

01674
:0



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

FARMACOCINETICA DE TRES PREPARADOS DE
IVERMECTINA DE PROLONGADA ESTANCIA
EN GANADO BOVINO

T E S I S
PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS DE LA
PRODUCCION Y SALUD ANIMAL
PRESENTADO POR:
MVZ. IVAN JUAREZ RODRIGUEZ

299280

TUTOR PRINCIPAL DR. HECTOR SUMANO LOPEZ



CIUDAD UNIVERSITARIA. MEXICO, D.F.

2001



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIAS

Con infinita gratitud y cariño a mis padres:
Ana María Rodríguez Solano y Armando Juárez Sanjurjo
Por su confianza y ejemplo durante toda mi vida.
Los quiero mucho.

A mi esposa Dinorah Vargas Estrada
Por todo tu amor, comprensión y ayuda brindada
Te adoro mí amor

A mis hermanos:
Armando, Alejandra y Ana María y mi cuñado Juan Antonio
Gracias por su apoyo.

A mi sobrino Alejandro García Juárez
Por seguir siendo la luz en la oscuridad.

A mí Tía Laura
Por tu cariño.

En memoria de Mamá Chema.

A la Familia Vargas Estrada
Por hacerme sentir como parte de ella.

A mis amigos, compañeros de trabajo, maestros, alumnos y compañeros
animales. Por permitirme aprender de ellos.

AGRADECIMIENTOS

**A la Universidad Nacional Autónoma de México
A la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia
Por ser mi segunda familia.**

Al CONACYT por el apoyo otorgado.

**A mi tutor principal el Doctor Héctor Sumano López
Por su gran ayuda en el desarrollo de este proyecto.**

**Al Dr. Carlos Vázquez Pelaez
Por sus consejos en la metodología y resultados.**

**A QFB María Josefina Bernatt
Por su ayuda y enseñanza para la realización de este proyecto.**

**A mi demás tutores y jurados gracias por sus críticas y consejos en la
revisión de esta tesis
Dr. Froylan Ibarra Velarde
Dr. David Herrera Rodríguez
Dr. David Quintanar**

**Y sobre todo a todas aquellas personas y animales que colaboraron
directa e indirectamente en la realización de esta tesis.**

MUCHAS GRACIAS

RESUMEN

MVZ Ivan Juárez Rodríguez. Farmacocinética de tres preparados de ivermectina de prolongada estancia en ganado bovino. Bajo la dirección del Dr. Héctor Sumano López.

La Problemática del parasitismo en la producción animal, ha propiciado desarrollar y mejorar productos farmacéuticos, los cuales combatan efectivamente el problema. De igual manera se considera que la inversión al desarrollar un producto nuevo por lo general suele ser costoso y prolongado. Siendo así que se ha pensado utilizar un fármaco, el cual actualmente son considerados de los más efectivos en el control de parásitos siendo este las ivermectinas. Se planteo como un objetivo de este estudio la utilización de tres vehículos oleosos. Los cuales retardaron la absorción de la ivermectina y además desplazando el valor de T_{max} sin modificar negativamente el valor de $C_{p_{max}}$. Alrededor de tres meses, lo que fue comprobable al realizar los estudios farmacocinéticos de los grupos oleosos y contando como referencia un estándar (*gold standard*) que fue el producto comercial Ivomec®. Se obtuvo que los vehículos oleosos son bioequivalentes ya que sus matrices biológicas en las que se ensayaron, sus valores farmacocinéticos resultaron sin diferencia estadística significativa; pero los productos evaluados A, B y C resultaron no bioequivalentes al producto D (Ivomec®).

Por lo tanto se puede concluir que los resultados obtenidos de los preparados de los grupos A, B y C, probablemente deben impactar positivamente en su uso clínico. Este último punto deberá probarse en estudios clínicos. Asimismo, se debe hacer notar que si se quiere un efecto de inicio inmediato, este se logrará más fácilmente con productos como Ivomec®.

Palabras claves: Ivermectina, Farmacocinética, Vehículo, CLAR (HPLC)

CONTENIDO

	PAGINA
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Problema del parasitismo	1
1.1.1 Acción de los parásitos sobre su hospedador	1
1.2. Control de parasitismo por medio de fármacos	4
1.2.1. Objetivo de la quimioterapia antiparasitaria.	5
1.2.1.1. Enzimas que se localizan solo en parásitos	6
1.2.1.2. Enzimas indispensables para los parásitos y que se encuentran también en el hospedador	8
1.2.2. Clasificación de los antiparasitarios	10
1.3. Origen de la ivermectina	11
1.4. Farmacodinamia	12
1.5. Farmacocinética	14
2. JUSTIFICACIÓN	18
3. HIPÓTESIS	18
4. OBJETIVO	18
5. MATERIAL Y MÉTODOS	19
5.1. Lugar	19
5.3. Grupos y productos	19
5.4. Diseño de la prueba	20
5.5. Criterios de inclusión	21
5.6. Criterio de exclusión y eliminación	21
5.7. Alimento y agua	21
5.8. Formación de los grupos	21
5.9. Almacenaje de los productos	22

5.10. Dosis	22
5.11. Método de administración	22
5.12. Método de obtención y procesamiento de muestras	22
5.13. Análisis de las muestras para detección de ivermectinas en el plasma sanguíneo de los bovinos	23
5.13.1. Límite de detección del equipo y porcentaje de recuperación	23
5.13.2. Equipo y disolventes	23
5.13.3. Curvas de calibración	23
5.13.4. Extracción y limpieza	24
5.13.5. Recuperación de ivermectina del plasma	24
5.13.6. Procedimiento del CLAR	25
5.13.7. Análisis Farmacocinético por el programa computacional	26
5.14. Evaluación de los resultados	26
6. RESULTADOS	28
7. DISCUSIÓN	30
8. CONCLUSIONES	34
9. REFERENCIA	35
GLOSARIO	65
INDICE DE CUADROS	I
INDICE DE FIGURAS	II
INDICE DE ANEXOS	III

INDICE DE CUADROS

CUADRO

TITULO

1a. Principales nemátodos, en el ganado bovino, así como su localización en los tejidos y órganos, al igual que el tipo de daño que ocasionan.

1b. Principales artrópodos que infestan al ganado bovino (insectos, garrapatas y ácaro).

2. Espectro de acción de la ivermectina y hospedadores.

3. Grupos, dosis, vehículo y cantidad administrada subcutáneamente, de los fármacos a cada uno de los animales de los grupos del estudio.

4. Recuperación de ivermectina del plasma de bovino con una absorbancia de 245 nm y una inyección de 100 µl.

5. Curva patrón obtenida del análisis cromatográfico de líquidos de alta resolución, utilizada para calcular las concentraciones en el plasma de los bovinos del estudio.

6. Variables farmacocinéticas obtenidas por comparación entre los tres grupos (A, B, y C) mediante pruebas de Kruskal-Wallis y Dunn.

7. Comparaciones entre algunos estudios publicados de ivermectinas con respecto a concentraciones detectadas en plasma, suero y sangre e bovinos contra los resultados obtenidos en la prueba.

INDICE DE FIGURAS

FIGURA

TITULO

1. Gráficos son un ejemplo de los obtenidos del análisis por medio de la cromatografía de líquidos de alta resolución.

2. Modelo # 14 de Pka Análisis, en donde muestra un modelo de 2 compartimentos con una cinética de primer orden.

3. Gráfica de la curva de calibración del plasma, los cuales se analizaron por cromatografía de líquidos de alta resolución obteniendo las áreas de los picos referentes a ivermectina.

4. Muestra de la comparación de los cuatros grupos, mostrando sus concentraciones (ng/ml) de ivermectina en el plasma de bovino, en los cuales son tres con vehículo oleoso y el estándar de oro. Aplicados subcutáneamente.

INDICE DE ANEXOS

ANEXOS

TITULO

1. Fase móvil y Plasma de bovino sin tratar.

2. Áreas de las curvas obtenidas del análisis de la muestra por medio del equipo de cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR).

3a. Concentraciones obtenidas de ivermectina administrada subcutáneamente a los bovinos del grupo "A" expresada en ng/ml de plasma.

3b. Concentraciones obtenidas de ivermectina administrada subcutáneamente a los bovinos del grupo "B" expresada en ng/ml de plasma.

3c. Concentraciones obtenidas de ivermectina administrada subcutáneamente a los bovinos del grupo "C" expresada en ng/ml de plasma.

3d. Concentraciones obtenidas de ivermectina administrada subcutáneamente a los bovinos del grupo "D" expresada en ng/ml de plasma.

4. Parámetros farmacocinéticos de cada uno de los grupos del estudio. Obteniendo sus valores estadísticos descriptivos. Para los términos farmacocinéticos se debe de consultar el glosario.

FARMACOCINÉTICA DE TRES PREPARADOS DE IVERMECTINA DE PROLONGADA ESTANCIA EN GANADO BOVINO.

1.- Introducción.

1.1.- Problema del parasitismo.

Uno de los problemas más importantes que merman a la producción bovina, es el parasitismo. Con mayor incidencia se presentan en las regiones tropicales y subtropicales de nuestro país, ya que es mayor la proliferación de parasitismo gastrointestinal, pulmonar e infestaciones de parásitos externos.^{1, 2}

Entre los factores que permiten la aparición de las infestaciones parasitarias, están: deficiencias sanitarias, las inadecuadas medidas de manejo, debilidad y menor resistencia del hospedador; la gran densidad poblacional; control inadecuado de vectores y reservorios, la migración de poblaciones como son las operaciones de embarque a rastros o mercados, viajes internacionales (exposiciones y competencias mundiales), así como resistencia hacia los fármacos utilizados en la terapia.^{2, 3}

Se ha observado que una carga baja de parásitos gastrointestinales, induce pérdidas de ganancia de peso, equivalentes a 250 g por día.¹ Adicionalmente, se ha documentado que la merma en la condición física afectan las variables reproductivas del ganado parasitismo.^{4, 5, 6, 7}

1.1.1. - Acción de los parásitos sobre su hospedador.

La mayoría de los parásitos gastrointestinales o pulmonares pueden

inducir una pérdida de la condición general que facilite la agregación de enfermedades oportunistas de tipo bacteriano, viral o bien generen un estado extremo de caquexia, incluso fatal.^{5, 8} Los efectos patológicos se pueden estar relacionados a la forma de alimentarse y la actividad biológica de los parásitos en el huésped. Algunos parásitos se alimentan directamente de las secreciones o tejidos del hospedador como en el caso de los parásitos gastrointestinales hematófagos. Se pueden localizar en diversas partes del tracto gastrointestinal, esta distribución ocasiona los efectos de las diferentes patologías. ^{4, 5, 6} Adicionalmente, la presencia misma del parásito y liberación de diversas sustancias, generan en el huésped pueden reducir el apetito, lo que finalmente afecta a las variables productivas.^{3, 4}

Se ha documentado que la presencia física y el estímulo negativo de los parásitos sobre el epitelio gastrointestinal son capaces de generar notables alteraciones en el equilibrio hídrico y la capacidad de absorción de nutrientes. Esto se adscribe a los cambios morfológicos y bioquímicos generados sobre el epitelio del tracto gastrointestinal⁶ de tal manera, no es de extrañarse que se puedan presentar fenómenos de hipersecreción, alteraciones morfológicas y atrofia de las microvelocidades intestinales, o en células secretoras en el abomaso; por ejemplo: se ha documentado que *Ostertagia ostertagi* daña severamente, en su estado larvario el epitelio del tracto gastrointestinal. ^{3, 5, 7}

Las infestaciones por parásitos hematófagos pueden ser de tal magnitud que provoquen procesos anémicos en bovinos, tal es el caso de los parásitos como *Haemonchus placei* y *Oesophagostomum radiatum*.^{3, 9} En el cuadro 1 (1-a nematodos y 1-b artropodos) se presenta una lista de

los parásitos que puedan causar daño al hospedador por que son hematófagos o por el daño mecánico en los tejidos y órganos en los bovinos.^{3,7}

Por otro lado se ha observado el impacto de ectoparásito como las moscas, mosquitos y garrapatas además de alimentarse e inducir estrés al hospedador, pueden transmitir otras parasitosis como *Babesia sp* y *Anaplasma sp*.^{1,3,7}

La destrucción de tejidos del hospedador por parte del parásito, se debe principalmente a una acción mecánica. Por ejemplo, se destruye una cantidad importante de tejidos, cuando un parásito en su estado larvario migra de *Bunostomum phlebotomum* o se multiplica en tejidos y órganos. O el daño ocasionado por parte del parásito al utilizar al utilizar para su fijación coronas de espinas, dientes, ganchos o ventosas, que se insertan en los tejidos a modo de anclas, generando destrucción tisular. Y algunos parásitos presionan el tejido circunvecino al crecer, alcanzando incluso tamaños muy considerables como los quistes hidatídicos (metacestodo) por *Echinococcus granulosus*. Algunos parásitos pueden inducir obstrucción de vasos sanguíneos (*Strongylus sp*) o vasos linfáticos hasta producir linfangitis. Las infestaciones masivas obstruyen el tracto gastrointestinal hasta producir necrosis y perforaciones.^{3,7} Véase cuadro 1- a para detalles de la ubicación de los principales parásitos y los daños que inducen.⁷

En ocasiones, la destrucción de tejidos ocurre como un efecto secundario, a causa de las infecciones secundarias de tipo bacteriano, o debido a la propia reacción del hospedador, como sería el caso de la

fibrosis de la lesión; la proliferación excesiva de un epitelio; de un endotelio; o el desencadenamiento de procesos malignos.⁵ También la respuesta inmunitaria del hospedador puede producir daños a los tejidos, incluyendo necrosis, dermatitis y edema.^{5, 6}

1.2.- Control de parasitismo por medio de fármacos

Los parásitos han coexistido con su hospedador desde sus orígenes, los primeros deben su existencia al equilibrio entre la dependencia y el daño que inducen y aunque altere la salud, se ha considerado en forma teórica que es factible la relación equilibrada en vida libre de los parásitos con sus hospedadores, un requisito indispensable para que la densidad de la población animal se ajuste de manera armónica con la dinámica de un ecosistema. Es probable que la manipulación de las poblaciones animales por el ser humano, con el fin de lograr una mayor producción de alimentos de origen animal, a través de medicamentos en la prevención y el tratamiento de las enfermedades, así como el hacinamiento animal, haya roto el equilibrio huésped-hospedador, provocando que las infestaciones se transformen en graves problemas que no sólo repercute en la salud de los animales y del hombre, sino que además afecta económicamente al productor. Este panorama estimula el desarrollo de nuevas formas farmacéuticas antiparasitarias. La intención es evidente, inclinar la balanza hacia una mayor producción y menores pérdidas económicas, a través de una optimización tanto en la producción como en la reproducción de los animales y mejorar la salud pública al evitar la proliferación de zoonosis.^{7, 9}

La gravedad del parasitismo está relacionada con la patogenicidad del agente *per se*, pero a esto se le pueden añadir otros factores. Por

ejemplo, se ha sugerido que el nematodo *Nematodirus* sp prolifera cuando se administra fenotiacina al ganado, debido a que este parásito es menos sensible a este fármaco que otros nematodos. Por añadidura se sabe que existe resistencia adquirida a los fármacos antiparasitarios en general. Como ejemplo, tenemos a los protozoarios que generan resistencia a fármacos con mayor facilidad que los helmintos, lo que depende, en parte del intervalo generacional en el hospedador.^{2,9}

1.2.1.- Objetivo de la quimioterapia antiparasitaria.

