de ivermectina menores en leche que en plasma, a diferencia de lo descrito en oveja por BOGAN y McKELLAR (1988) y en cabra por ALVINERIE y col. (1993a). Estas diferencias específicas parecen estar relacionadas con diferencias en el volumen de leche producido por las distintas especies y/o el contenido de grasa de las mismas y la vía de administración.

En la mujer lactante se ha estudiado el nivel de ivermectina en plasma y leche, tras una dosis oral de 0,15 mg/kg, encontrándose una  $C_{max}$  plasmática de 37,9 (g/L y una  $C_{max}$  en leche de 14,13 µg/L. Los niveles en leche sugieren según los autores del estudio, que no es necesario excluir a estas madres de los programas masivos de quimioterapia con ivermectina que se realizan en países con oncocercosis y filarías linfáticas endémicas (OGBUOKIRI y col., 1993).

La vía mayoritaria de excreción para la moxidectina es la fecal, que supone un 58% a los 28 días de la administración subcutánea en vaca, frente a un 3% de la dosis eliminada por vía renal en el mismo periodo (ZULALIAN y col., 1994). En oveja a los 28 días de la administración oral, la excreción fecal supone un 52% y la renal menos del 1% (AFZAL y col., 1994).

La moxidectina, al igual que la ivermecti-

na, es altamente liposoluble, por lo que se elimina a través de la leche, de forma que una ternera lactante recibe aproximadamente un 5% de la dosis a través de la leche (ALVINERIE y col., 1996b). En el camello, se alcanzan mayores concentraciones de moxidectina en leche que en plasma, con un AUC en leche 4,26 veces el plasmático (OUKESSOU y col., 1997). En la cabra, este producto se elimina en leche en una elevada proporción (alrededor del 22% de la dosis) tanto tras la administración oral como subcutánea (Díaz Carrasco, 1998).

En la cabra, la eliminación de la moxidectina administrada por vía subcutánea, presenta una duración similar a la administración oral (Díaz Carrasco, 1998).

Respecto a la doramectina, su eliminación a través de la leche resulta menor (un 2,9 % de la dosis) que la de la moxidectina alcanzándose concentraciones casi iguales a las plasmáticas; además su persistencia es también menor (Díaz Carrasco, 1998).

## BIBLIOGRAFÍA

- AFZAL, J., STOUT, S.J., DaCUNHA, A.R. y MILLER, P., 1994: Moxidectin: absorption, tissue distribution, excretion, and biotransformation of <sup>14</sup>C-labeled moxidectin in sheep. *J. Agr. Food Chem.*, 42: 1767-1773.
- ALVINERIE, M. y GALTIER, P., 1997: Comparative pharmacokinetic properties of moxidectin and ivermectin in different animal species. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 20 (Suppl.1): 74.
- ALVINERIE, M., ESCUDERO, E., SUTRA, J.F., ECKHOUTTE, C. y GALTIER, P., 1998: The pharmacokinetics of moxidectin after oral and subcutaneous administration to sheep. *Vet. Res.*, 29: 113-118.

