

EMPLEO DE IVERMECTINA COMO PARASITICIDA EN OVINO: POSIBLES EFECTOS TÓXICOS Y REPERCUSIONES AMBIENTALES

Use of ivermectin as an antiparasitic in ovines: possible toxic effects and environmental impact.

García Salazar B.*, Hernández Moreno D., Soler Rodríguez F., Pérez-López M.

Unidad de Toxicología. Facultad de Veterinaria (UEX). Avda de la Universidad s/n. 10071 Cáceres.
Tfno: 927 257106

***Autor para correspondencia.** García Salazar B, E-mail: begovet77@hotmail.com

RESUMEN

El profesional veterinario debe conocer no sólo los efectos terapéuticos derivados del empleo de ciertos agentes farmacológicos, sino también los posibles riesgos medioambientales que su actividad puede ocasionar. A través del presente trabajo se repasan las enormes posibilidades terapéuticas de la ivermectina como antiparasitario en el ganado ovino, pero también se hace hincapié en sus efectos ambientales, intentando concienciar al veterinario acerca de su importante papel como profesional implicado en la protección del medio ambiente.

Palabras clave: Ivermectina, parásito, ovino, medio ambiente.

ABSTRACT

The veterinarian must be aware not only of the therapeutical effects of some pharmacological agents, but also the possible environmental risk derived from their use. The present paper wishes to summarise the wide therapeutical spectrum of ivermectin as an antiparasitic agent in ovines, as well as to focus on its potential environmental side effects.

Keywords: Ivermectin, parasite, ovine, environment.

INTRODUCCIÓN

El uso de fármacos antiparasitarios en la práctica veterinaria se inició hace varias décadas y se ha expandido muy especialmente a partir de los pasados años 40, después de la incorporación de los insecticidas orgánicos, representados de forma destacada por los organoclorados, tal como indica la **Tabla 1**. Estos insecticidas orgánicos han ido de esta forma reemplazando a los compuestos inorgánicos, que hasta ese momento eran ampliamente utilizados en las distintas prácticas antiparasitarias. A partir de ese momento, se convertirían en unos agentes terapéuticos de primera magnitud, habitualmente asignados a una aplicación agrícola, siempre que su efectividad y perfil toxicológico así lo permitieran, para uso veterinario y control de vectores (Errecalde *et al.* 2003).

La razón del empleo de todos estos agentes se debe a que los parásitos limitan enormemen-

te la salud de los animales y la rentabilidad final de las explotaciones. Y, en concreto, de entre las parasitosis que afectan al ganado ovino adulto las nematodosis gastrointestinales, junto con las pulmonares, son las más persistentes, insidiosas y costosas para el empresario ganadero (Habela *et al.* 2002). Las nematodosis son enfermedades parasitarias enzoóticas de elevada morbilidad y baja mortalidad que además tienen un fuerte componente zootécnico, pues originan severas pérdidas en la producción (carne, leche y lana), descensos en los índices de conversión, retrasos en el crecimiento y disminución de la capacidad reproductiva (Habela *et al.* 2002).

En la actualidad, los ganaderos son bastante conscientes de estas graves pérdidas económicas de difícil cuantificación, por lo que suelen incluir dentro de los programas sanitarios del ganado la profilaxis antiparasitaria, siempre amparados por la actuación profesional del veterinario.