A pesar de notables progresos en la obtención de vacunas, la quimioterapia sigue siendo el método más eficaz y barato para controlar el parasitismo. Los fármacos disponibles son especialmente útiles para tratar infestaciones por parásitos intestinales. Sin embargo, se necesitan nuevos o mejores productos para combatir las infestaciones sistémicas.⁸

Una aproximación racional a la quimioterapia antiparasitaria necesita de investigaciones comparativas, bioquímicas y fisiológicas del parásito y del hospedador para descubrir diferencias en procesos esenciales que permitan una inhibición selectiva del primero, sin afectar al hospedador. Se podría esperar que el parásito tuviera muchas deficiencias en su metabolismo como resultado de su naturaleza. Este es el caso en muchos parásitos. Por lo común, las vías metabólicas sobre simplificadas son indispensables para la supervivencia del parásito y es por esos puntos, vulnerable. Sin embargo, ésta no representa la única oportunidad para atacarlo. Aunque el parásito vive en un medio de abundancia metabólica y puede volverse "perezoso", el medio no es completamente favorable por lo que necesita tener mecanismos de defensa para defenderse de

ataques como pueden ser de tipo inmunológico, o de digestión proteolítica, por parte del hospedador. En algunos casos, el hospedador no proporciona los nutrientes necesarios al parásito, aunque pueda obtenerlos de la dieta. En esta situación, el parásito habrá adquirido la actividad sintética necesaria para su supervivencia. Por último, la gran distancia en términos de evolución entre hospedador y parásito ha tenido como resultado, en algunos casos, la existencia de diferencias entre enzimas o vías funcionales, suficientes para permitir la inhibición específica del parásito. En consecuencia, la quimioterapia puede tener tres tipos principales de posibles blancos del parasitismo: (1) enzimas únicas encontradas sólo en los parásitos; (2) enzimas importantes existentes en hospedador y parásito, pero indispensables sólo para el segundo, y (3) funciones bioquímicas comunes, existentes en el parásito y en el hospedador, pero con diferentes propiedades farmacológicas.^{2,9}

1.2.1.1.- Enzimas que se localizan solo en parásitos.

Dichas enzimas parecen ser los blancos más seguros para la quimioterapia. Como es el caso de la inhibición de las enzimas que participan en las síntesis de la pared celular en el caso de las bacterias, inhibición ésta que no tiene efecto en el hospedador. Por desgracia, se ha descubierto sólo unas cuantas enzimas propias de los parásitos protozoarios. Además, su utilidad como posibles blancos de quimioterapia está en ocasiones limitada por el desarrollo relativamente rápido de resistencia a los fármacos.⁹

Como ejemplo de estas enzimas se tienen las encargadas de la síntesis de dihidropteroato en esporozoarios, que es inhibida por las sulfonas

y sulfonamida; o bien la enzima del piruvato: ferredoxina oxidoreductasa en protozoarios anaerobios, que es inhibida por los nitroimidazoles.^{2, 7, 9}

1.2.1.2.- Enzimas indispensables para los parásitos y que se encuentran también en el hospedador.

Debido a las muchas diferencias metabólicas entre los parásitos, existen enzimas cuyas funciones pueden ser indispensables para la supervivencia del parásito, pero no para el hospedador; esto es, el hospedador puede llegar al mismo resultado a través de vías alternas. Esta discrepancia origina diversas posibilidades en la quimioterapia antiparasitaria. Entre las enzimas se encuentran la purina fosforibosiltransferasa, necesaria para la producción de nucleótidos de purina. Tanto en los protozoarios como en los seres humanos, es inhibida por el alopurinol; pero en el hombre hay vía alterna. La ornitina descarboxilasa que interviene en la síntesis de poliaminas, necesarias para proliferación y diferenciación celulares, se encuentra en numerosas células eucarióticas. Se caracteriza por ser de notable infusibilidad y tener una vida media muy corta. En muchas especies de tripanosomas, la putrescina y la espermidina las cuales son reservas importantes de poliaminas. Estas se sintetizan con rapidez a partir de ornitina, pero se captan con mayor lentitud por fuentes extracelulares. Los valores intracelulares de poliaminas fluctúan durante el ciclo de crecimiento rápido del protozoo. La difluorometilornitina (DFMO), es un inhibidor de la ornitina descarboxilasa, con conocidas acciones antitumorales, posee actividad eficaz contra tripanosomas africanos en animales infestados. Además se mostró eficaz en el control de infestación aviar contra *Eimeria tenella*.⁹

1.2.1.3.- Funciones bioquímicas en parásito y huésped, pero con diferentes propiedades farmacológicas.

En el parásito, estas funciones bioquímicas se han diferenciado lo suficiente como para convertirse en posibles blancos de la quimioterapia antiparasitaria, no por la naturaleza parasitaria del microorganismo, sino por la gran distancia evolutiva que lo separa del hospedador. Por tanto es difícil estudiar estos blancos, estudiando deficiencias metabólicas o requerimientos nutricionales especiales del parásito. Por lo general, se han encontrado al estudiar los mecanismos de acción de algunos agentes antiparasitarios establecidos, que se descubrieron en el pasado por métodos de selección. El blanco de dichos fármacos tal vez no sea una enzima bien definida, sino transportadores, receptores, componentes estructurales de células u otras funciones específicas indispensables para la supervivencia del parásito.⁹

Entre los procesos que son alterados por fármacos, en los cuales afectan a la supervivencia del parásito, se tienen al transportador de la tiamina la cual actúa como fuente principal de energía para *Eimeria tenella* y *Eimeria acervulina*, se utiliza el amprolium (en pollos) el cual inhibe el transporte de la tiamina en el parásito; otro ejemplo es la formación de microtubulos (helmintos), los cuales son parte importante del citoesqueleto o huso mitótico, y están formados por subunidades proteínicas de tubulinas y Los fármacos que afectan a los microtúbulos son los benzimidazoles en particular mebendazol y fenbendazol.^{2, 8, 9}

En este rubro hay agentes que pueden afectar la transmisión sináptica. Se ha visto que el sistema neurotransmisor de helmintos y

artrópodos difiere del correspondiente en vertebrados en forma importante. Por ejemplo, las motoneuronas en invertebrados son amielínicas y, por tanto, más sensibles a los trastornos de membranas nerviosas que las fibras motoras somáticas mielínicas de vertebrados. Las fibras musculares de artrópodos están inervadas por sinapsis excitatorias en las que el ácido L-glutámico es neurotransmisor, y por nervios inhibidores que tienen el ácido gammaaminobutírico (GABA) como transmisor. Los nervios colinérgicos están concentrados en el sistema nervioso central de los artrópodos. Entre los nematodos, especies de vida libre como *Caenorhabditis elegans* y parasitarias del intestino como *Ancylostoma caninum*, parecen tener sistema neuronales y transmisores idénticos. Las uniones neuromusculares como las columnas ventrales de estos gusanos, poseen sinapsis colinérgicas excitatorias y GABA-érgicas inhibitoras. Los hospedadores mamíferos, en cambio, las tienen como principales receptores nicotínicos en uniones neuromusculares, estando los nervios de GABA limitados al sistema nervioso central y protegidos por barrera hemoencefálica.^{8,9}

Los antihelmínticos neurotóxicos deben administrarse por vía sistemática a hospedadores mamíferos para que lleguen a los nematodos. Por tanto, si son absorbidos deben ser atóxicos para el sistema nervioso del hospedador. Además deben penetrar la gruesa cutícula de los nematodos para ser eficaces. Aunque parecía difícil encontrar un antihelmíntico útil que actuara sobre el sistema nervioso de estos parásitos, la mayor parte de los antihelmínticos disponibles actuales sí accionan sobre los nervios de nematodos; por ejemplo: levamisol, pamoato de pirantel, pamoato de oxantel, befenio, piperazina, milbemicina, picrotoxina y las ivermectinas (avermectina).⁹

1.2.2.-Clasificación de los antiparasitarios.

Los medicamentos antiparasitarios se clasifican de acuerdo con el tipo de parásito que afectan:

Antinematodicos. Medicamentos utilizados contra gusanos redondos, ubicados por lo general en las vías gastrointestinales, respiratorias y en ocasiones en el circulatorio.⁹

Anticestodicos. Utilizados contra gusanos planos segmentados de las vías gastrointestinales y sus formas inmaduras como los cisticercos.⁹

Antitrematodicos. Se administran contra gusanos planos no segmentados, que se alojan en hígado, pulmón y con menos frecuencia en el rumén.⁹

Antiprotozoarios. Fármacos que controlan o eliminan a microorganismos unicelulares de diferentes sitios como sangre, intestino, útero, etcétera.⁹

Ectoparasiticidas o acaricidas. Medicamentos en el control de artrópodos como ácaros, moscas, piojos, etc., los cuales se localizan por lo general en la superficie del animal.⁹

La evolución de los procesos de la investigación ha generado un desarrollo extraordinario en todas las áreas de la ciencia sin soslayar a los antiparasitarios, lo que ha permitido un avance enorme en la síntesis de medicamentos específicos o de espectro aumentado, gran potencia y

baja toxicidad, que facilitan el control y tratamiento de estas infestaciones; tratando de cubrir algunas de las características ideales que se buscan en un desparasitante como son: con efecto residual definido, sin efectos colaterales indeseables, que no sea costoso, amplio espectro antiparasitario, baja tasa de residuos en productos de origen animal, de fácil administración, que no genere resistencia, que no afecte al ecosistema, con una relación costo-beneficio favorable.^{2, 8, 9}

Es así como en el presente trabajo se considera de utilidad estudiar la farmacocinética de preparados antiparasitarios basándose en ivermectina a los que se les ha modificado el vehículo a fin de retardar su absorción y permanencia en el organismo. La pretensión es aumentar el tiempo de dosificación a tres meses abatiendo de esta manera las maniobras de manejo en el control del parasitismo. A continuación se presenta algunos antecedentes de las características farmacológicas de las ivermectinas.

1.3.- Origen de la ivermectina.

Las ivermectinas constituyen un grupo de fármacos introducidos hace un par de décadas en la medicina veterinaria. Proviene de un actinomiceto cuyo género y especie es *Streptomyces avermitilis*, aislado del suelo Japonés, por Burg *et. al.* En el año de 1978 en el Instituto Kitasato en la Ciudad de Kawana ito en Japón. Este actinomiceto produce mediante proceso fermentativo sustancia capaces de aminorar la infestación de *Nematospiroides dubius* en ratones, (Burg *et. al.* 1979; Egerton *et. al.* 1979; Miller *et. al.* 1979). De esta fermentación se obtuvo un anillo lactona macrocíclico al que se denominó avermectina y se le pretendía usar como insecticida para fumigación de cosechas.^{2, 10} El

nombre de avermectina fue elegido porque se descubrió su potente actividad antihelmíntica, es decir anti-vermes y además de anti-ectoparásitos ("a-verm-ect-in"). El primer preparado fue sintetizado en 1980 por Chabala y col., y su uso comercial en medicina veterinaria se inició en 1981.¹¹ La avermectina es el precursor de todas las ivermectinas, de esta molécula se obtienen 8 compuestos (cuatro mayores y cuatro menores), que al combinarse unos con otros, generan diferentes ivermectinas con algunas variantes en cuanto a espectro o efecto residual. La estructura química de las avermectinas se presenta en la figura 1,7 la ivermectina. Contiene 80% de 22-23 dihidroavermectin B1a y 20% de 22-23 dihidroavermectin B1b y fue seleccionada como candidata para el desarrollo comercial porque presentó características superiores en momento a eficacia y seguridad.^{10, 11, 12} La ivermectina se utiliza ampliamente en el control y tratamiento de muy diversas infecciones causadas por nematodos (vermes redondos) y artrópodos (insectos, garrapatas y ácaros) que atacan diversas variedades de ganado y animales domésticos.^{9, 10}

Las características físico-químicas de la ivermectina, son las siguientes: Densidad relativa 1.1268 g/cm³, pH: 8.1 y peso molecular de B1a: C₄₈ H₇₂ O₁₄ = 875.1 y B1b: C₄₇ H₇₀ O₁₄ = 861.1, Solubilidad acuosa 4µg/ml.

1.4.- Farmacodinamia.

La ivermectina es muy eficaz y muy potente en algunas de las etapas de desarrollo de muchos nematodos e insectos. El fármaco inmoviliza a los organismos afectados al inducir parálisis tónica de sus músculos. Los estudios originales sugirieron que las avermectinas ocasionan dicho efecto al modular la neurotransmisión mediada por el GABA. En la

actualidad se ha descubierto que las ivermectinas se unen selectivamente y con una alta afinidad a las proteínas transportadoras del ion cloro regulados por L-glutación. que actúan como canales que acarrear ambos componentes en diferentes sentidos (intracelular y extracelular) de la célula. Ocasionando una entrada de cloro y como consecuencia una hiperpolarización de la membrana celular. La ivermectina tiene como afinidad a los canales de cloro sensibles a GABA, en nematodos como áscaris y en insectos, pero no se han precisado las consecuencias fisiológicas de tal fenómeno. La falta de receptores de avermectina de alta afinidad en cestodos y trematodos puede explicar por qué dichos helmintos no son sensibles al medicamento.² Las avermectinas interactúan con los receptores de GABA en el cerebro de vertebrados (mamíferos), pero su afinidad por receptores de invertebrados es unas 100 veces mayor.^{2, 9, 12}

En mamíferos, el uso de las ivermectinas se asocia con un amplio margen de seguridad, debido a la baja afinidad a los canales glutamato-cloro en los mamíferos (ganado vacuno^{8, 16, 17, 25-32} ovino^{8,13} caprino^{8, 18}, caballos⁸, perros^{8, 14}, conejos²⁰ y cerdos⁸). Además, no es común que las ivermectinas atraviesen la barrera hematoencefálica.,^{2, 4, 9, 10, 11, 12, 13} Cabe mencionar que algunos mamíferos son sensibles a las ivermectinas, ya sea por edad o raza. Se ha visto que la intoxicación en animales jóvenes puede ser mortal, particularmente en el caso de gatitos y cachorros menores de 6 semanas de edad ^{19, 21, 22 23} y en algunos potros, al ser administradas por vía oral, de una ligera intoxicación hasta la muerte del animal.^{21, 22} En animales más adultos se puede presentar, tal es el caso en los perros de las razas Shetland, Collies, Viejo Pastor Ingles y en el Ovejero Australiano, se han registrado efectos de intoxicación, incluso en dosis

terapéuticas.^{8, 23}

Sé ha reportado que pueden producir muerte súbita en el ganado. Y no es conveniente administrarlas a vacas lactantes ni en producción porque su período de eliminación es muy prolongado y resulta antieconómico. No afecta la producción de espermatozoides ni el volumen del semen en los toros.⁴

A dosis tan altas como 8 mg/kg de peso por vía subcutánea produjo intranquilidad, depresión, midriasis, ataxia y muerte en algunos casos e incluso en dosis terapéuticas. Se ha informado que la administración de ivermectina puede producir esofagitis eosinofílica como respuesta a la muerte de larvas de *Hipoderma sp.* Las dosis elevadas y aún dosis que pueden considerarse terapéuticas son capaces de inducir parálisis del tren posterior en vacas por hemorragias en la médula espinal.^{1,4}

Las ivermectinas se han denominado endectocidas, debido a su actividad contra los endoparásitos y ectoparásitos que afectan.⁹ En la cuadro 2 se lista el espectro antiparasitario, así como su principales hospedadores.

1.5.- Farmacocinética.