- ALVINERIE, M., SUTRA, J.F. y GALTIER, P., 1993a: Ivermectin in goat plasma and milk after subcutaneous injection. *Ann. Rech. Vet.*, 24: 417-421.
- ALVINERIE, M., SUTRA, J.F., GALTIER, P. y TOUTAIN, P.L., 1993b: Cinétiques plasmatiques de l'ivermectine chez la vache. Faits nouveaux et hypothèses sur la présence de résidus dans le lait. *Rec. Méd. Vét.*, 169: 259-261.
- ALVINERIE, M., SUTRA, J.F., LANUSSE, C. y GALTIER, P., 1996: Plasma profile study of moxidectin in a cow and its suckling calf. *Vet. Res.*, 27: 545-549.
- ALVINERIE, M., TARDIEU, D., SUTRA, J.F., BOJENSEN, G. y GALTIER, P., 1994: Metabolic profile of ivermectin in goats: an *in vivo* and *in vitro* evaluation. In European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology. Proceedings of the 6th. International Congress. De. Lees, P. Edinburgh, 7-11 August, pp. 262. Blackwell Scientific Publications, Edinburgh. .
- ANDREW, N.W. y HALLEY, B.A., 1996: Stability of ivermectin in rumen fluids. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 19: 295-299.
- 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.
- ASQUITH, R.L., LANE, T.J., PLUE, R.E., SEWARD, R.L. y KIVIPELTO, J., 1987: The bioavailability of ivermectin in horses when administered in a liquid formulation by nasogastric intubation versus in an oral paste. *Equine Vet. Sci.*, 7: 28-30.
- AUDUS, K.L., KNAUB, S.R., GUILLOT, F.L. y SCHAE;R, J.M., 1992: The effect of protein binding on ivermectin uptake by bovine brain microvessel endothelial cells. *Vet. Res. Commun.*, 16: 365-377.
- BAGGOT, J.D. y McKELLAR, Q.A., 1994: The absorption, distribution and elimination of antihelmintic drugs: the role of pharmacokinetics. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 17:409-419.
- BOGAN, J.A. y McKELLAR, Q.A., 1988: The pharmacodynamics of ivermectin in sheep and cattle. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 11: 260-268.
- BUDAVARI, S., 1996: The Merck Index, 12<sup>th</sup> Ed. Merck & CO., Inc. Rahway.
- BURG, R.W., MILLER, B.M., BAKER, E.E., BIRNBAUM, J, CURRIE, S.A., HARTMAN, R., KONG, Y.L., MONAGHAN, R.L., OLSON, G., PUTTER, Y., TUNAC, J.B., WALLICK, H., STAPLEY, E.O., OIWA, R. y OMURA, S., 1979: Avermectins, new family of potent anthelmintic agents: producing organism and fermentation. *Antimicrob. Agents Ch.*, 15: 361-367.
- CAMPBELL, W.C., 1985: Ivermectin: an update. *Parasitol. Today* 10-16.
- CAMPBELL, W.C., FISHER, M.H., STAPLEY, E.O., ALBERS-SCHONBERG, G. y JACOB, T.A., 1983: Ivermectin: a potent new antiparasitic agent. *Science*, 221: 823-828.
- CARTER, G.T., NIETSCHE, J.A., HERTZ, M.R., WILLIAMS, D.R., SIEGEL, M.M., MORTON, G.O., JAMES, J.C. y BORDERS, D.B., 1988: LL-F28249 antibiotic complex: a new family of antiparasitic macrocyclic lactones. Isolation, characterization and structures of LL-F28249  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ . *J. Antibiot.*, 41: 519-529.
- CHIU, S.H.L., GREEN, M., BAYLIS, F., ELINE, D. y ROSEGAY, A., 1990:

- Absorption, tissue distribution, and excretion of tritium-labelled ivermectin in cattle, sheep, and rat. *J. Agr. Food Chem.*, 38: 2072-2078.
- CHIU, S.H.L., SESTOKAS, E., TAUB, R., BUHS, R.P., GREEN, M., SESTOKAS, R., VANDENHEUVEL, W.J.A., ARISON, B.H. y JACOB, T.A., 1986: Metabolic disposition of ivermectin in tissues of cattle, sheep, and rats. *Drug Metab. Dispos.*, 14: 590-600.
- CHIU, S.H.L., TAUB, R., SESTOKAS, E., LU, A.Y.H. y JACOB, T.A., 1987: Comparative in vivo and in vitro metabolism of ivermectin in steers, sheep, swine and rat. *Drug Metab. Rev.*, 18: 289-302.
- DAURIO, C.P., CHEUNG, E.N., JEFFCOAT, A.R. y SKELLY, B.J., 1992: Bioavailability of ivermectin administered orally to dogs. *Vet. Res. Commun.*, 16: 125-130.
- DELAY, R.L., PETERSON, D.A. y DE MONTIGNY, L.S., 1997: Preliminary comparative blood pharmacokinetics and tissue residue depletion profiles for moxidectin administered to cattle in a non-aqueous vs. an aqueous formulation. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 20 (Suppl. 1): 79.
- DÍAZ CARRASCO, M.S., 1998: Determinación de las características farmacocinéticas y evaluación de residuos en leche de endectocidas (Moxidectina y Doramectina) en la especie caprina. Tesis Doctoral. Universidad de Murcia.
- ECHEVERRÍA, J., MESTORINO, N., GIORGIERI, S., TURIC, E., ALT, M. y ERRECALDE, J., 1997: Pharmacokinetics of ivermectin after its intravenous and subcutaneous administration to cattle. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 20 (Suppl.1): 7778.
- ESCUADERO, E., CÁRCELES, c.M., GALTIER, P. y ALVINERIE, M., 1997: Influence of fasting on the pharmacokinetics of ivermectin in goats. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 20 (Suppl 1): 71-72.
- FERNÁNDEZ-SUÁREZ, A., ALVINERIE, M., SUTRA, J.F. y GALTIER, P., 1997: Residue levels of moxidectin in edible tissues of lambs treated with an oral formulation. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 20 (Suppl. 1): 314.
- FISHER, M.H. y MROZIK, H., 1992: The chemistry and pharmacology of avermectins. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 32: 537-553.
- FRIIS, C. y BJOERN, H., 1996: Pharmacokinetics of doramectin and ivermectin in swine. *Pfizer Symposium 6-7-96 Bologna Italy* pág. 25-28.
- GAYRARD, V., ALVINERIE, M. y TOUTAIN, P.L., 1997: Comparison of pharmacokinetic profiles of doramectin and ivermectin pour-on formulations in cattle. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 20 (Suppl. 1): 78-79.
- 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 range mites. *Am. J. Vet. Res.*, 47: 525-527.
- HOY, T., HORSBERG, T.E. y NAFSTAD, Y., 1990: The disposition of ivermectin in Atlantic Salmon (*Salmo salar*). *Pharmacol Toxicol.*, 67: 307-312.
- KLOTZ, U., OGBUOKIRI, J.E. y OKONKWO, P.O., 1990: Ivermectin binds avidly to plasma proteins. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*,