Tabla 1. **Desarrollo cronológico de los insecticidas**

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

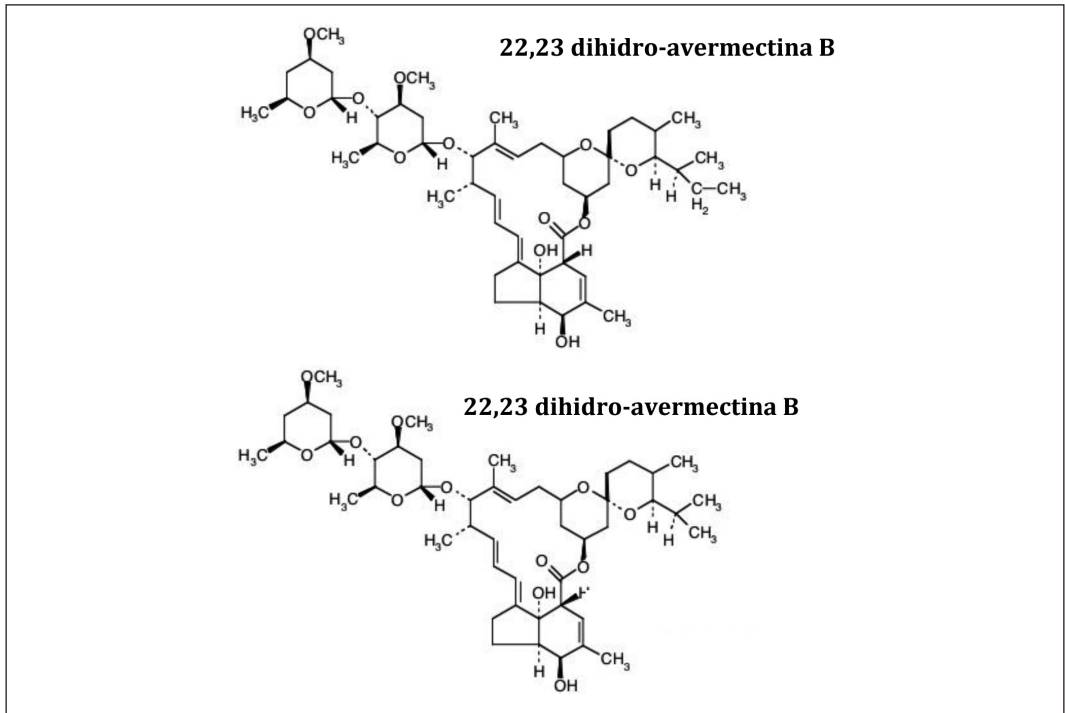


Figura 1. Estructura química de la ivermectina B_{1a} y B_{1b}, adaptado de Gupta (2007).

En este sentido, la industria farmacéutica, desde los años sesenta del pasado siglo XX, ha ido desarrollando agentes antihelmínticos capaces de controlar estas parasitosis; prueba de ello son los actuales endectocidas que por su capacidad para eliminar endoparásitos (nematodos) y ectoparásitos (artrópodos) dieron lugar a este nuevo concepto de antiparasitario (Bengone-Ndong y Alvinerie 2004). Los endectocidas incluyen farmacológicamente dos familias bien diferenciadas de agentes antihelmínticos: las **Avermectinas** (cuya etimología proviene del acrónimo *a* –anti–, de *verm* –verme– y de *ect* –ectoparásito–) y las **Milbemicinas** (Bengone-Ndong y Alvinerie, 2004, Shoop *et al.* 1995). A la familia de las Avermectinas, fármacos con acción sobre el sistema nervioso del parásito, pertenecen la ivermectina, la abamectina y la doramectina (Baggot y McKeller

1994), mientras que a las Milbemicinas pertenece la moxidectina (Coles *et al.* 1994).

Desde que se inició su comercialización en 1981, la ivermectina (IVM) ha sido ampliamente utilizada en explotaciones de rumiantes, suídos y équidos, así como en animales de compañía, debido a su amplio espectro de acción como nematocida, acaricida e insecticida (Shoop *et al.* 1995). La IVM es una lactona macrocíclica semisintética generada en la fermentación del hongo actinomiceto *Streptomyces avermitilis*. Se trata de una mezcla de homólogos de la 22,23 dihidro-ivermectina B_{1a} (>80%) y B_{1b} (<20%), cuyas estructuras químicas se muestran en la **Figura 1**.

Sin embargo, tras la euforia inicial derivada de su llegada al mercado, comenzaron a detectarse ciertas consecuencias indeseables que restringieron ligeramente el uso de la IVM a

animales no gestantes, no lactantes y no productores de carne y leche para consumo humano, y así mismo se detectaron problemáticos efectos secundarios sobre el ecosistema (Lumaret y Martínez 2005).