La ivermectina se usa a dosis de 200 µg/kg por vía subcutánea, ya que por vía intramuscular induce necrosis tisular. También se ha visto que se puede administrar por vía oral^{37, 38} con la desventaja de que se debe de aplicar cuando menos 28 a 68 veces más la dosis, dado que su biodisponibilidad es limitada^{8, 9} siendo que la concentración del bolo es de

1.72 g de ivermectina por bolo y se administra un bolo por bovino entre 125 a 300 kg de peso. Sin embargo, el fármaco es muy liposoluble y puede absorberse incluso por la vía transcutánea. Evidentemente, la absorción, difiere con la vía de aplicación. Por vía intrarruminal^{37, 38} la presentación en forma de bolos³⁷ permite una biodisponibilidad del fármaco del 40 % y dura de siete a catorce días en el plasma. Se ha observado que a una dosis bajas de 10 a 40 µg/kg/día puede ser eficaz para el control de las infestaciones por parásitos sensibles al medicamento.³⁸ Aplicado por vía transcutánea a nivel dorsal en los bovinos, se utiliza a dosis de 500 µg/kg.⁹

Se distribuye en todo el organismo, aunque se concentra en bilis, hígado, grasa. Atraviesa poco o nada la barrera hematoencefalica.¹³ En el ganado, los residuos de las ivermectinas son detectables en plasma a 80 días posteriores a la administración de la dosis subcutánea de 200 µg/kg de peso, los cuales representan rastros, no terapéuticos ni tóxicos.^{39, 40, 418}

Parece ser que la biotransformación se realiza por procesos de hidroxilación dentro y fuera del sistema microsomal, incluso ruminal o intestinal.⁹ El porcentaje de recuperación de metabolitos en plasma puede ser de un 91.5%.^{39, 40, 41}

El inicio de la acción de la ivermectina depende de la vía utilizada, por ejemplo al utilizar los bolos orales de liberación lenta, la dosis efectiva, se alcanza a las 24 horas y se mantiene su eficacia las primeras dos semanas posteriores a su administración.³⁹

Como ejemplo, las presentaciones en forma de bolos de liberación lenta para ganado bovino, logran dosis terapéuticas de aproximadamente

de 12 mg de ivermectina por día, en un periodo aproximado de 135 días no se recomienda administrar en ganado con peso menor de 125 kg debido al tamaño del bolo.³⁹ Después de la administración subcutánea una dosis de 200 µg/kg es efectiva contra *Cooperia oncophora*, *C. punctata*, *Haemonchus placei*, *Oesophagostomum radiatum*, y *Trichostrongylus axei* 14 días después del tratamiento, y contra *Dictyocaulus viviparus* y *Ossertagia ostertagi* 21 días posteriores al tratamiento.³⁵ Después de la administración transdérmica a dosis de 500 µg/kg hay una clara eficacia eficaz contra *Ossertagia ostertagi* después de 14 días y contra *Dictyocaulus viviparus* por 28 días.⁴⁰

Su excreción, es independiente de la vía de administración, y se elimina por materia fecal hasta un 98%,¹³ el resto orina¹⁰ y una muy pequeña fracción llega a la leche.^{9, 41, 42}

Como en muchos casos en la farmacología veterinaria el o los vehículos son determinantes.⁷ En farmacología la mayoría de los estudios cinéticos, se basan en la tasa de depuración del fármaco dado que es la fase más lenta de una cinética intramuscular o subcutánea.⁶ Sin embargo, si se diseña un vehículo que obligue a liberación sostenida y lenta de un fármaco se dice que se tiene un modelo "Flip-flop", en el que la fase de absorción define la estancia del fármaco en el organismo.^{2, 6, 7}

En el caso de la ivermectina, su fase de depuración es de por sí lenta ($T_{1/2} = 5.66 \pm 1.05$ días) para ivermectina Ivomec y si se pretende generar una farmacología "flip-flop" se requiere un valor de T_{max} de más de un mes, con lo que se tendría una vida $1/2$ de absorción casi equivalente a la vida $1/2$ de eliminación.^{2, 6}

En este ensayo se pretende generar dicho modelo al incluir la ivermectina en tres vehículos oleosos, por vía subcutánea.

2.- Justificación

Se considera que el parasitismo en México, es una de las principales causas que contribuyen a disminuir la producción bovina, y si se toma en cuenta que la ivermectina es uno de los antiparasitarios más usados en el mundo por su eficacia y relación costo-beneficio, y además se puede prolongar su permanencia en el animal, favoreciendo de este modo, aumente los tiempos de redosificación y por lo tanto reducir el manejo del ganado. Por tal motivo se probó tres vehículos oleosos y un estándar de oro (*gold standar*) en este caso fue "Ivomec®".

3.- Hipótesis.

La utilización de vehículos oleosos permite obtener un perfil farmacocinético del antiparasitario que ofrezca concentraciones por un periodo superior al del producto no oleoso Ivomec®.

4.-Objetivo

Determinar y comparar la farmacocinética de la ivermectina en tres preparados oleosos y comparar entre ellas, teniendo como base la ivermectina comercial cuyo producto es el "Ivomec®". Administradas subcutáneamente en ganado sano.

5.- Material y métodos.

5.1.- Lugar.

El trabajo de campo se realizó en las instalaciones del Centro de Enseñanza, Práctica, Investigación en Producción y Salud Animal (C.E.P.I.P.S.A.) perteneciente a la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Autónoma de México, que se encuentra ubicado en la Carretera Federal México-Cuernavaca en el Km 28.9 en la Delegación Tlalpan del DF, en la latitud Norte de 19° 11' y longitud Oeste de 99° 8', a una altura de 2760 msnm, con una temperatura promedio de 19° C y una precipitación pluvial de 800 a 1200 mm.⁴⁶ La tarea analítica se realizó en los laboratorios de la facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, en Ciudad Universitaria.

El trabajo se realizó de Febrero de 1999 a Diciembre del 2000.

5.3.-Grupos y productos

Se formaron cuatro grupos de seis animales cada uno, con peso promedio de peso de 446.7kg \pm 34.2kg desviación estándar (DE). Cuadro 3.

Grupo 1 fue tratado con el producto "A" el cual contiene 19.8 mg de ivermectina en ml de producto, con el vehículo de 50 % de Aceite de cacahuete y 50% Propilenglicol. A una dosis de 600 μ g/kg de peso, el cual no requirió previa reconstitución para su administración.

Grupo 2 fue tratado con el producto "B" el cual contiene 19.8 mg de ivermectina en ml de producto, con el vehículo 100 % de Aceite de cacahuete. A una dosis de 600 µg/kg de peso, este producto se preparó al momento de administrarlo, ya que venía en polvo y se disolvió.

Grupo 3 fue tratado con el producto "C" el cual contiene 19.8 mg de ivermectina en ml de producto, con el vehículo 30 % de Aceite de cacahuete, 30% Propilenglicol y 40 % de polivinilpirrodidona. A la dosis de 600 µg/kg de peso, este producto también se tuvo que reconstituir al momento de administrarlo, ya que venía en polvo y se disolvió.

Grupo 4 fue tratado con Ivomec® a una concentración de 10 mg de ivermectina por cada ml de producto comercial a una dosis de 200 µg/kg de peso, la característica de este producto no se tuvo que preparar, en virtud de ser un producto comercial. Cuadro 3

5.4.- Diseño de la prueba.

Se tomaron muestras sanguíneas los días 0, 1, 2, 3, 5, 7, 10, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 63, 70, 77, 84, 91, 98, 105 y el 112 posteriores al tratamiento, la muestra de sangre fue de 15 ml obtenida de la vena yugular, se colectó en tubos de Vacutainer con heparina, se centrifugo, de esta manera se obtuvo el plasma y se congeló a -20° C en recipientes que soporten la congelación así como la descongelación (*Eppendorf*). Al obtener todas las muestras se realizó el análisis de cromatografía líquida de alta resolución (CLAR) o cuyas siglas en ingles "HPLC" (*High Performance Liquid Chromatographyc*), la cual fue necesaria para la detección de la ivermectina en muestras biológicas ya que se pueden analizar con suero,

plasma, y muestras de tejido.^{47, 48, 49, 50}

5.5. Criterios de inclusión.

Los animales estuvieron sanos, de indistinto sexo, los cuales fueron cuatro machos y veinte hembras, y con promedio de peso corporal de 450 kg. Y edades entre uno a cuatro años de edad

5.6.- Criterio de exclusión y eliminación.

Animales que no fueron tratados antes y durante el transcurso del estudio con otro antihelmintico o pesticida, por cualquier vía de administración, y además de no utilizar otro tipo de fármacos y vacunas durante el estudio, así como la muerte de algún individuo que integró los grupos durante la prueba.

5.7.- Alimento y agua.

Los animales del estudio recibieron alimento balanceado y agua *ad limitum*.

5.8.- Formación de los grupos.

Los animales estuvieron en 5 corrales, compartiendo con otros animales no incluidos en el estudio y también conviviendo entre individuos de diferentes grupos, lo importante es que cumplieran los anteriores requisitos al inicio del estudio. Los animales seleccionados se pesaron un día antes del experimento, y de tal manera se agruparon por pesos

similares y que la cantidad de machos y hembras fueron equilibrada. Se formaron 4 grupos con 6 animales cada uno, y en cada uno de ellos previamente se ha designado el producto a administrar. Cuadro 3

5.9.-Almacenaje de los productos.

Los productos se almacenaron a temperatura ambiente en su empaque y en frascos ámbar para protegerlos de la luz.

5.10.- Dosis

La dosis fue calculada conforme al peso corporal (obtenido del pesaje previo) de cada uno de los animales, de esta manera se evitó sobredosificar o subdosificar los productos. Cuadro 3

5.11.-Método de administración.

Se administró la dosis calculada para cada animal. Por la vía subcutánea, en la región del cuello del lado izquierdo. Justo después del tratamiento de los animales se observaron y se registraron las reacciones inmediatas a ellas y realizaron anotaciones.

5.12.- Método de obtención y procesamiento de muestras

Se utilizaron, muestras de sangre aproximadamente 15 ml obtenidos de la vena yugular, se recolectaron en tubos de Vacutainer® con aditivo heparina, se centrifugara a 3500 r.p.m (20 gravedades atmosferica), para obtener el plasma el cual se congeló a -20°C en Eppendorf® de 2 ml cada

uno, los cuales soportaron la congelación así como la descongelación.

5.13.- Análisis de las muestras para detección de ivermectinas en el plasma sanguíneo de los bovinos.

5.13.1.- Límite de detección del equipo y porcentaje de recuperación

Para realizar el estudio se decidió utilizar el método desarrollado por Oehler y Miller en 1989,⁴⁸ los cuales usaron el método de CLAR o "HPLC" en fase normal, con un detector ultravioleta-visible, un método de limpieza de la muestra y extracción del principio activo relativamente sencillos con lo cual se consigue resultados menores que en otros reportados en la bibliografía.^{47 - 50}

5.13.2.-Equipo y disolventes

Equipo: Cromatógrafo de líquidos de alta resolución (CLAR) modelo Waters 6000A con inyector Waters modelo U6K y detector ultravioleta UV-visible de arreglo de diodos.

Columna: Cartucho Novapak, 4 μm , de 8 mm x 10 cm.

Fase móvil: Acetonitrilo: metanol: agua en relación 45:45:10

Velocidad de flujo 1 ml/min

Cartuchos para extracción: Sep-Pak silica (negros) y C18 (rojos)

5.13.3.- Curvas de calibración.

En primer lugar se realizaron las curvas de calibración de la fase móvil y la del plasma limpio (con la seguridad de no haber sido tratado con

ivermectinas). Anexo 1 y 2.

Las curvas de calibración son necesarias para la interpretación de las concentraciones resultantes de las muestras por medio de la obtención de las áreas de las curvas calculadas automáticamente por el "Software" de "Watter's" en el cromatógrafo de líquidos de alta resolución.

5.13.4.- Extracción y limpieza

Se tomaron 1 ml de plasma de bovino se mezcló con 1 ml de una mezcla acetonitrilo:agua (1:1) después se agitó la mezcla en un "vortex" hasta la perfecta homogenización de la misma. La mezcla anterior se pasó a través de un cartucho o columna de extracción de sólidos C₁₈ y se lavó el mismo con 0.8 ml de la mezcla acetonitrilo:agua (1:1). Después se utilizó la cámara de vacío con el objetivo de succionar el exceso de disolvente y secar la columna. El siguiente paso fue unir el cartucho C₁₈ con el de Silica en el cual se eluyó la ivermectina (retenida en el cartucho C₁₈) con 0.8 ml de una mezcla de acetonitrilo:cloruro de metileno en relación 1:9. Se quitó el cartucho C₁₈ y sobre el de silica se extrae la ivermectina con 0.8 ml de acetonitrilo.

El eluido restante se deseca y se reconstituyó con 1 ml de fase móvil.

5.13.5.-Recuperación de ivermectina del plasma

Para conocer la eficacia del método de extracción utilizado se llevó a cabo un estudio con el que se estableció la linealidad del método analítico. Se midió la absorbancia a 245 nm y se inyectaron 100 µl. Cuadro

4.

En el cuadro 5 se presentan las concentraciones y áreas obtenidas del análisis por cromatografía de líquidos de alta resolución en la cual se obtiene el anexo 3 en este mismo cuadro (5) se aprecia una media de 95% con un error intraensayo del 3%. Dada la regresión obtenida ($r = 0.98$) se predice un límite de detección, de 5 ng/ml.

5.13.6. Procedimiento del CLAR.

De la reconstitución con 1 ml de fase móvil por cada una de las muestras y se continuó con el análisis de las muestras en el equipo de cromatógrafo de líquidos de alta resolución modelo *Waters*® 6000A el cual se calibraba, se corregía la presión, se realizaban inyecciones de prueba, con el objetivo de corroborar el funcionamiento y la exactitud del equipo. Siempre se realizó este movimiento antes de analizar las muestras.

Se colocaba en el depósito de inyección 10 µl de cada muestra, tiempo después de la inyección manual se tenía la lectura realizada por el equipo. Mostrando gráficos con picos y de estos gráficos (ver figura 1) se calcula en otra sección del programa "Water's", el cual analizaba para la obtención del área de cada uno de los picos del gráfico que forma la ivermectina, cabe señalar que cada muestra se corrió dos veces para obtener dos áreas por cada muestra (repetibilidad) y de ahí obtener un promedio.

5.13.7.- Análisis Farmacocinético por el programa computacional.

Los análisis farmacocinéticos fueron realizados por medio de los programas: *Micromath Scientific software, Salt Lake City Utah 1995* conocido como *Origin 4.0* en el cual se calculo la regresión lineal y *Micromath PkAnalysis Statistic Report* con el que obtuvo el modelo farmacocinético a seguir.

El modelo a utilizado fue el N° 14, el cual se trata de un modelo de dos compartimentos con absorción y eliminación de primer orden en un tiempo prolongado Figura 2.

5.14.-Evaluación de los resultados

Con los datos de la concentración del área de la curva, (anexo 2) se calcularon la concentración máxima en el plasma (C_{max}) y el tiempo para lograr la concentración máxima (T_{max}). Se desarrollo los cálculos de las medias geométricas y análisis estadísticos. Se realizaron las comparaciones entre los grupos A, B y C, en los cuales se analizaron el tiempo medio de absorción ($T_{1/2 Ab}$), la constante de tasa de eliminación de α y β , la vida media de eliminación ($K_{elim\ half}$), la constante de eliminación (K_{elim}), fueron con valores con un intervalo de confianza de 0.05. En cuanto al grupo D como se trata de un producto comercial (*gold Standard*) que se encuentra en el mercado actualmente, se tomo como referencia.

Características del Modelo:

Variable independiente: Tiempo.

Variable dependiente: Concentración.

Parámetros: Volumen, dosis, K_{AB} , Alfa, Beta, A, B, C.

VARIABLES calculadas: K_{elim} , K_{12} , K_{21} AUC, vida media de alpha, vida media de beta, vida media de K_{elim} , vida media , AUMC, Tiempo de residencia, AUC del último tiempo, AUMC del último tiempo, último tiempo de residencia. Glosario.

Ecuación:

$$\text{Concentración (Tiempo)} = Ae^{-\alpha(\text{Tiempo}-T_{lag})} + Be^{-\beta(\text{Tiempo}-T_{lag})} + Ce^{-K_{el}\beta(\text{Tiempo}-T_{lag})}$$

Este modelo permite calcular los valores de cinética de primer orden así como sus valores como modelo de dos compartimentos.

Los datos obtenidos fueron analizados para detectar diferencias estadísticas se decidió utilizar la prueba Kruskal-Wallis y Dunn Test debido a la distribución de los datos ^ε.

^ε Primer of biostatistic, Mc Graw Hill, 1992. Versión 3.02

6.- Resultados.

En los Anexos 3a, 3b, 3c y 3d se encuentran las concentraciones obtenidas en ng de ivermectina por cada ml de plasma de las muestras por animal y por el promedio del grupo. Se debe de indicarse que los valores negativos se tomaran como cero.

Estas concentraciones son el resultado de la formula que se encuentra en la figura 3, la cual se despejo para su aplicación.

Las variables farmacocinéticas obtenidas se compararon entre sí mediante pruebas de Kruskal-wallis y Dunn. Los detalles se presentan en el Cuadro 6. Donde destacan algunos puntos:

- ❑ La Tmax más corta es para el grupo D (3 días) seguido del grupo B (28 a 35 días).
- ❑ No se encontraron datos en la literatura que indiquen el nivel terapéutico mínimo (NTM).
- ❑ Las vidas medias de la fase de eliminación son en extremo prolongadas para los tres productos oleosos (A, B y C). Dado que el principio activo es el mismo o en los 4 productos de este ensayo, resulto congruente asumir que la farmacocinética de los grupos A, B y C depende más de la velocidad de absorción que de la velocidad de eliminación.