- 39:607-608.
- LANUSSE, C., LIFSCHITZ, A., VIRKEL, G., ALVAREZ, L., SANCHEZ, S., SUTRA, J.F., GALTIER, P. y ALVINERIE, M., 1997: Comparative plasma disposition kinetics of ivermectin, moxidectin and doramectin in cattle. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 20: 91-99.
- LANUSSE, C.E. y PRICHARD, R.K., 1993: Relationship between pharmacological properties and clinical efficacy of ruminant anthelmintics. *Vet. Parasitol.*, 49: 123-158.
- LIFSCHITZ, A., PIS, A., VIRKEL, G., ALVAREZ, L., SANCHEZ, S., SALLOVITZ, J., KUJANEK, R. y LANUSSE, C., 1997: Bioequivalence of ivermectin formulations in cattle. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 20 (Suppl. 1): 74-75.
- LO, P.A., FINK, D.W., WILLIAMS, J.B. y BLODINGER, J., 1985: Pharmacokinetic studies of ivermectin: effects of formulation. *Vet. Res. Commun.*, 9: 251-268
- 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. 31a Ed. The Pharmaceutical Press. Londres. 115-116.
- MAYNARD, M.S., WISLOCKI, P.G. y KU, C.C., 1989: Fate of Avermectin B1, in lactating goats. *J. Agr. Food Chem.*, 37: 1491-1497.
- McKELLAR, Q.A., 1997: Developments in pharmacokinetics and pharmacodynamics of anthelmintic drugs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 20 (Suppl.1): 10-12.
- McKELLAR, Q.A. y BENCHAOUI, H.A., 1996: Avermectins and milbemycins. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 19: 331-351.
- McKELLAR, Q.A., MIDGLEY, D.M., GALLBRAITH, E.A., SCOTT, E.W. y BRADLEY, A., 1992: Clinical and pharmacological properties of ivermectin in rabbits and guinea pigs. *Vet. Rec.*, 130: 71-73.
- MILLE, J.A., OEHLER, D.D. y SCHOLL, P.J., 1994: Moxidectin: pharmacokinetics and activity against horn flies (Diptera: Muscidae) and trichostrongyle nematode egg production. *Vet. Parasitol.*, 53: 133-143.
- NOWAKOWSKI, M.A., LYNCH, M.J., SMITH, D.G., LOGAN, N.B., MOUZIN, D.E., LUKASZEWICZ, J., RYAN, N.I., HUNTEE, R.P. y JONES, R.M., 1995: Pharmacokinetics and bioequivalence of parenterally administered doramectin in cattle. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 18: 290-298.
- OGBUOKIRI, J.E., OZUMBA, B.C. y OKONKWO, P.O., 1993: Ivermectin levels in human breastmilk. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 45: 389-390.
- OUKESSOU, M., BADRI, M., SUTRA, J.F., GALTIER, P. y ALVINERIE, M., 1996: Pharmacokinetics of ivermectin in the camel (*Camelus dromedarius*). *Vet. Rec.*, 139:424-425.
- OUKESSOU, M., SUTRA, J.F., GALTIER, P. y ALVINERIE, M., 1997: Plasma and milk pharmacokinetics of moxidectin in the camel (*Camelus dromedarius*). *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 20 (Suppl.1): 81.
- PÉREZ, R., CABEZAS, Y., GARCÍA, M., RUBILAR, L., SUTRA, J.F., GALTIER, P. y ALVINERIE, M., 1997: Compared pharmacokinetics profiles of moxidectin and