MECANISMO DE ACCIÓN

Aunque en un principio se consideró que la IVM actuaba mediante la alteración de la neurotransmisión mediada por el GABA (ácido aminogammabutírico), en la actualidad se ha confirmado que se une con una gran afinidad a los canales de cloro controlados por el glutamato (Arena *et al.* 1991, Bowman 2004, Martin 1993, Shoop *et al.* 1995). En concreto, la IVM actúa sobre la transmisión nerviosa del parásito: se fija sobre un receptor glutamato de los canales de cloro de la membrana de las células nerviosas, cerca del receptor GABA y de un receptor de benzodiazepinas. Minimiza, por tanto, la acción del GABA (mediador inhibidor), lo que supone un aumento en la liberación de este, dando lugar a un potencial de acción.

Su fijación provoca, en definitiva, un flujo de iones cloro al interior de las células nerviosas del parásito, originando su hiperpolarización y una falta de respuesta a los estímulos clásicos, conllevando en última instancia la muerte del parásito (Bowman 2004, Martin 1993).

ESPECTRO DE ACTIVIDAD

Las lactonas macrocíclicas (grupo químico al que pertenece la IVM) presentan una gran eficacia sobre un elevado número de parásitos de los animales de interés veterinario, tanto internos como externos (**Tabla 2**):

- ***Acción sobre los nematodos digestivos y respiratorios***

Los endectocidas son activos frente a la mayoría de los nematodos de localización digestiva y respiratoria, y también frente a los presentes en otras localizaciones, como el torrente sanguíneo y el tejido subcutáneo. Tienen actividad adulticida, larvicida y, en algunos casos, son activos frente a larvas en hipobiosis

Tabla 2. Espectro de actividad de la IVM, adaptado de Bengone-Ndong y Alvinerie (2004)

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

(particularmente las del género *Teladorsagia*). Por el contrario, la IVM no es nada eficaz frente a platelmintos —trematodos y cestodos—.

• ***Acción sobre los parásitos externos***

Los macrólidos endectocidas son utilizados en el tratamiento de ectoparásitos en el caso concreto de los ovinos rumiantes. Las fórmulas inyectables son activas frente a insectos anopluros (*Haematopinus* spp.), malófagos y ácaros de la sarna de los géneros *Sarcoptes* y *Psoroptes*. Los *pour-on* (vía tópica) presentan una distribución sistémica a la vez que superficial, lo que ofrece un amplio espectro de actividad frente a piojos masticadores (*Bovicola* spp.) y ácaros de la sarna del género *Chorioptes*. Las fórmulas orales son insuficientemente activas frente a parásitos externos, por lo que no se emplean en el tratamiento de las ectoparasitosis (Bengone-Ndong y Alvinerie 2004).

INFLUENCIA DE LA VÍA DE ADMINISTRACIÓN

La vía de administración constituye uno de los factores más importantes a tener en cuenta para optimizar la eficacia de uso de los endectocidas. Las principales vías de administración de la IVM en ovino son:

• ***Vía oral***

Cuando la presentación del producto es en suspensión, se requiere un mezclado cuidadoso y la agitación del envase cada cierto lapso de tiempo para evitar que algunos animales sean subdosificados y otros sobredosificados. Específicamente, la suspensión oral de IVM se aplica a razón de 0.2 mg/kg de peso vivo.

• ***Vía parenteral***

Es una vía de administración sencilla y práctica, además de ser de gran utilidad en el tratamiento de un elevado número de animales. Tiene dos inconvenientes básicos: la posibilidad de adulteración del producto y el riesgo de trans-

misión de enfermedades y de ocasionar la formación de abscesos en los animales tratados, si no se toman las precauciones higiénicas mínimas.

La forma inyectable subcutánea de IVM 1% se aplica a razón de 1 ml/50 kg de peso vivo.

• ***Vía percutánea (Pour-on)***

Es un sistema de aplicación en el cual el antihelmíntico líquido concentrado es vertido sobre la zona dorsolumbar de los animales. El diluyente empleado permite el paso transcutáneo del principio activo y su difusión sistémica (Olmeda y Valcárcel-Sancho 1997). El inconveniente que presenta esta vía de administración es la dificultad para controlar la dosis absorbida, con el riesgo que ello conlleva de generar concentraciones subterapéuticas en los animales tratados (Bengone-Ndong y Alvinerie 2004). La industria farmacéutica incorporó este novedoso método de aplicación tendente a simplificar tratamientos e impedir la reinfección parasitaria, aunque el abuso de esta alternativa ha facilitado la expresión de resistencia (Errecalde *et al.* 2003).