En la figura 4 representa la comparación de las concentraciones de

manera grafica. En el cual el grupo D su concentración mas alta (C_{max}) se dan en un promedio del día 3 y con una concentración máxima de 27.39 ng/ml, en comparación de los demás grupos que sus picos máximos se presentan tiempo después como en el grupo A, el cual se da a los 42 días con una concentración máxima de 21.91 ng/ml, el grupo B fue de 28 días prolongado hasta el día 35 con una concentración de 30.69 y 30.24 ng/ml y el grupo C el cual su día de concentración máxima fue el 42 y su concentración es de 30.46 ng/ml. Las biodisponibilidades entre los grupos A, B, C y D no son comparables dado que la dosis variaron (600 μ g/kg para A, B y C y 200 μ g/kg para D). Empero al comparar A, B y C destaca que: El grupo B presenta la mayor biodisponibilidad en términos de AUC trapezoidal, (anexo 4) con un valor de 236 % mayor al grupo A y 142 % el valor de C (la diferencia en este último caso no es estadísticamente significativa $P>0.05$).

Las vidas medias de velocidad de absorción ($K_{AB\ HALF}$) confirman que la cinética de A, B y C dependen de la absorción y virtualmente no difieren entre dichos grupos (9.69, 8.42 y 8.49 días respectivamente). En contraste con la vida media de absorción para Ivomec® (grupo D) fue notablemente más corta (20.84 horas).

7. DISCUSIÓN.

Cuando se pretende desarrollar un nuevo preparado farmacéutico resulta conveniente comparado con el denominado estándar de oro (*gold standard*), que representa en el momento del estudio el fármaco de mejor acción dado el principio activo. En condiciones habituales se diseña un experimento de tipo factorial como el que se adaptó a este estudio. Sin embargo en el caso del grupo testigo estándar de oro, no se considero adecuado administrar la misma dosis de 600 µg/kg utilizados en los grupo A, B y C, que recibieron tres veces mas las dosis en virtud de que se calculaba una liberación sostenida por tres veces mas el tiempo que se reconoce como limite para el Ivomec®^{4, 8, 22}.

De tal suerte se puede clasificar el estudio aquí realizado como un experimento de tipo factorial no completo⁵¹.

Así pues la farmacocinética a mejorar en este ensayo fue la de Ivomec® a 200 µg/kg. Resulta lógico decir que una dosis de 600 µg/kg hubiese dado datos no fidedignos a cerca de los perfiles plasmáticos de la ivermectina al mismo tiempo que pondría en peligro la vida de los animales dada la sobredosis a la que hubiesen sido expuestos. Por otra parte, es un hecho reconocido el que se aumente la dosis del medicamento de manera proporcional al tiempo que se quiere prolongar su estancia en el organismo^{52, 53, 54}. De tal suerte que si la meta que se había propuesto era de tres meses la dosificación debería de aumentarse al triple de 200 µg/kg a 600 µg/kg. Resulta lógico el que se tenga por equivoco administras la misma dosis si se extiende el periodo de absorción. De ahí que muchos preparados denominados LA (larga acción o *long*

action) no cumplen el requisito de una dosis equivalente al tiempo de permanencia al organismo^{53, 54}.

En otras palabras el diseño de este ensayo incluyendo la ivermectina en matrices oleosas (verse cuadro 3) pretendió mantener las concentraciones plasmáticas (Cmax) aproximadamente del mismo valor al tiempo que se extendía el valor de tiempo máximo (Tmax) así como los valores correspondientes a la fase de eliminación y el ángulo β . Si al mismo tiempo, se considera que dos productos son bioequivalentes cuando las matrices biológicas en las que se ensaya su farmacocinética resultan indistinguibles estadísticamente; entonces los productos evaluados A, B y C son no bioequivalentes al producto D (Ivomec®) y por lo tanto se considera la hipótesis planteada como positiva ya que se logro obtener un periodo mayor a los treinta días de permanencia de la ivermectina A, B y C (ver la figura 4). También es importante señalar que el simple hecho de aumentar la concentración de ivermectina en el preparado farmacéutico no genera una larga permanencia dado que la matriz no se torna oleosa o irritante como para generar un fenómeno de farmacología dependiente de la absorción. Este es el caso de la Oxitetraciclina que al ser elevada la concentración al veinte por ciento (20%) genera una reacción inflamatoria local que disminuye la tasa de absorción de 125 horas de permanencia del organismo en lugar de veinticuatro a treinta seis horas.^{2,8}

Cuando se evalúan estadísticamente las diferentes variables cinéticas mediante las pruebas T de Dunnet, se observan que los ángulos β de eliminación de las cuatros formulaciones estadísticamente similar ($P > 0.005$). Esto indica que la ivermectina se comporta con una cinética de primer orden. Esto es, el ángulo de eliminación no se modifica al aumentar

la dosis, a pesar que en este caso el tiempo total de residencia si se modifico para los productos oleosos A, B y C. En este sentido las vidas medias de absorción que se calcularon fueron de 1.09 para el grupo D y de 0.98, 0.92 y 0.92 para los grupos A, B y C respectivamente.

Por otro lado es importante señalar que la metodología analítica utilizada en este ensayo resulto sencilla dada la utilización de los cartuchos C18 para purificar la muestra así como reproducible ya que se genero un error intraensayo del 3 %, y se tuvo un porcentaje de recuperación de hasta el 95 %, valores estos muy similares a los reportados en la técnica analítica original por Oehler D. *et al.*⁴⁸ A su vez los valores de la concentración plasmática *per se*, son similares a los que informa la literatura (cuadro 7). Vale la pena señalar que en ningún caso y después de realizar una búsqueda exhaustiva utilizando los sistemas de acopio de dirección general de bibliotecas de la universidad nacional autónoma de México se encontró el dato de la concentración mínima terapéutica de la ivermectina en el plasma. De tal suerte, se tomo como punto final de actividad biológica la misma concentración final que se determina para ivomec® en los estudios ya reportados en la literatura^{31, 32, 33, 34}, corresponde a 25 a 30 ng/ml de plasma. Coincidentemente los limites de la técnica analítica utilizada en este ensayo, coinciden con estos valores ya referidos.

En la actualidad se considera que para que se desarrolle un nuevo medicamento se requiere de la inversión de más de cincuenta millones de dólares y un tiempo aproximado de desarrollo de 5, 7 o mas años dependiendo de la complejidad de cada caso⁵¹. El merito de este ensayo consiste desde esta perspectiva, en haber encontrado un medicamento que técnicamente es distinto por que permite un efecto residual de hasta

84 días y por lo tanto una reducción importante en el manejo de los bovinos. Para muestra cabe señalar de manera de cómo iban apareciendo en el mercado los derivados de las avermectinas. En 1978^{6, 8} aparecieron los primeros preparados de avermectina y no fue sino hasta 1980^{6, 8} que ha parece la doramectina, y luego en la década de los 80's la moxidectina y en cada uno de ellos el periodo de permanencia en el organismo se fue extendiendo y con ellos la eficacia sobre los mismos parásitos en todos los casos. La inversión calculada para el desarrollo de estos productos es muy similar a la dicha y desde este punto de vista se cuenta en este ensayo con ivermectina competitiva desde el ángulo de permanencia en el organismo y con la misma eficacia que las otras, puesto que James y col.⁵⁶ ha encontrado que la diferencia de eficacia *in vitro* son mínimas entre una y otra ivermectina y lo que determina su eficacia en campo es su permanencia^{55, 56, 57}.

Dado los argumentos expuestos se puede considerar este ensayo como la presentación de un nuevo antiparasitario con una permanencia de setenta días y resta para asegurar su desarrollo desde llevar acabo en ensayos para eficacia antiparasitaria en campo, así como en desafíos experimentales. Vale la pena en hacer énfasis en que se ha puntualizado que el estudio cinético sea anterior a las pruebas de eficacia dada la enorme cantidad de variables que pueden modificar el resultado de los segundos y el mejor control que se tiene de los primeros^{52, 53, 54}.

8.- CONCLUSIONES

Un completo estudio farmacocinética es una herramienta fundamental sin la cual la aprobación o uso de un preparado se transforma en una tarea imposible. Parámetros como vidas medias de absorción y eliminación, volúmenes de distribución, son herramientas esenciales en la definición del perfil cinético de un medicamento.

Las diferencias en niveles plasmáticos y en vidas medias de eliminación permiten esperar que existan diferencias terapéuticas en cuanto a tiempo entre las formulaciones oleosas (grupos A, B y C) contra la formulación clásica de Ivomec®. Sin embargo este último punto deberá probarse en estudios clínicos. Asimismo, se debe hacer notar que si se quiere un efecto de inicio inmediato (a los 2 o 3 días), este se logrará más fácilmente con la ivermectina de Ivomec® (grupo D).

9.- REFERENCIAS.

1. Altamirano, B. J. J.: Principales antiparasitarios usados en los bovinos de 1977 a 1987. Estudio recapitulativo. Universidad Nacional Autónoma de México. 1989.
2. Goodman. A. G.: Las bases farmacológicas de la terapéutica. *McGraw-hill interamericana*. 9ª Edición. Volumen I. II. México D. F. 1996.
3. Cordero del Campillo M. Rojo V. F. A., Martínez F. A. R, Sánchez A. M. C, Hernández R. S., Navarrete L. C. I., Diez B. P, Quiroz R. H y Carvalho V. M.: *Parasitología Veterinaria*. Editorial McGraw-Hill Interamericana, 1999.
4. Sumano L. H. S.: *Farmacología clínica en bovinos*. Universidad Nacional Autónoma de México. México D. F. Septiembre 1990.
5. Harwood, F. R. y James, T. M.: *Etimología médica y veterinaria*. Editorial Limusa, México, D. F., 1987
6. H. C. Gibbs. The effects of subclinical disease on bovine gastrointestinal nematodiasis. *Compendium on continuing education for the practicing veterinarian*. Vol. 14, No. 5 May 1992. 669-675.
7. Soulsby, E. J. L.: *Parasitología y enfermedades parasitarias en los animales domésticos*. 7ª edición. Nueva Editorial interamericana, S.A. de C. V. primera edición en español 1987, México, D. F. 1987
8. Sumano, L. H. y Ocampo, C. L. *Farmacología Veterinaria*. 2ª Edición. México: *Mc Graw-Hill Interamericana* 1997.
9. Katzung, G. B. *Farmacología básica y clínica*. 4ª Edición. México. *El manual moderno*. 1991.
10. Burg, R. W., Miller, B. M., Baker, E. E., Birnbaun, J. And Cuffie, S.A. Avermectins, new family of potent anthelmintic agents: Producing organisms and fermentation. *Antimicrobiol Agents. Chemother.* 1979, 15: 361-365.

11. Albers-Schonberg, G., Arison, B. H., Chabala, J. C., Douglas, A. W., Escola, P., Fisher, M. H., Hirshfield, J. M., Hoogsteen, A., Lusi, H., Mrozing, J. L., Smith, J. P., Springer, R.L., and Tolman, R.L. Avermectins, a new family of potent anthelmintic agentes: Structure determination, program of 18th interscience coference on antimicrobial agents and chemotherapy, Atlanta, Georgia, 3, 1978, *Imsworld Publications*, London. 1980.
12. Egerton, J. R., Suhayda, D. And Early, C. H. Comparation of ivermectin B1a and B1b fractions as anthelmintic experimentally infected sheep and cattle. Program of the 53rd Annual meeting of American Society of Parasitology, 34, 1978. *American Society of Parasitology*. Washington, D. C. 1978.
13. Guerrero, M.C. Actividad comparada de ivermectina administrada por las vías subcutánea y oral, en ovinos infestados naturalmente por *Melophagus ovinus*. *Vet. Méx.* 1986, 17: 41-43.
14. Heartgard for Cats Chewables packag isert Merck-U.S. Rev. 11/96. Rec 5/3/97.
15. Courtney C. H. Roberson E. L. Antinematodal drugs. In. Adams H. R., editor. *Veterinary pharmacology and therapeutics*. 7th Ed. Ames, Iowa: *Iowa State University Press*; 1995. P. 916-920.
16. López, A. M. E. Efectividad antihelmintica de la Ivermectina contra nematodos entéricos en Bovinos. D. F. México. *Fac. Med. Vet. Y Zoot.*: 1993.
17. Aysa, J. M. Efecto de la ivermectina aplicada tópicamente en ganado bovino contra *Haematobia irritans*. D. F. México. *Fac. Med. Vet. Y Zoot.*: 1993.
18. Mendoza, R. M. A. Eficacia de la ivermectina contra nematodos gastroentéricos en cabras. D. F. México. *Fac. Med. Vet. Y Zoot.*: 1988.
19. Guerrero, M. C. Actividad de ivermectina contra *Otodectes cynotis* en perros infestados naturalmente. *Vet. México*. 1986, 17: 39-40.

20. Curtis, S. K., Housley, R. And Brooks, D. L. Use of ivermectin for treatment of early mite infestation in rabbits. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1998, 196: 1139-1140
21. Heartgard package insert (Merck-U.S.), Rev. 11/96, Rec. 2/26/97.
22. Arrijo-Dechert A, Editor. Equalan liquid (Merck Agvet.-Canada), Inc. Compendium of veterinary products. 5th Ed. Hensall, On. *North Americana compendiums Ltd*; 1997. P. 308-310.
23. Ristic Z, Medieau L., Paradis M., et. al. Ivermectin for treatment of generalized demodicosis in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1995 Nov. 15; 207 (10). 1308-1310.
24. Daughies, A., Epe, C. Survey on the occurrence of parasitic infections in large animals and the respective control measures used by veterinarians in Lower Saxony. *Deutsche Tierärztlich Wochenschrift.* 1995, 2: 81-84.
25. Holter, P., Sommer, C., Gronvold, J. Attractiveness of dung from ivermectin treated cattle to Danish and afrotropical scarabaeid dung beetles. *Vet. Parasitology.* 1993, 48: 159-169.
26. Panadero, R., López, C., Mezo, M., Morrondo, P., Diez, B. P. Effect of early treatment with ivermectin and doramectin on the dynamics of antibody response in cattle naturally infested by *Hypoderma lineatum* and *H. bovis*. *Vet. Parasitology.* 1997, 73: 325-334.
27. Lonneux, J. F., Losson B. Epidemiology of cattle mange. *Annales de medecine veterinaire.* 1996, 140: 317-327.
28. Strong, L., and Wall, R. Effects of ivermectin and moxidectin on the insects of cattle dung. *Bulletin of Entomological Research.* 1994, 84: 403-409.
29. Marley, S. E., Hall, R.D., Corwin, R.M. Ivermectin cattle pour on: duration of a single late spring treatment against horn flies, *Haematobia*

- irritans* (L) (Diptera: Muscidae) in Missouri, USA. *Vet. Parasitology*. 1993, 51: 167-172.
30. Soll, M. D., Carmichael, I. H., Scherer, H. R., and Gross, S. J. The efficacy of ivermectin against *Thelazia rhodesii* (Desmarest, 1828) in the eyes of cattle. *Vet. Parasitology*. 1992, 42: 67-71.
31. Aysa, J. M.: Efecto de la ivermectina aplicada topicamente en ganado bovino contra *Haematobia irritans*. Universidad Nacional Autónoma de México. México D. F. 1993.
32. López, A. M.E.: Efectividad antihelmintica de la ivermectina contra nematodos entericos en bovinos. Universidad Nacional Autónoma de México. México D. F. 1985
33. Vargas, F. P.: Efectividad de la ivermectina contra nematodos gastroentericos y pulmonares en ovinos. Universidad Nacional Autónoma de México. México D. F. 1986.
34. Myers, G. H. Grant, R. J. Effects of fenbendazole and ivermectin on performance of feedlot cattle. *Agri. Practice*. 1988, 9: 39-42.
35. Swan, G. E., Soll, M. D., Gross, S. J. Efficacy of ivermectin against *Prafilaria bovicola* and lesion resolution in cattle. *Vet. Parasitology*. 1991, 40: 267-272.
36. Ali, D. N., Hennessy, D. R. The effect of level of feed intake on the pharmacokinetic disposition and efficacy of ivermectin in sheep. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 1996, 19: 89-94.
37. Baggot, D. G., Ross, D. B., Preston, J. M., Gross, S. J. Nematode burdens and productivity of grazing cattle treated with a prototype sustained release bolus containing ivermectin. *Veterinary Record*. 1994, 135: 503-506.
38. Mendoza, G.P. Efectividad antihelmintica de Avermectina B1a contra el nematodo abomasal *Mecistocirrus digitatus* en Bovinos. D. F.