- ivermectin aer oral administration in horses. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 20 (Suppl):68-69.
- PRICHARD, R.K., STEEL, J.W., LACEY, E. y HENNESSY, D.R., 1985: Pharmacokinetics of ivermectin in sheep following intravenous, intra-abomasal or intraruminal administration. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 8: 88- 94.
- ROHRER, S.P. y EVANS, D.V., 1990: Binding characteristics of ivermectin in plasma from collie dogs. *Vet. Res. Commun.*, 14: 157-165.
- SCOTT, E.W., KINABO, L.D. y McKELLAR, Q.A., 1990: Pharmacokinetics of ivermectin aer oral or percutaneous administration to adult milking goats. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 13: 432-435.
- SCOTT, E.W. y McKELLAR, Q.A., 1992: The distribution and some pharmacokinetic parameters of ivermectin in pigs. *Vet. Res. Commun.*, 16: 139-146.
- SHOOP, W.L., MICHAEL, B.F., HAINES, H.W., MURPHY, T.P., FAIDLEY, T.D., HAJDU, R. y THOMPSON, D.R., 1997: Moxidectin and ivermectin in lambs: plasma depletion and efficacy against helminths. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 20 (Suppl.1): 12-14.
- 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.
- STEEL, J.W., 1993: Pharmacokinetics and metabolism of avermectins in livestock. *Vet. Parasitol.*, 48: 45-57.
- STOUT, S.J., DaCUNHA, A.R., WU, S.S., ZULALIAN, J. y AFZAL, J., 1994: Moxidectin: characterization of cattle, sheep, and rat in vitro and in vivo metabolites by liquid chromatography/ tandem mass spectrometry. *J. Agr Food Chem.*, 42: 388-392.
- TAKIGUCHI, Y., MISHI, H., OKUDA, M. y TERAQ, M., 1980: Milbemycins, a new family of macrolide antibiotics: fermentation, isolation and physico-chemical properties. *J. Antibiot.*, 33: 1120-1127.
- TOUTAIN, P.L., ALVINERIE, M. y GALTIER, P., 1988: Plasma and milk kinetics of therapeutic doses of ivermectin for dairy cows. In *Veterinary Pharmacology, Toxicology and Therapy in Food-producing Animals*. p 334. European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology, 4th Congress, Budapest, Hungary, 28 August- 2 September. Ed. Simon, F. Budapest University Press.
- TOUTAIN, P.L., UPSON, D.W., TERHUNE, T.N. y McKENZIE, M.E., 1997: Comparative pharmacokinetics of doramectin and ivermectin in cattle. *Vet. Parasitol.*, 72: 3-8.
- WICKS, S.R., KAYE, B., WEATHERLEY, A.J., LEWIS, D., DAVISON, E., GIBSON, S.P. y SMITH, D.G., 1993: Effect of formulation on the pharmacokinetics and efficacy of doramectin. *Ver. Parasitol.*, 49: 17-26.
- WILKINSON, P.K., POPE, D.G. y BAYLIS F.P., 1985: Pharmacokinetics of ivermectin administered intravenously to cattle. *J. Pharm. Sci.*, 74: 1105- 1107.
- 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.
- ZENG, Z., ANDREW, N.W., WODA, J.M., HALLEY, B.A., CROUCH, L.S. y WANG, R.W., 1996: Role of cytochrome P450 isoforms in the metabolism of abamectin and ivermectin in rats. *J. Agr. Food Chem.*, 44:

**3374-3378.**  
**ZULALIAN, J., STOUT, S.J., DaCUNHA,**  
**A.R., GARCES, T. y MILLER, P., 1994:**

**Absorption, tissue distribution, metabolism, and excretion of moxidectin in cattle.**  
*J. Agr. Food Chem.*, **42**: 381-387.