La dosis utilizada para IVM 1% es de 1 ml/10 kg peso vivo.

TIEMPO DE ESPERA Y LÍMITE MÁXIMO DE RESIDUOS

El tiempo de espera es el periodo necesario que ha de transcurrir entre la última administración del medicamento veterinario a un animal (en las condiciones normales de empleo) y la obtención de productos alimenticios de dicho animal, a fin de proteger la salud pública, garantizando que dichos productos alimenticios no contengan residuos en cantidades que superen los límites máximos de residuos (Directiva 2004/28/CE).

Los tiempos de espera requeridos según las distintas vías de administración de la IVM son los mostrados en la **Tabla 3**.

El límite máximo de residuos (LMR) es el contenido máximo de residuos, resultante de la

Tabla 3. **Tiempos de espera para la IVM (días)**

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

utilización de un medicamento veterinario, que la Comunidad Europea puede aceptar como legalmente autorizado en un producto alimenticio (Reglamento 2377/90).

En cuanto a los LMR permitidos según el Reglamento n° 869/2005, la **Tabla 4** muestra los distintos límites según la especie animal y los principales tejidos diana. Estos tejidos diana se refieren a aquellos órganos o tejidos en los que la IVM se bioacumula de forma más patente.

Por otra parte, la legislación recomienda no administrar IVM a ganado lechero en producción por los motivos que se expondrán en el apartado de toxicocinética en leche.

TOXICOCINÉTICA

La IVM es una sustancia muy lipófila, por lo que se distribuye ampliamente por todos los tejidos del hospedador, teniendo especial interés el acúmulo en tejido adiposo (Chiu *et al.* 1990, EMEA 2005). Su metabolismo es débil y la casi totalidad de la dosis circulante es eliminada mediante las heces como principio activo.

La IVM no atraviesa la barrera hematoencefálica en humanos, ni tampoco en la mayoría de las otras especies de mamíferos. En diversos estudios llevados a cabo en animales (bovinos, ovinos, porcinos y ratas), las más altas concentraciones se encontraron en hígado y grasa, mientras que muy poca cantidad de la IVM se halló en músculo o riñones (Chiu *et al.* 1990, EMEA 2005, Núñez *et al.* 2007). Por otra parte, la unión a proteínas plasmáticas es alta (aproximadamente 93%). La distribución a los tejidos de los rumiantes sigue el siguiente orden decreciente: hígado, grasa y músculo (Chiu *et al.* 1990).

En el caso concreto de las hembras preñadas, conviene tener en consideración que el último tercio de gestación en el ovino es un periodo

Tabla 4. **Límites máximos de residuos permitidos de IVM según la legislación vigente, adaptado del Reglamento (CE) n° 869/2005**

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

¹ No debe utilizarse en animales que producen leche para consumo humano.



Figura 2. Un tratamiento responsable con ivermectina llevado a cabo por un veterinario debe velar por la salud del animal... y también por la del medio ambiente.

muy dinámico en términos de desarrollo fetal y está muy asociado a profundos cambios fisiológicos que pueden alterar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de medicamentos (Kumar *et al.* 2000), lo que desaconseja el empleo de la IVM en este estado.

La IVM sólo es parcialmente metabolizada, de forma que la fracción no metabolizada y diversos productos de degradación se excretan en un 98% por heces y 2% en orina. Los principales compuestos excretados lo hacen como sustancia no metabolizada y como metabolitos activos (Kozuh *et al.* 2005, McKellar y Benchaoui 1996). Por lo que respecta a la leche, según un estudio realizado por Cerkenik *et al.* (2002), niveles inferiores a 1 $\mu\text{g/l}$ fueron detectados tanto en leche como en plasma de oveja 35 días después de la administración subcutánea de IVM. Cabe remarcar que durante los cinco primeros días post-administración de IVM a las madres, en el plasma de los corderos también

se registraron niveles detectables de este agente farmacológico.