México. Fac. Med. Vet. Y Zoot.: 1984.

39. Ivomec S. R. Bolus for cattle package Insert (Merck-US), Rev. 3/94, Rec. 2/26/97.

40. Lanusse C. Lifschitz A. Virkel G. Comparative plasma disposition kinetics of Ivermectin, moxidectin and doramectin cattle. *J. Vet. Pharmacol. Ther* 1997 Apr; 20 (2): 91-99.

41. Zingerman J. R. Crodinal J. R. Chern R. T. *et al.* The in vitro and in vivo performance of osmotically controlled delivery systems – Ivomec S. R. bolus. *J controlled Release* 1997 Jul 7: 47 (1): 1-11.

42. Ivomec Pour-On Merck (Agvet-Canada). In: Arrijoja-Dechert A, editor. Compendium of veterinary products. 5th ed. Hensall, ON: North American Compendiums Ltd.; 1997. P. 389.

43. Hutson, D. H., Hawkins, D. R., Paulson, G. D., Struble, C. B. Xenobiotics and food producing animals. Metabolism and residues. *ACS Symposium Series*; No. 503, xii 255pp 1992.

44. Toutain, P. L., Campan, M., Galtier, P., Alvinerie, M. Kinetic and insecticidal properties of ivermectin residues in the milk of dairy cows. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 1988, 11: 288-291.

45. Rowland M., Tozer, T. N. (1989) Variability. In *Clinical Pharmacokinetics: Concepts and Applications* 2nd Ed., pp. 197-211. Lea & Febiger, Philadelphia.

46. García, M. E. Modificaciones del sistema de clasificación climática de Köppen: para adaptarla a las condiciones de la República Mexicana. 3^o Edición. *Offeset Larios S.A.* México 1981.

47. Bernal, J. L., Nozal, M. J., Salas, M., Galante, E., Lumaret, J. P., Del Nozal, M. J: HPLC determination of residual ivermectin in cattle dung following subcutaneous injection. *Journal of Liquid Chromatography*. 1994, 17. 2429-2444.

48. Oehler, D.D., Miller J. A.: Liquid Chromatographic determination of ivermectin in bovine serum. *Journal Association. Off Anal. Chem. Vol.*, 72 No. 1, 1989. Pag. 59.
49. Dickinson, C. M.: Improved high-performance liquid chromatographic method for quantitation of ivermectin in whole blood, serum or muscle tissue. *Journal of Chromatography* , 528 (1990) 250-257.
50. Rabel, S. R., Stobaugh, J. F., Heining R. And Bostick J. M.: Improvements in detection sensitivity for the determination of ivermectin in plasma using chromatographic techniques and laser induced fluorescence detection with automated derivation. *Journal of Chromatography*. 617 (1993) 79-86.
51. Bakke O. M., Carné X., García A. F.: Ensayos clínicos con medicamentos, Fundamentos básicos, metodología y práctica. Doyma, S.A. 1994.
52. Clark B., Smith D. A.: Introduction of pharmacokinetic. Editorial Acribia S.A. 1989.
53. Baggot J. D.: Principios de farmacología clínica veterinaria. Editorial Acribia S.A. 1977.
54. Hill R.: Pharmacology for veterinary technicians. American veterinary publications, Inc. United States of America. 1993.
55. Errecalde J. O. y col. Farmacocinética de una formulación de ivermectina al 1% p/p inyectable, de acción prolongada. *Veterinaria Argentina* Vol XV. N° 143, Mayo 1998.
56. Toutain P.L. y col. Comparative pharmacokinetics of doramectin and ivermectin in cattle. *Veterinary Parasitology*. 72, 3-8. 1997
57. James V. and col. Direct determination of avermectins in plasma at nanogram levels by high performance liquid chromatography. *Journal of pharmaceutical sciences*. Vol. 72, N° 12 December 1983.

Cuadro 1-a. En el presente cuadro se observan los principales nemátodos, en el ganado bovino, así como su localización en los tejidos y órganos, al igual que el tipo de daño que ocasionan.

TUBO DIGESTIVO	APARATO CIRCULATORIO	PIEL Y TEJIDO SUBCUTANEO
<i>Toxocara vitolorum</i> *(ID, Mig)	<i>Elaeophora poel</i>	<i>Rhabditis bovis</i>
<i>Gongylonema pulchrum</i>	<i>Onchocerca armillata</i>	<i>Stephanofilaria dedoesi</i>
<i>Gongylonema verrucosum</i> *(Eso, R, Mig)		<i>Stephanofilaria stilesi</i>
<i>Mecistocirrus digitatus</i> (A)	APARATO UROGENITAL	<i>Parafilaria bovicola</i>
<i>Haemonchus contortus</i>	<i>Stephanurus dentatus</i>	<i>Onchocerca dukei</i>
<i>Haemonchus placei</i> (A)	<i>Dioctophyma renale</i>	<i>Dracunculus medinensis</i>
<i>Trichostrongylus axei</i> (A)		OJO
<i>Trichostrongylus colubriformis</i> (A, ID)	APARATO RESPIRATORIO	<i>Thelazia rhodesii</i>
<i>Ostertagia ostertagi</i>	<i>Dictyocaulus viviparus</i>	<i>Thelazia gulosa</i>
<i>Ostertagia trifurcata</i>	<i>Mammonogamus laryngeus</i>	<i>Setaria sp.</i>
<i>Ostertagia circumcincta</i> (A)	<i>Mammonogamus nasicola</i>	CAVIDADES SEROSAS
<i>Skrabinagia boevi</i> *(ID, IG)		<i>Setaria labiato-papilosa</i>
<i>Cooperia oncophora</i>	MUSCULO Y TENDONES	<i>Setaria yehi</i>
<i>Cooperia punctata</i> (ID, A)	<i>Onchocerca gibsoni</i>	<i>Setaria digitata</i>
<i>Nematodirus filicollis</i>	<i>Onchocerca gutturosa</i>	<i>Setaria cervi</i>
<i>Nematodirus helvetianus</i> (ID)	<i>Onchocerca lienalis</i>	
<i>Agriostomum vryburgi</i> *(ID)		
<i>Bunostomum phobotomum</i> (ID, Mig, Mig al exterior)		
<i>Strongyloides papillosus</i> *(ID)		
<i>Trichuris ovis</i>		
<i>Trichuris globulosa</i> (C)		
<i>Capillaria bovis</i> *(C)		
<i>Oesophagostomum radiatum</i> *(ID, IG, CO)		
<i>Chabertia ovira</i> *(CO)		

*Daño mecánico (presión)

ID = Intestino delgado

A = Abomaso (Cuajar)

(A) Daño al epitelio o mucosa (H) Hemorragias

Mig = Migración del parásito Eso = Esófago R = Rúmen

IG = Intestino Grueso C = Ciego CO = Colon

Cuadro 1-b. A continuación se muestran los principales artrópodos que infestan al ganado bovino (insectos, garrapatas y ácaro).

<i>Hypoderma bovis</i> (Larva)	<i>Otobius megnini</i>	<i>Rhipicephalus pulchellu</i>
<i>Hypoderma lineata</i> (Larva)	<i>Ixodes ricinus</i>	<i>Haemaphysalis cinnabarina</i>
<i>Dermatobia hominis</i> (Larva)	<i>Ixodes pilosus</i>	<i>punctata</i>
<i>Chrysomyia bezziana</i> (Larva)	<i>Ixodes pacificus</i>	<i>Haemaphysalis bispinosa</i>
<i>Callitroga hominivorax</i> (Larva)	<i>Ixodes persulcatus</i>	<i>Haemaphysalis bancroffi</i>
<i>Callitroga macellaria</i> (Larva)	<i>Ixodes scapularis</i>	<i>Dermacentor albipictus</i>
<i>Haematobia exigua</i>	<i>Ixodes cookei</i>	<i>Dermacentor reticulatus</i>
<i>Haematobia istimulans</i>	<i>Ixodes rubicundus</i>	<i>Dermacentor venustus</i>
<i>Haematobia irritans</i>	<i>Boophilus annulatus</i>	<i>Dermacentor andersoni</i>
<i>Haematobia minuta</i>	<i>Boophilus decoloratus</i>	<i>Anocentor nitens</i>
<i>Hippobosca equina</i>	<i>Boophilus microplus</i>	<i>Dermacentor occidentalis</i>
<i>Hippobosca rufipes</i>	<i>Boophilus calcuratus</i>	<i>Dermacentor nigrolineatus</i>
<i>Damalina bovis</i>	<i>Margaropus winthemi</i>	<i>Amblyomma americanus</i>
<i>Haematopinus eurystemus</i>	<i>Hyalomma plumbeum</i>	<i>Amblyomma imitator</i>
<i>Haematopinus quadripertusus</i>	<i>plumbeum</i>	<i>Amblyoma cajennense</i>
<i>Linognathus vituli</i>	<i>Hyalomma dentritum</i>	<i>Amblyoma hebraeum</i>
<i>Psorergates bos</i>	<i>scupence</i>	<i>Amblyoma variegatum</i>
<i>Raillietia auris</i>	<i>Hyalomma impressum</i>	<i>Amblyoma maculatum</i>
<i>Solenopotes capillatus</i>	<i>Hyalomma dentritum</i>	<i>Rhipicentor bicornis</i>
<i>Vermipsylla ioffi</i>	<i>mauneticum</i>	<i>Sarcoptes scabiei</i>
<i>Vermipsylla perplexa</i>	<i>Trombicula sp.</i>	<i>Psoroptes bovis</i>
<i>Vermipsylla alacurt</i>	<i>Rhipicephalus capensis</i>	<i>Psoroptes natalensis</i>
<i>Vermipsylla dorcadia</i>	<i>Rhipicephalus ayeri</i>	<i>Chorioptes bovis</i>
<i>Raillietia auris</i>	<i>Rhipicephalus evertsi</i>	<i>Demodex bovis</i>
<i>Raillietia hopkinsi</i>	<i>Rhipicephalus</i>	
	<i>sanguineus</i>	
	<i>Rhipicephalus simus</i>	
	<i>Rhipicephalus neavei</i>	
	<i>Rhipicephalus jeanelli</i>	

Cuadro 2. Espectro de acción de la ivermectina y hospedadores.

GASTROENTERICOS	PULMONARES, RENALES, CARDIACO Y OJO	EXTERNOS
<i>Ancylostoma braziliense</i> ²	<i>Aelurostrongylus abstrusus</i> ^{5(gato)}	Insectos (larvas)
<i>Ancylostoma caninum</i> ^{2, 5}	<i>Dictyocaulus viviparus</i> ¹	<i>Dermatobia hominis</i> ^{1, 6}
<i>Ancylostoma tubaeforme</i>	<i>Dictyocaulus filaria</i> ⁴	<i>Haemotobia iritans</i> ¹
<i>Agriostomum vryburgi</i> ¹	<i>Dirofilaria immitis</i> ^{2, 6}	<i>Onchocerca sp</i> ^{1, 2, 3, 4, 7}
<i>Bonustomum phebptomum</i> ¹	<i>Microfiliria</i> ²	Acaros
<i>Cooperaria oncophora</i> ^{1, 3}	<i>Filaroides osleri</i> ⁶	<i>Demodex sp</i> ^{1, 2, 3, 4, 5}
<i>Cooperaria punctata</i> ^{1, 3, 4}	<i>Thelazia rhodesii</i> ¹	<i>Notoedres cati</i> ⁶
<i>Cooperaria curtice</i> ⁴		<i>Sarcoptes scabiei</i> ^{1, 3, 4, 5}
<i>Chabertia ovina</i> ⁴		<i>Otodectes cynotis</i> ⁶
<i>Haemonchus placei</i> ^{1, 4}		<i>Cheyletiella blakei</i> ⁶
<i>Haemonchus contortus</i> ^{1, 4}		<i>Hyalomma sp</i> ¹
<i>Haemonchus silmilis</i> ¹		<i>Haemaphysalis sp</i> ¹
<i>Nematodirus spathiger (adulto)</i> ⁴		<i>Rhipicephalus sp</i> ¹
<i>Nematodirus helvetianus</i> ^{1, 4}		<i>Dermacentor sp</i> ^{1, 4}
<i>Mecistocirrus digitatus</i> ²		<i>Amblyoma sp</i> ¹
<i>Mesocestoides lineatus</i> ^{2, 6}		
<i>Oedemgena tarandi</i> ⁶		Pulgas
<i>Oesophagostomun radiatum</i> ¹		<i>Ctenocephalides canis</i> ⁶
<i>Oesophagostomum columbianum</i> ⁴		<i>Ctenocephalides felis</i> ⁶
<i>Ostertagia ostertagi</i> ^{1, 4}		
<i>Ostertagia cricumcinta</i> ⁴		Garrapatas
<i>Physaloptera preputialis</i> ⁶		<i>Boophilus sp</i> ^{1, 3, 4, 5, 6}
<i>Strongyloides papillosus</i> ^{1, 4}		
<i>Toxocara cati</i> ⁶		
<i>Toxocara canis</i> ⁶		
<i>Toxocara leonina</i> ⁶		
<i>Trichuris vulpis</i> ^{1, 6}		
<i>Tricuris ovis</i> ⁴		
<i>Trichostrongylus axei</i> ^{1, 2, 3, 5}		
<i>Trichostrongylus colubriformis</i> ^{1, 4}		

1 BOVINOS.

2 HUMANOS Y PRIMATES

3 CABALLO, MULA Y ASNOS

4 OVINOS Y CAPRINOS

5 PERROS Y GATOS

6 CIERVOS, HERBIVOROS SILVESTRES.

Cuadro 3. Grupos, dosis, vehículo y cantidad administrada subcutáneamente, de los fármacos a cada uno de los animales de los grupos del estudio.

Tratamiento \ Grupo	A	B	C	D
No. de animales	6	6	6	6
Dosis ($\mu\text{g}/\text{kg}$) o (ml de producto / kg de peso)	600 (1ml/33kg)	600 (1ml/33kg)	600 (1ml/33kg)	200 (1ml/50kg)
PRODUCTO Ivermectina (mg/ml)	19.8	19.8	19.8	10
VEHÍCULO	oleoso	oleoso	oleoso	acuoso
Aceite de cacahuete	50%	100%	30%	—
Propilenglicol	50%	—	30%	—
Pilivinilpirrodidona	—	—	40%	—

Cuadro 4. Recuperación de ivermectina del plasma de bovino con una absorbancia de 245 nm y una inyección de 100 µl.

Concentración añadida (ng/ml)	Concentración media recuperada (ng/ml)	Número de determinaciones	Porcentaje de recuperación
1	1	3	95
5	4.6	3	92
10	9.9	3	99
15	14.1	3	94
20	19	3	95
35	32.5	3	93
50	47.7	3	95.4
80	75.6	3	94.5
110	105.2	3	95.5
150	142	3	94.7
200	190.3	3	95.2
250	239.9	3	96
300	283.8	3	94.6

Cuadro 5. Curva patrón obtenida del análisis cromatográfico de líquidos de alta resolución, utilizada para calcular las concentraciones en el plasma de los bovinos del estudio.

Concentración ng/ml	Area bajo la curva
5	0.00079514
10	0.00085497
15	0.00098893
20	0.0011381
35	0.0012463
50	0.0013678
80	0.0014127
110	0.0016698

Cuadro 6. Variables farmacocinéticas obtenidas por comparación entre los tres grupos (A, B, y C) mediante pruebas de Kruskal-Wallis y Dunn.

VARIABLE	DIFERENCIA ESTADÍSTICA P<0.05
α HALF	No hay diferencia entre los grupos B y C (8.86 y 8.54 respectivamente) pero si entre el grupo A (20.23)
β HALF	No hay diferencia entre los grupos B y C (8.95 y 8.35 respectivamente) pero si entre el grupo A (12.98)
K ELIM	No hay diferencia entre grupos
K AB HALF	No hay diferencia entre grupos
AUC	Hay diferencia entre todos los grupos, siendo que el grupo B es el mas elevado con 33541.1 y los demás A y C con 1088.0 y 2341.5 respectivamente
TRAPEZOIDAL AUC	Los grupos A y C no difieren entre ellos pero si entre el grupo B
RESIDENCE TIME	No hay diferencia entre los grupos B y C (40.06 y 39.87 respectivamente) pero si hay entre el grupo A con 11.18

Cuadro 8. Comparaciones entre algunos estudios publicados de ivermectinas con respecto a concentraciones detectadas en plasma, suero y sangre e bovinos contra los resultados obtenidos en la prueba.

FÁRMACO	DOSIS µg/kg	VÍA	PRO**	Tmax (días)	Cmax (ng/ml)	DIAS DETECTADO
IVERMECTINA ¹	500	SC*	Acuoso	5	77	14
IVERMECTINA 1% ^{2P}	1ml/50 kg	SC	Acuoso	3-4	30-42	30
DORAMECTINA ^{3P}	200	SC	Acuoso	5.3	32	35
IVERMECTINA ^{3P}	200	SC	Acuoso	4.0	32	35
AVERMECTINA ^{4P}	200	SC	Acuoso	1.5	71	15
IVERMECTINA(Ivomec) ^{4P}		SC	Acuoso	2.70	37.21	30
IVERMECTINA (Rank) ^{4P}		SC	Acuoso	3.10	38.83	30
GRUPO A ^P	600	SC	Oleoso	42	21.91	98
GRUPO B ^P	600	SC	Oleoso	42	30.69	98
GRUPO C ^P	600	SC	Oleoso	42	30.46	84
GRUPO D ^P	200	SC	Acuoso	3	27.39	21

* = Subcutánea. ** = Producto

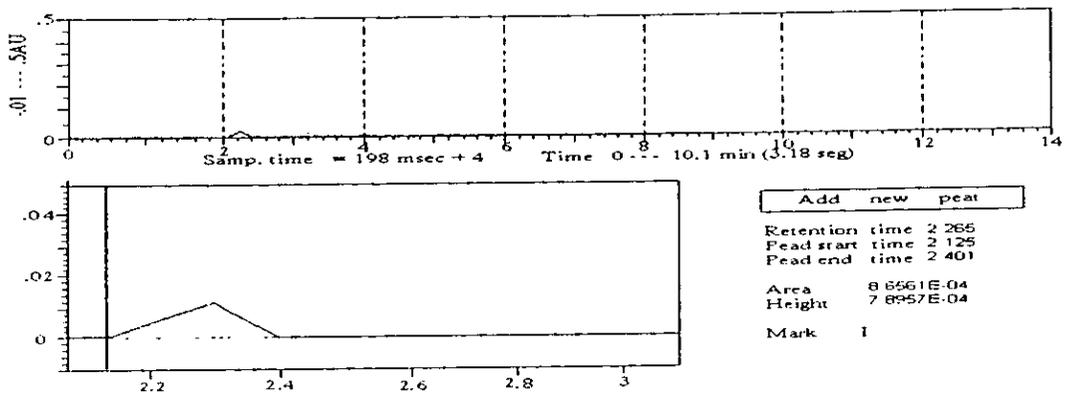
P = Plasma

1. Herbert J., Schnitzerling and James N.: Normal phase liquid chromatographic determination of nanogram quantities of ivermectin in cattle blood or plasma. J. ASSOC. OFF. ANAL. CHEM. Vol. 68, No. 1, 1983, 36-40.
2. Errecalde J.O. y col. Farmacocinética de una formulación de ivermectina al 1% p/p inyectable, de acción prolongada. *Veterinaria Argentina* Vol XV, N° 143, Mayo 1998.
3. Toutain P.L. y col. Comparative pharmacokinetics of doramectin and ivermectin in cattle. *Veterinary Parasitology*. 72, 3-8. 1997
4. James V. y col. Direct determination of avermectins in plasma at nanogram levels by high performance liquid chromatography. *Journal of pharmaceutical sciences*. Vol. 72, N° 12 December 1983.

FIGURA 1

Estos dos gráficos son un ejemplo de los obtenidos del análisis por medio de la cromatografía de líquidos de alta resolución. En ellos se muestra el tiempo de cada corrida, el pico o serie de picos obtenidos en cada una de ellas, los limites de cada uno de los picos, necesarios para que el software determine el área de cada uno de ellos.

Bovino 6 del grupo "A" del día 42 de la prueba.



Bovino 68 del grupo "D" del día 42 de la prueba.

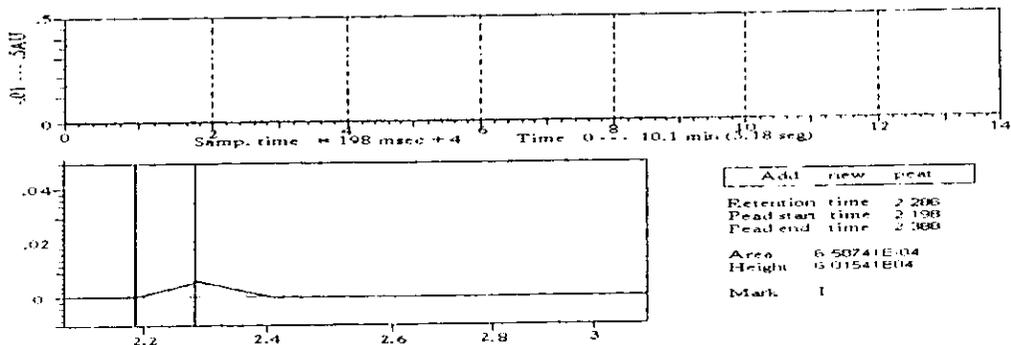


FIGURA 2

Modelo # 14 de Pka Análisis, en donde muestra un modelo de 2 compartimentos con una cinética de primer orden.

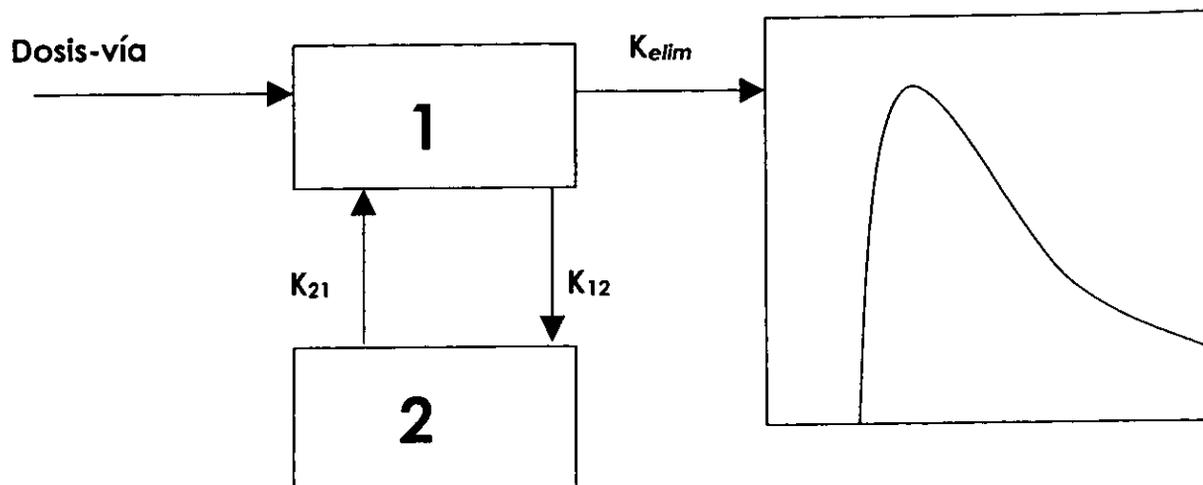


FIGURA 3

Gráfica de la curva de calibración del plasma, los cuales se analizaron por cromatografía de líquidos de alta resolución obteniendo las áreas de los picos referentes a ivermectina. En el cuadro se muestra los valores obtenidos de la regresión lineal a la que se sometió el trazo.

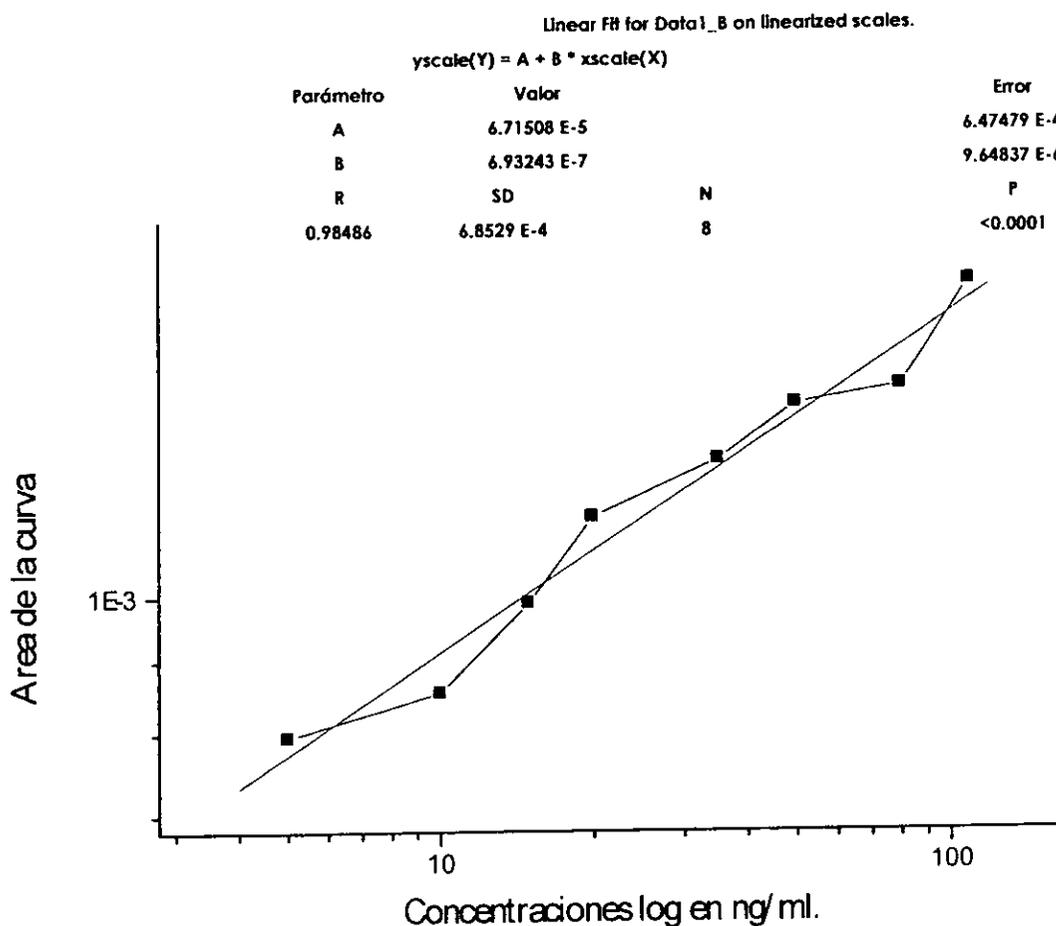
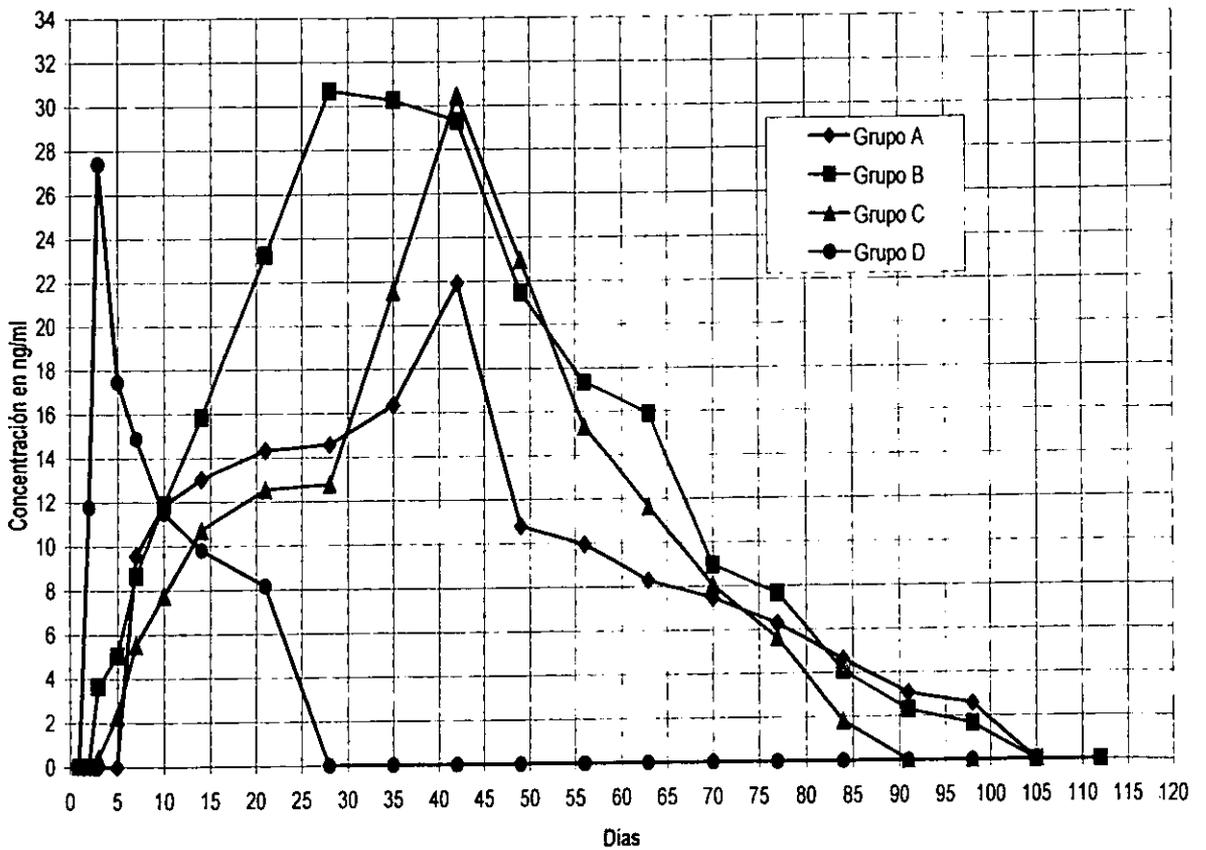


FIGURA 4.

Muestra los cuatro grupos del estudio, se observa el tiempo en que se presentan sus concentraciones (ng/ml) de Ivermectina en el plasma de bovinos, en los cuales son tres con vehiculo oleoso y el estándar de oro. Aplicados vía subcutanea.



Anexo 1.

Fase móvil:

1. Se tomó y pesó 0.0005 g de la ivermectina y se diluyó en 10ml de fase móvil, obteniendo una concentración de 50 000 ng/ml.
2. De la solución anterior se toma 0.1 ml y se lleno a 10 ml de fase móvil. Esta solución se le llamó solución madre y se obtuvo una concentración de 500 ng/ml.
3. De la solución madre se extrajo 0.6 ml y c.b.p a 1 ml de fase móvil teniendo una concentración de 300 ng/ml.
4. De la solución madre se extrajo 0.5 ml y c.b.p a 1 ml de fase móvil teniendo una concentración de 250 ng/ml.
5. De la solución madre se extrajo 0.4 ml y c.b.p a 1 ml de fase móvil teniendo una concentración de 200 ng/ml.
6. De la solución madre se extrajo 0.3 ml y c.b.p a 1 ml de fase móvil teniendo una concentración de 150 ng/ml.
7. De la solución madre se extrajo 0.22 ml y c.b.p a 1 ml de fase móvil teniendo una concentración de 110 ng/ml.
8. De la solución madre se extrajo 0.145 ml y c.b.p a 1 ml de fase móvil teniendo una concentración de 80 ng/ml.
9. De la solución madre se extrajo 0.1 ml y c.b.p a 1 ml de fase móvil teniendo una concentración de 50 ng/ml.
10. De la solución madre se extrajo 0.07 ml y c.b.p a 1 ml de fase móvil teniendo una concentración de 35 ng/ml.
11. De la solución madre se extrajo 0.04 ml y c.b.p a 1 ml de fase móvil teniendo una concentración de 20 ng/ml.
12. De la solución madre se extrajo 0.03 ml y c.b.p a 1 ml de fase móvil teniendo una concentración de 15 ng/ml.
13. De la solución madre se extrajo 0.02 ml y c.b.p a 1 ml de fase móvil

teniendo una concentración de 10 ng/ml.