Atendiendo al empleo de la leche de rumiante en la alimentación humana y a la repercusión que un tratamiento con IVM pudiera tener en esta producción, Cerkenik *et al.* (2001) observaron que las concentraciones de IVM en leche de oveja apenas variaban bajo condiciones de pasteurización (74°C, 40 segundos), pasteurización alta (80°C, 1 minuto) o ebullición (100°C, 10 segundos). Los residuos de IVM continúan siendo estables incluso tras un año de congelación a -20°C, y después de dos años de congelación disminuyen tan sólo en un 25% su concentración.

EFFECTOS TÓXICOS DE LA IVERMECTINA EN EL GANADO OVINO

Un uso responsable de este antiparasitario, siguiendo las especificaciones del fabricante, no

debería provocar efectos adversos en los animales tratados. De presentarse problemas por sobredosificación, los signos clínicos consisten en ataxia con hipermetría e hiperestesia, temblores, hipersalivación, midriasis y, en casos graves, parálisis ascendente con coma y muerte (Pouliquen 2004).

No existe tratamiento específico frente a este problema, por lo que tras una intoxicación por vía oral es conveniente una terapia sintomática, neutralizante (carbón activo en exposiciones recientes) y evacuante (purgantes salinos, furosemida para favorecer la eliminación renal) (Gupta 2007, Pouliquen 2004); en exposiciones cutáneas, el tratamiento eliminador se centra en el lavado cutáneo con agua jabonosa (Pouliquen 2004).

DIAGNÓSTICO DE LA INTOXICACIÓN POR IVERMECTINA

El diagnóstico de la intoxicación por IVM se basa en la historia de exposición a un producto que contenga IVM, los signos clínicos y los residuos analizados en distintos órganos o tejidos corporales. Este compuesto se detecta mediante HPLC-UV (cromatografía líquida acoplada a un detector de fluorescencia). El contenido gastrointestinal, hígado, grasa y heces son comúnmente las muestras escogidas para analizar la presencia de residuos de IVM (Gupta 2007).

IMPACTO AMBIENTAL DERIVADO DEL EMPLEO NO RACIONALIZADO DE LA IVERMECTINA

Como indica la FAO (1987), todos estos compuestos deben ser considerados como productos potencialmente tóxicos para el hombre, los animales y el medio ambiente (Olmeda y Valcárcel-Sancho 1997), por lo que es necesario mantener un cuidado especial en su aplicación y en la eliminación de sus residuos, de acuerdo siempre a la legislación vigente, tanto nacional como supranacional.

El efecto ambiental de los endectocidas es de especial relevancia, ya que afecta a la fisiología, reproducción y población de los organismos vivos, fundamentalmente organismos del suelo (insectos coleópteros y dípteros, mesofauna edáfica y lombrices) y acuáticos (peces, algas) (Lumaret y Errouissi 2002).

Los insectos coprófagos, en particular, favorecen de forma indirecta la actividad de las bacterias que mineralizan la materia orgánica. Los residuos ambientales descontrolados de ciertos medicamentos como la IVM, que se encuentran en las heces de los animales de abasto, pueden ser altamente tóxicos para los insectos coprófagos y perturbar el normal funcionamiento de los pastizales, con las enormes repercusiones que eso puede conllevar (Lumaret y Errouissi 2002). En los ecosistemas de pastizal, la producción forrajera depende en gran medida del reciclaje de materia orgánica producida y de la cantidad de elementos minerales disponibles (Lumaret y Errouissi 2002). En esa situación, las heces representan una cantidad de materia considerable de aporte, ya que un ovino adulto produce alrededor de 350 g de heces en peso seco diariamente (humedad relativa del 70%). El futuro ambiental de estos excrementos (y en definitiva, el del ecosistema que los recibe) está ligado a la naturaleza de los organismos encargados del reciclaje y descomposición. Toda esta problemática está patente en la IVM, pues a nivel sistémico actúa a muy bajas concentraciones y su elevada persistencia en el organismo permite la protección del animal durante varias semanas. Aquí radica el principal problema para la fauna no diana, ya que una parte del producto que haya sido administrado al ganado lanar se verá eliminado progresivamente con las heces de los animales tratados, llegando al ecosistema, y afectando gravemente a la fauna. De hecho, se ha visto que la IVM muestra efectos sobre la reproducción, funciones biológicas y de supervivencia de organismos terrestres y acuáticos no diana (Kozuh *et al.* 2005, Moore *et al.* 1993).

ACTUACIÓN RESPONSABLE DEL VETERINARIO

“Todo medicamento veterinario no sólo debe ser seguro con respecto al animal tratado, sino también para los consumidores, los usuarios y el medio ambiente”

El aspecto preventivo de la nueva norma sobre medicamentos veterinarios (Ley 29/2006) aplicable en España, pretende evitar que determinados medicamentos veterinarios se utilicen de forma fraudulenta en animales destinados para consumo humano, o incluso que algunas de las sustancias que los componen puedan contaminar, por sus efectos, suelos o aguas, al eliminarse por cauces no controlados. Esta Ley trata de conjugar, desde la perspectiva de la seguridad y de la protección de la salud pública, intereses que parecen contrapuestos (veterinarios, ganaderos, industria farmacéutica, consumidores), adoptando un difícil equilibrio entre competitividad, investigación, sistema sanitario y desarrollo de nuevos medicamentos.

Uno de los aspectos más novedosos, como medida antifraude, incide en la necesidad de que los medicamentos veterinarios, entre ellos los preparados a base de IVM, sean exclusivamente prescritos por veterinarios, únicos profesionales habilitados para ello, y que se vendan en la cantidad justa para el tratamiento prescrito a fin de imposibilitar que se utilicen las cantidades excedentes para otros fines ilícitos o no permitidos.

En definitiva, el veterinario debe valorar en cada caso concreto, de acuerdo con las características y posibilidades de la explotación, el tratamiento más adecuado para los animales y el medio ambiente (Olmeda y Valcárcel-Sancho 1997).

En la elección del producto y/o método de administración debe tenerse en cuenta su período de supresión, el estado de las hembras (como ya se ha indicado, la IVM no es aconsejables durante la preñez o la lactancia), el número de animales que haya en la explotación, las condi-

ciones de la misma y el coste económico (Olmeda y Valcárcel-Sancho 1997).

BIBLIOGRAFÍA

- ARENA J.P., LIU K.K., PARESS P.S., CULLY D.F. 1991. Avermectin-sensitive chloride channels induced by *Caenorhabditis elegans* RNA in *Xenopus* oocytes. *Mol. Pharmacol.* 40 (3): 368-374.
- BAGGOT J.D., MCKELLER Q.A. 1994. The absorption distribution and elimination of antihelmintic drugs: the role of pharmacokinetic. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 17: 409-419.
- BENGONE-NDONG T., ALVINERIE M. 2004. Macrolides antiparasitaires: propriétés pharmacologiques générales et recommandations d'usage dans le contexte vétérinaire africain. *Rev. Elev. Med. Vet. Pays Trop.* 57(1-2): 49-58.
- BOWMAN D.D. 2004. Parasitología para veterinarios de Georgis. Ed. Elsevier, España.
- CERKVENIK V., DOGANOC D.Z., SKUBIC V., BEEK W.M.J., KEUKENS H.J. 2001. Thermal and long-term freezing stability of ivermectin residues in sheep milk. *Eur. J. Food Res. Technol.* 213: 72-76.
- CERKVENIK V., GRABNAR I., SKUBIC V., DOGANOC D.Z., BEEK W.M.J., KEUKENS H.J. 2002. Ivermectin pharmacokinetics in lacting sheep. *Vet. Parasitol.* 104: 175-185.
- CHIU S.H., LU A., GREEN M., BAYLIS F., ELINE D., ROSEGAY A., MERIWETHER H., JACOB T. 1990. Absorption, tissue distribution and excretion of Tritium labeled Ivermectin in cattle, sheep, and rat. *J. Agric. Food Chem.* 38: 2072-2078.
- COLES G.C., GIORDANO-FENTON D.J., TRITSCHLER J.P. 1994. Efficacy of moxidectin against nematodes in naturally infected sheep. *Vet. Rec.* 135 (2): 38-39.
- DIRECTIVA 2004/28/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, que modifica la Directiva 2001/82/CE por