14. De la solución madre se extrajo 0.01 ml y c.b.p a 1 ml de fase móvil teniendo una concentración de 5 ng/ml.

15. De la solución madre se extrajo 0.002 ml y c.b.p a 1 ml de fase móvil teniendo una concentración de 1 ng/ml

Plasma de bovino sin tratar:

1. Se tomó y pesó 0.0005 g de la ivermectina y se diluyó en 5 ml de plasma limpio (sin tratar), obteniendo una concentración de 100 000 ng/ml.

2. De la solución anterior se tomó 25 μ l y se llenó a 5 ml de plasma limpio (sin tratar). Esta solución es la llamada solución madre y esta a una concentración de 500 ng/ml.

3. De la solución madre se extrajo 0.6 ml y c.b.p a 1 ml de fase móvil teniendo una concentración de 300 ng/ml.

4. De la solución madre se extrajo 0.5 ml y c.b.p a 1 ml de plasma limpio (sin tratar) teniendo una concentración de 250 ng/ml.

5. De la solución madre se extrajo 0.4 ml y c.b.p a 1 ml de plasma limpio (sin tratar) teniendo una concentración de 200 ng/ml.

6. De la solución madre se extrajo 0.3 ml y c.b.p a 1 ml de plasma limpio (sin tratar) teniendo una concentración de 150 ng/ml.

7. De la solución madre se extrajo 0.22 ml y c.b.p a 1 ml de plasma limpio (sin tratar) teniendo una concentración de 110 ng/ml.

8. De la solución madre se extrajo 0.145 ml y c.b.p a 1 ml de plasma limpio (sin tratar) teniendo una concentración de 80 ng/ml.

9. De la solución madre se extrajo 0.1 ml y c.b.p a 1 ml de plasma limpio (sin tratar) teniendo una concentración de 50 ng/ml.

10. De la solución madre se extrajo 0.07 ml y c.b.p a 1 ml de plasma limpio (sin tratar) teniendo una concentración de 35 ng/ml.
11. De la solución madre se extrajo 0.04 ml y c.b.p a 1 ml de plasma limpio (sin tratar) teniendo una concentración de 20 ng/ml.
12. De la solución madre se extrajo 0.03 ml y c.b.p a 1 ml de plasma limpio (sin tratar) teniendo una concentración de 15 ng/ml.
13. De la solución madre se extrajo 0.02 ml y c.b.p a 1 ml de plasma limpio (sin tratar) teniendo una concentración de 10 ng/ml.
14. De la solución madre se extrajo 0.01 ml y c.b.p a 1 ml de plasma limpio (sin tratar) teniendo una concentración de 5 ng/ml.
15. De la solución madre se extrajo 0.002 ml y c.b.p a 1 ml de plasma limpio (sin tratar) teniendo una concentración de 1 ng/ml

ANEXO 2

Los siguientes cuadros se encuentran las áreas de las curvas obtenidas del análisis de la muestra por medio del equipo de cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR).

GRUPO A, promedio de las áreas de las curvas obtenidas en el análisis en CLAR

Días \ Animal	6	46	45	51	102	106
1	0.000265	0.000268	0.000305	0.000156	0.000108	0.00011
2	0.000324	0.000321	0.000345	0.000171	0.000263	0.000113
3	0.000344	0.000341	0.000494	0.000296	0.000379	0.000181
5	0.000485	0.000361	0.000596	0.000336	0.000475	0.000338
7	0.001308	0.001139	0.001236	0.00092	0.00106	0.000992
10	0.001478	0.001218	0.001464	0.001063	0.001065	0.001034
14	0.001464	0.001361	0.001382	0.001074	0.001196	0.001184
21	0.001505	0.001523	0.001415	0.001196	0.001207	0.001189
28	0.001355	0.001896	0.001181	0.001206	0.001251	0.001218
35	0.001647	0.001956	0.001182	0.001321	0.001263	0.001249
42	0.001308	0.002144	0.00198	0.001549	0.001546	0.001706
49	0.000998	0.001057	0.001126	0.001362	0.00121	0.00126
56	0.000991	0.000973	0.00107	0.001273	0.001202	0.001253
63	0.000884	0.000866	0.000936	0.001251	0.001164	0.001182
70	0.000797	0.000855	0.000906	0.00122	0.001085	0.001183
77	0.000796	0.000816	0.000796	0.001199	0.000936	0.001163
84	0.000784	0.000783	0.000785	0.001021	0.000871	0.000978
91	0.000718	0.000759	0.000756	0.000873	0.000764	0.000839
98	0.000678	0.000757	0.000754	0.000778	0.000755	0.000807
105	0.000239	0.000206	0.000197	0.000231	0.000165	0.000236
112	0.000238	0.000165	0.000168	0.000217	0.000156	0.000225

**GRUPO B, promedio de las áreas de las curvas obtenidas en el análisis en
CLAR**

Días \ Animal	34	15	40	16	14	103
1	0.000515	0.000582	0.000541	0.000525	0.000581	0.000518
2	0.000644	0.000584	0.000586	0.000544	0.000669	0.000523
3	0.000940	0.000585	0.000882	0.000631	0.001078	0.000827
5	0.001028	0.000549	0.000904	0.000666	0.001251	0.000877
7	0.001144	0.000842	0.001026	0.001031	0.001359	0.000987
10	0.001175	0.000861	0.001065	0.001206	0.001691	0.001327
14	0.001201	0.000884	0.001415	0.001628	0.001963	0.001379
21	0.001791	0.001192	0.001769	0.002007	0.002256	0.001601
28	0.002001	0.001244	0.002655	0.002649	0.002605	0.001624
35	0.002341	0.001642	0.002196	0.002599	0.002291	0.001579
42	0.002457	0.002088	0.002101	0.002054	0.002144	0.001527
49	0.002151	0.001343	0.001594	0.001548	0.001957	0.001513
56	0.001802	0.000954	0.001375	0.001491	0.001924	0.001362
63	0.001752	0.000933	0.001331	0.001268	0.001851	0.001351
70	0.001396	0.000761	0.001081	0.001007	0.001212	0.001027
77	0.001268	0.000658	0.001106	0.000784	0.001200	0.000983
84	0.001191	0.000508	0.000955	0.000767	0.000939	0.000707
91	0.000941	0.000508	0.000899	0.000766	0.000777	0.000663
98	0.000855	0.000506	0.000833	0.000625	0.000762	0.000651
105	0.000551	0.000501	0.000505	0.000503	0.000510	0.000634
112	0.000541	0.000421	0.000503	0.0005	0.000452	0.000551

**GRUPO C, promedio de las áreas de las curvas obtenidas en el análisis en
CLAR**

Días \ Animal	34	15	40	16	14	103
1	0.000612	0.000632	0.000648	0.000558	0.000531	0.000518
2	0.000616	0.000658	0.000657	0.000612	0.000619	0.000523
3	0.000627	0.000663	0.000682	0.000724	0.000728	0.000577
5	0.000638	0.000686	0.000890	0.000799	0.000905	0.000627
7	0.000644	0.000698	0.000951	0.000891	0.001459	0.000837
10	0.000658	0.000706	0.001030	0.001001	0.001555	0.001177
14	0.000684	0.000732	0.001051	0.001478	0.001813	0.001229
21	0.000779	0.000842	0.001089	RIP	0.002101	0.001451
28	0.000705	0.000859	0.001355	RIP	0.002075	0.001324
35	0.001077	0.001371	0.001807	RIP	0.002401	0.001779
42	0.002090	0.001848	0.001933	RIP	0.002694	0.002027
49	0.002027	0.000883	0.001694	RIP	0.002257	0.001913
56	0.001709	0.000850	0.000975	RIP	0.001924	0.001470
63	0.001078	0.000783	0.000934	RIP	0.001901	0.001351
70	0.000718	0.000549	0.000835	RIP	0.001749	0.001327
77	0.000597	0.000529	0.000858	RIP	0.001377	0.001233
84	0.000583	0.000524	0.000701	RIP	0.001054	0.000807
91	0.000515	0.000513	0.000599	RIP	0.000927	0.000663
98	0.000511	0.000505	0.000553	RIP	0.000912	0.000651
105	0.000501	0.000503	0.000505	RIP	0.000810	0.000634
112	0.000484	0.000501	0.000501	RIP	0.000710	0.000551

. GRUPO D, promedio de las áreas de las curvas obtenidas en el análisis en CLAR

Días \ Animal	34	15	40	16	14	103
1	0.000375	0.000439	0.000211	8.44E-05	0.000492	0.000437
2	0.001343	0.001233	0.001424	0.000908	0.001324	0.001063
3	0.002124	0.001929	0.001823	0.001879	0.001892	0.002173
5	0.001897	0.001773	0.001587	0.001712	0.001498	0.001924
7	0.001587	0.001505	0.001233	0.001392	0.001082	0.001395
10	0.001542	0.001033	0.001175	0.001324	0.001077	0.001057
14	0.001394	0.000962	0.001412	0.001066	0.001021	0.00087
21	0.00127	0.000906	0.001208	0.001044	0.000992	0.000829
28	0.000997	0.000747	0.00115	0.000953	0.000779	0.000761
35	0.000501	0.000103	0.000677	0.000501	0.000192	0.000284
42	0.000339	6.02E-05	0.000463	0.000329	5.73E-05	0.000229
49	0.000257	5.37E-05	0.000256	0.000213	5.18E-05	0.000113
56	0.000197	5.24E-05	0.000108	6.03E-05	4.29E-05	8.44E-05
63	8.29E-05	5.04E-05	8.61E-05	5.45E-05	4.05E-05	6.27E-05
70	5.83E-05	2.76E-05	6.32E-05	5.12E-05	3.77E-05	5.12E-05
77	5.13E-05	1.92E-05	5.51E-05	5.01E-05	2.57E-05	5E-05
84	5E-05	1.61E-05	5.38E-05	5E-05	2.55E-05	4.37E-05
91	4.96E-05	1.36E-05	5E-05	4.12E-05	1.92E-05	3.73E-05
98	4.51E-05	7.38E-06	3.42E-05	2.58E-05	1.83E-05	2.26E-05
105	4.24E-05	5.27E-06	2.87E-05	1.27E-05	1.07E-05	6.88E-06
112	4.12E-05	5.04E-06	1.51E-05	6.27E-06	7.23E-06	5.12E-06

Anexo 3 a. Concentraciones obtenidas de ivermectina administrada subcutaneamente a los bovinos del grupo "A" expresada en ng/ml de plasma

Dias\Animal	6	46	45	51	102	106	Promedio	Concentración
1	-7.92	-7.85	-7.08	-10.18	-11.17	-11.14	-9.22	0
2	-6.69	-6.76	-6.26	-9.88	-7.97	-11.07	-8.10	0
3	-6.28	-6.35	-3.18	-7.28	-5.56	-9.66	-6.38	0
5	-3.37	-5.92	-1.07	-6.46	-3.57	-6.41	-4.47	0
7	13.68	10.18	12.19	5.65	8.53	7.14	9.56	9.56
10	17.20	11.83	16.90	8.60	8.64	8.01	11.86	11.86
14	16.92	14.77	15.20	8.84	11.35	11.12	13.03	13.03
21	17.77	18.13	15.89	11.35	11.59	11.21	14.32	14.32
28	14.66	25.85	11.04	11.56	12.49	11.81	14.57	14.57
35	20.71	27.09	11.08	13.94	12.74	12.45	16.34	16.34
42	13.68	30.99	27.60	18.66	18.60	21.92	21.91	21.91
49	7.25	8.47	9.91	14.80	11.64	12.68	10.79	10.79
56	7.11	6.74	8.75	12.96	11.47	12.53	9.93	9.93
63	4.90	4.52	5.97	12.49	10.70	11.07	8.28	8.28
70	3.09	4.30	5.35	11.86	9.05	11.10	7.46	7.46
77	3.07	3.49	3.08	11.41	5.97	10.67	6.28	6.28
84	2.84	2.81	2.86	7.73	4.62	6.84	4.62	4.62
91	2.75	2.31	2.25	4.66	2.42	3.98	3.06	3.06
98	2.74	2.27	2.20	2.71	2.23	3.30	2.58	2.58
105	-8.46	-9.14	-9.33	-8.63	-9.99	-8.53	-9.01	0
112	-8.47	-9.99	-9.93	-8.92	-10.18	-8.76	-9.37	0

Anexo 3 b. Concentraciones obtenidas de ivermectina administrada subcutaneamente a los bovinos del grupo "B" expresada en ng/ml de plasma

Dias\Animal	57	105	71	68	54	13	Promedio	Concentración
1	-2.74	-1.35	-2.21	-2.53	-1.38	-2.69	-2.15	0
2	-0.08	-1.30	-1.28	-2.14	0.44	-2.58	-1.16	0
3	6.05	-1.29	4.86	-0.34	8.92	3.73	3.65	3.65
5	7.88	-1.19	6.05	0.38	12.50	4.76	5.06	5.06
7	10.28	4.04	7.83	7.94	14.73	7.04	8.64	8.64
10	10.93	4.42	8.65	11.56	21.59	14.08	11.87	11.87
14	11.46	4.90	15.90	20.31	27.25	15.15	15.83	15.83
21	23.67	11.29	23.23	28.16	33.30	19.74	23.23	23.23
28	28.03	12.36	41.57	41.44	40.54	20.22	30.69	30.69
35	35.07	20.60	32.06	40.42	34.03	19.28	30.24	30.24
42	37.48	29.82	30.10	29.13	30.98	18.22	29.29	29.29
49	31.13	14.40	19.60	18.64	27.13	17.92	21.47	21.47
56	23.90	6.27	15.07	17.47	26.43	14.80	17.32	17.32
63	22.87	5.91	14.15	12.85	24.92	14.58	15.88	15.88
70	15.50	2.35	8.98	7.44	11.70	7.87	8.97	8.97
77	12.84	2.34	9.50	2.82	11.45	6.94	7.65	7.65
84	11.25	-2.88	6.37	2.48	6.04	1.24	4.08	4.08
91	6.08	-2.89	5.21	2.32	2.69	0.32	2.29	2.29
98	4.30	-2.92	3.84	2.22	2.38	0.07	1.65	1.65
105	-2.00	-3.03	-2.94	-2.99	-2.84	-0.27	-2.34	0
112	-2.21	-3.05	-2.99	-3.05	-2.85	-2.00	-2.69	0

Anexo 3 c. Concentraciones obtenidas de ivermectina administrada subcutáneamente a los bovinos del grupo "C" expresada en ng/ml de plasma

Días\Animal	6	46	45	51	102	106	Promedio	Concentración
1	-0.76	-0.31	0.00	-1.85	-2.42	-2.69	-1.34	0
2	-0.64	0.21	0.20	-0.98	-0.59	-2.58	-0.73	0
3	-0.41	0.32	0.72	1.58	1.67	-1.45	0.40	0.40
5	-0.20	0.79	5.01	3.14	5.34	-0.42	2.28	2.28
7	-0.07	1.05	6.28	5.04	16.80	3.93	5.51	5.51
10	0.21	1.21	7.92	7.31	18.79	10.97	7.74	7.74
14	0.76	1.76	8.36	17.20	24.14	12.05	10.71	10.71
21	2.72	4.03	9.15	RIP	30.10	16.63	12.53	12.53
28	1.20	4.39	14.65	RIP	29.56	14.01	12.76	12.76
35	8.90	14.99	24.01	RIP	36.30	23.42	21.53	21.53
42	29.88	24.85	26.63	RIP	42.37	28.57	30.46	30.46
49	28.58	4.87	21.67	RIP	33.34	26.20	22.93	22.93
56	21.99	4.20	6.79	RIP	26.43	17.04	15.29	15.29
63	8.93	2.80	5.93	RIP	25.95	14.58	11.64	11.64
70	1.47	-2.03	3.88	RIP	22.82	14.08	8.04	8.04
77	-1.04	-2.45	4.36	RIP	15.12	12.12	5.62	5.62
84	-1.34	-2.56	1.12	RIP	8.43	3.31	1.79	1.79
91	-2.75	-2.79	-1.00	RIP	5.80	0.32	-0.08	0
98	-2.83	-2.95	-1.96	RIP	5.49	0.07	-0.44	0
105	-3.03	-2.99	-2.94	RIP	3.37	-0.27	-1.17	0
112	-3.38	-3.03	-3.03	RIP	1.29	-2.00	-2.03	0

Anexo 3 d. Concentraciones obtenidas de ivermectina administrada subcutáneamente a los bovinos del grupo "D" expresada en ng/ml de plasma

Días\Animal	57	105	71	68	54	13	Promedio	Concentración
1	-5.63	-4.32	-9.04	-11.66	-3.21	-4.35	-6.37	0
2	14.40	12.12	16.08	5.39	14.01	8.60	11.77	11.77
3	30.57	26.54	24.34	25.50	25.78	31.59	27.39	27.39
5	15.88	13.31	19.46	22.05	17.62	16.43	17.45	17.45
7	8.45	7.76	12.12	10.43	9.01	5.47	14.87	14.87
10	0.53	0.98	8.93	7.00	8.90	3.49	11.47	11.47
14	-1.46	-6.52	0.84	4.66	7.73	0.62	9.80	9.80
21	-2.90	-7.36	-1.58	1.21	7.14	-1.76	8.16	8.16
28	-3.24	-8.07	-2.67	-6.32	-2.72	-2.35	-3.48	0
35	-3.93	-11.28	-3.16	-3.03	-9.42	-7.52	-5.61	0
42	-6.38	-12.16	-3.83	-6.59	-12.22	-8.67	-8.31	0
49	-8.08	-12.29	-8.10	-9.00	-12.33	-11.07	-10.15	0
56	-9.33	-12.32	-11.17	-12.16	-12.52	-11.66	-11.53	0
63	-11.69	-12.36	-11.62	-12.28	-12.57	-12.11	-12.11	0
70	-12.20	-12.84	-12.10	-12.35	-12.63	-12.35	-12.41	0
77	-12.35	-13.01	-12.27	-12.37	-12.87	-12.37	-12.54	0
84	-12.37	-13.07	-12.29	-12.37	-12.88	-12.50	-12.58	0
91	-12.38	-13.13	-12.37	-12.55	-13.01	-12.64	-12.68	0
98	-12.47	-13.25	-12.70	-12.87	-13.03	-12.94	-12.88	0
105	-12.53	-13.30	-12.81	-13.14	-13.18	-13.26	-13.04	0
112	-12.55	-13.30	-13.09	-13.28	-13.26	-13.30	-13.13	0

ANEXO 4.

Parámetros farmacocinéticos de cada uno de los grupos del estudio. Obteniendo sus valores estadísticos descriptivos. Para los términos farmacocinéticos se debe de consultar el glosario.

GRUPO A

Variables/Animal	6	46	45	51	102	106
K12	-9.973185	0.43811058	-0.0415301	0.3233	0.5393	0.3821
K21	10.1753964	-0.23181520	0.0030280	-0.1815	-0.3930	-0.2382
K ELIM	0.00101459	-0.03255401	0.0707550	-0.0201	-0.01156	-0.01693
α HALF	6.74590951	7.97998938	74.0721	11.4718	10.2379	10.9010
β HALF	6.89870999	7.97814902	30.2750	11.4878	10.3340	10.9288
K ELIM HALF	683.178634	-21.2922185	9.79646	-34.5062	-59.9833	-40.9368
K AB HALF	6.39883164	7.98877286	11.037018	11.4931	10.2617	10.9513
D OVER V	1.02785432	-56.0779381	44.1304	-23.1007	-10.8001	-18.3628
AUC	1013.07215	1722.61208	623.70840	1150.0004	934.6120	1084.4989
AUMC	29830.4309	67223.2672	-96746.352	63597.8504	43732.349	56002.5317
RESIDENCE TIME	29.4455146	39.0240309	-155.11472	55.3025	46.7920	51.6391
TRAPEZOIDAL AUC	944.740000	1425.55500	1065.8600	807.2651	809.8400	964.7700
AUC TO LAST T	1012.30798	1714.57034	1170.4835	721.2358	581.8919	1048.0993
AUMC TO LAST T	29736.1994	66210.6084	44590.220	5142.2387	3947.8281	5189.6124
RESIDENCE TIME TO LAST T	29.3746566	38.6164435	38.095557	23.2541	29.6330	48.8404
TRAPEZOIDAL AUC TO LAST T	944.740000	1425.55500	1065.8600	951.0219	909.8400	964.7700

VARIABLES	Promedio	Desviación estándar	Error Estándar	Media na
K12	-1.39	4.21	1.72	0.35
K21	1.52	4.24	1.73	-0.21
K ELIM	-0.003	0.04	0.02	-0.01
α HALF	20.23	26.44	10.79	10.57
β HALF	12.98	8.66	3.53	10.63
K ELIM HALF	89.38	291.83	119.14	-27.90
K AB HALF	9.69	2.04	0.83	10.61
D OVER V	-10.53	32.91	13.44	-14.58
AUC	1088.08	360.91	147.34	1048.79
AUMC	27273.35	62288.29	25429.09	49867.44
RESIDENCE TIME	11.18	81.99	33.47	42.91
TRAPEZOIDAL AUC	1003.00	229.34	93.63	954.75
AUC TO LAST T	1041.43	3907	161.70	1030.20
AUMC TO LAST T	25802	25809.42	10536.65	17462.91
RESIDENCE TIME TO LAST T	34.64	9.08	3.71	33.86
TRAPEZOIDAL AUC TO LAST T	1043.63	194.34	79.34	957.90

GRUPO B

Variables\Animal	34	15	40	16	14	103
K12	0.302277164	0.2441545	0.88076225	0.1151414	0.32165447	-3.5053477
K21	-0.118937212	-0.24487261	-0.7251751	-0.2211544	1.24477256	3.66399255
K ELIM	-0.041992529	-0.02454178	-0.0075545	-.02156281	-0.2156144	0.00175366
α HALF	9.7337662	8.02145447	9.37622810	9.2445178	8.24556117	8.52800702
β HALF	9.88421613	9.25413614	9.35333608	9.25182644	7.21451441	8.76817753
K ELIM HALF	-16.5064405	-26.2154	-91.751798	-85.45114	-75.235689	-39.2563
K AB HALF	9.73181784	7.256424468	7.591531	9.2421748	8.21561151	8.51042994
D OVER V	-95.2472700	-25.1454149	-20.018167	-35.25184	-24.547971	1.37210474
AUC	2268.19562	2547.55251	2649.80213	4511.44711	6325.24115	782.419863
AUMC	113251.7964	10254.41614	10421.8021	25874.2541	12458.4414	28986.2365
RESIDENCE TIME	49.9303479	41.5687566	39.3310669	34.2541871	38.244154	37.0469077
TRAPEZOIDAL AUC	2056.01500	2457.25781	2534.845	2354.4541	2245.2544	2547.0214
AUC TO LAST T	2220.43693	2625.255774	2628.74921	2567.25898	2654.21154	2154.25896
AUMC TO LAST T	107054.0905	104891.2545	101529.804	106254.289	106529.210	104571.124
RESIDENCE TIME TO LAST T	48.2130742	40.25471	38.6228567	41.265894	37.241144	35.65412
TRAPEZOIDAL AUC TO LAST T	2056.01500	2514.24551	2534.8450	2125.25445	2100.368	2547.14545

VARIABLES	Promedio	Desviación estándar	Error Estándar	Mediana
K12	0.89	1.31	0.53	0.31
K21	0.60	1.64	0.67	-0.73
K ELIM	-0.08	0.10	0.04	-0.22
α HALF	8.86	0.69	0.28	8.02
β HALF	8.95	0.92	0.38	7.21
K ELIM HALF	-55.73	32.38	13.22	-91.75
K AB HALF	8.42	0.98	0.39	7.26
D OVER V	-33.14	32.75	13.37	-95.25
AUC	3180.77	1945.57	794.27	782.42
AUMC	33541.15	39886.27	16283.5	10254.41
RESIDENCE TIME	40.06	5.41	2.21	34.25
TRAPEZOIDAL AUC	2365.80	189.95	77.55	2056.01
AUC TO LAST T	228832.68	404113.57	164978.6	2220.44
AUMC TO LAST T	105138.29	2012.67	821.67	101529.80
RESIDENCE TIME TO LAST T	40.21	4.41	1.80	35.65
TRAPEZOIDAL AUC TO LAST T	2312.97	241.26	98.5	2056.01

GRUPO C

Variables\Animal	73	36	47	104	101
K12	0.0586873463	0.065471547	0.293015291	5.7576167	0.289032311
K21	0.0725417749	0.023154984	-0.087152552	-5.61847961	-0.099148051
K ELIM	0.261794653	-0.02547254	-0.060559926	-0.00085088	-0.049612848
α HALF	5.10830524	8.245711161	9.47240340	9.98892004	9.88191248
β HALF	4.95250740	7.254114514	9.61004202	10.0610575	9.88397361
K ELIM HALF	2.64767509	2.652541144	-11.4456410	-814.620843	-13.9711225
K AB HALF	5.08784570	8.24171711	9.31501566	9.96235733	9.86657316
D OVER V	-14099.1812	-217.724581	-96.599172	-2.69670108	-76.3582032
AUC	3855.8793	1548.124514	1595.10055	3169.29646	1539.08122
AUMC	-544520.9153	80324.12414	82071.5834	137933.306	80039.8449
RESIDENCE TIME	12.1107051	40.25418742	51.4522946	43.521743	52.0049520
TRAPEZOIDAL AUC	1547.2414514	1235.541785	1322.64500	2965.36500	1273.26000
AUC TO LAST T	1854.2541896	1545.417114	1564.1839	3116.12176	1502.66915
AUMC TO LAST T	47852.541155	68211.8718	78079.5380	131017.158	75306.3406
RESIDENCE TIME TO LAST T	45.11562667	40.2581186	49.9171068	42.0449418	50.1150508
TRAPEZOIDAL AUC TO LAST T	1608.4588989	1203.871816	1322.64500	2965.36500	1273.26000

VARIABLES	Promedio	Desviación estándar	Error Estándar	Mediana
K12	1.29	2.50	1.12	0.29
K21	-1.14	2.25	1.12	-0.09
K ELIM	0.03	0.13	0.06	-0.03
α HALF	8.54	2.04	0.91	9.47
β HALF	8.35	2.21	0.99	9.61
K ELIM HALF	-166.94	362.13	161.95	-11.44
K AB HALF	8.49	2.02	0.91	9.31
D OVER V	-2898.5	6261.85	2800.38	-96.59
AUC	2341.49	1096.47	490.36	1595.10
AUMC	184977.92	202508.34	90564.48	82071.5
RESIDENCE TIME	39.87	16.32	7.30	43.52
TRAPEZOIDAL AUC	1668.76	734.81	328.62	1322.60
AUC TO LAST T	1916.48	684.86	306.28	1564.10
AUMC TO LAST T	80093.44	30825.49	13785.58	75306.3
RESIDENCE TIME TO LAST T	45.48	4.48	2.0	45.11
TRAPEZOIDAL AUC TO LAST T	1674.71	737.72	329.92	1322.64

GRUPO D

Variables\Animal	57	105	71	68	54	13
K12	0.391355226	-0.570443446	570.438921	104.626513	276.105326	-01962362
K21	0.192348805	0.049405648	-0.00239956	-0.0019111	-0.0016401	0.1049298
K ELIM	0.499930791	0.955606826	-568.101404	-102.82493	-274.76107	0.5881582
α HALF	0.702905643	3.19637444	0.593660577	0.41187646	1.03243538	2.7872209
β HALF	7.10811612	3.18373878	0.593683448	5.93595810	1.03264098	2.7930987
K ELIM HALF	1.38648628	0.72534766	-0.001220112	-0.0067410	-0.0025227	1.1785046
K AB HALF	7.17856763	3.17906351	37.8168853	32.820454	41.4584279	2.7934903
D OVER V	323.419171	122.060448	-533839.4510	-44548.399	-89923.081	122.18599
AUC	646.927888	127.730825	939.690428	433.245118	327.277366	207.74341
AUMC	11232.9167	-187.665292	54341.4500	14571.0385	17050.9118	1191.0880
RESIDENCE TIME	17.3634758	-1.46922477	57.8290982	33.6323202	52.0992698	5.7334573
TRAPEZOIDAL AUC	768.510000	301.114000	656.840000	494.555000	329.561000	456.05625
AUC TO LAST T	646.840909	127.730828	811.868545	408.903965	284.186851	207.74341
AUMC TO LAST T	11222.2097	-187.664912	33051.6632	10692.3005	9647.44999	1191.0880
RESIDENCE TIME TO LAST T	17.3492578	-1.46922176	40.7106093	26.1486838	33.9475593	5.7334574
TRAPEZOIDAL AUC TO LAST T	768.510000	301.114000	656.840000	494.555000	329.561000	456.05625

VARIABLES	Promedio	Desviación estándar	Error Estándar	Mediana
K12	155.33	231.59	94.55	52.51
K21	0.06	0.08	0.03	0.02
K ELIM	-157.26	228.2	93.16	-51.15
α HALF	1.45	1.21	.5	.87
β HALF	3.44	2.61	1.06	2.99
K ELIM HALF	.54	.64	.26	.36
K AB HALF	20.85	18.32	7.48	19.98
D OVER V	-111290.5	210115.14	85779.15	-22213.12
AUC	447.05	302.12	123.34	380.2
AUMC	16366.6	19882.01	8116.8	12901.97
RESIDENCE TIME	27.52	24.41	9.96	25.46
TRAPEZOIDAL AUC	501.07	182.9	74.67	475.27
AUC TO LAST T	414.5	266.3	108.61	346.5
AUMC TO LAST T	10936.15	11913.03	4863.47	10169.85
RESIDENCE TIME TO LAST T	20.39	16.32	6.66	21.72
TRAPEZOIDAL AUC TO LAST T	501.09	182.89	74.66	475.27

GLOSARIO

K₁₂ Constante de la tasa de transferencia de primer orden para la distribución de fármaco entre los compartimientos central y periférico. Este va del primero al segundo.

K₂₁ Constante de la tasa de transferencia de primer orden para la distribución de fármaco entre los compartimientos central y periférico. Este va del segundo al primero.

K ELIM Constante de la tasa de eliminación de primer orden para la desaparición de fármaco del compartimiento central.

α HALF Vida media de α , la cual esta relacionada con las pendientes de la fase de distribución, de la curva biexponencial de disposición del fármaco.

β HALF Vida media de β , es la constante de la tasa o velocidad de eliminación total y se obtiene de la pendiente terminal de un trazo semilogarítmico en el que se relaciona la concentración de fármaco en plasma con el tiempo; la expresión $0,693/\beta$ es la vida media (biológica) de un fármaco que experimenta eliminación exponencial (primer orden).

K ELIM HALF Vida media de eliminación.

K AB HALF Vida media de absorción aparente de primer orden.

AUC Área bajo la curva, obtenida al relacionar concentración de fármaco en plasma con el tiempo desde $t = 0$ hasta $t = \infty$ después de la administración de una dosis única. De igual manera representa a la área que está debajo de la curva de tiempo y concentración en sangre para un fármaco es la que indica qué porcentaje de la dosis llega efectivamente a plasma y contribuye a la acción farmacológica., también se toma tiene en cuenta como una medida de uso común del grado de disponibilidad del fármaco. Y la biodisponibilidad (disponibilidad) se define como la fracción de un fármaco no alterado que alcanza la circulación general después de su administración por cualquier vía. ⁷

AUMC Área bajo el momento de la curva.

RESIDENCE TIME Tiempo de residencia del último punto

TRAPEZOIDAL AUC Área bajo la curva trapezoidal.