- la que se establece un código comunitario sobre medicamentos veterinarios (DOUE L 136/60, de 30 de abril de 2004).
- EMEA (European Medicines Agency). 2005. Committee for medical products for veterinary use. Ivermectin. Modification of Maximum Residue Limits. MRL/915/04-FINAL.
- ERRECALDE C.A., PRIETO F.P., LÜDERS C.F., GARCÍA H. 2003. Naturaleza y control de la quimiorresistencia en ectoparásitos. *Rev. Colomb. Cien. Pec.* 16: 3.
- GUPTA R.C. 2007. *Veterinary Toxicology. Basic and clinical principles.* Ed. Academic Press, USA.
- HABELA M., SEVILLA R.G., CORCHERO E., FRUTO J.M., PEÑA J. 2002. Nematodosis gastrointestinales en ovino. *Mundo Ganadero.* 13 (145): 50-55.
- KOZUH N., KOLAR L., CERKVENIK V., KUZNER J., MARC I., POGACNIK M. 2005. Degradation of abamectin and doramectin on sheep grazed pasture. *Ecotoxicol.* 14: 627-635.
- KUMAR S., TONN G., RIGGS W., RURAK D.W. 2000. Diphenhydramine disposition in the sheep maternal-placental-fetal unit: gestational age, plasma drug protein binding and umbilical blood flow effects on clearance. *Drug Metab. Dispos.* 28: 279-285.
- LEY 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos Sanitarios (BOE 178, de 27 de julio de 2006).
- LUMARET J.P., ERROUSSI F. 2002. Use of anthelmintics in herbivores and evaluation of risks for the non target fauna of pastures. *Vet. Res.* 33: 547-562.
- LUMARET J.P., MARTÍNEZ I. 2005. El impacto de los productos veterinarios sobre insectos coprófagos: consecuencias sobre la degradación del estiércol en pastizales. *Acta Zool. Mex.* 21(3): 137-148.
- MARTIN R.J. 1993. Neuromuscular transmission in nematode parasites and antinematodal drug action. *Pharmacol. Ther.* 58 (1): 13-50.
- MCKELLAR Q.A., BENCHAOUI H.A. 1996. Avermectins and milbemycins. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 19: 331-51.
- MOORE J.C., DERUITTER P.C., HUNT H.W. 1993. Soil invertebrate/micro-invertebrate interactions: disproportionate effects of species on food web structure and function. *Vet. Parasitol.* 48: 247-60.
- NÚÑEZ M.J., PALMA C., ARANEDA M., CABEZAS I., PÉREZ R. 2007. Validación de un método analítico y determinación de residuos de ivermectina en tejidos de ovino. *Rev. Cient. FCV-LUZ* 17(6): 557-565.
- OLMEDA S.A., VALCÁRCEL-SANCHO F. 1997. Terapéutica y control de las sarnas de pequeños rumiantes. *Ovis* 51: 59-70.
- POULIQUEN H. 2004. *Toxicologie clinique des ruminants.* Éditions du Point Vétérinaire, Francia.
- REGLAMENTO (CE) N° 869/2005 de la comisión de 8 de junio de 2005 por el que se modifican, en lo referente a la Ivermectina y al Carprofen, los anexos I y II del Reglamento (CEE) n° 2377/90 del Consejo por el que se establece un procedimiento comunitario de fijación de los límites máximos de residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos de origen animal. (DOUE L 145/19, de 9 de junio de 2005).
- REGLAMENTO (CEE) N° 2377/90 del Consejo, de 26 de junio de 1990, por el que se establece un procedimiento comunitario de fijación de los límites máximos de residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos de origen animal (DO L 224, de 18 de agosto de 1990).
- SHOOP W.L., MROZIK H., FISHER M.H. 1995. Structure and activity of avermectins and milbemycins in animal health. *Vet. Parasitol.* 59: 139-156.