

REVISIÓN DE LITERATURA

Seguridad de la ivermectina: toxicidad y reacciones adversas en diversas especies de mamíferos

Safety of ivermectin: toxicity and adverse reactions in several mammal species

Aránzazu González-Canga,^{*1} Ph.D, Nélica Fernández-Martínez,¹ Ph.D, Ana Sahagún-Prieto,¹ Ph.D, Juan García-Vieitez,¹ Ph.D, María José Díez Liébana,¹ Ph.D, Pedro Pablo Tamame-Martín,² M.Sc, Matilde Sierra-Vega,¹ Ph.D.

¹Universidad de León. Departamento de Ciencias Biomédicas. Área de Farmacología. León. España. ²Matadero GYPISA-Talavera. Talavera de la Reina, Toledo. *Correspondencia: agonc@unileon.es

Recibido: Enero 12 de 2010; Aceptado: Julio 8 de 2010.

RESUMEN

La ivermectina es un fármaco antiparasitario muy utilizado en Medicina Veterinaria, dado su espectro de actividad que abarca tanto endo como ectoparásitos, elevada eficacia y amplio margen de seguridad. No obstante, su administración puede dar lugar a efectos tóxicos. La mayoría de ellos derivan de la sobredosificación del compuesto, aunque también se han descrito, a dosis terapéuticas, casos de susceptibilidad extrema a los efectos neurotóxicos del fármaco en determinadas razas o subpoblaciones de animales, así como reacciones anafilácticas por la destrucción masiva de parásitos.

Palabras clave: ivermectina, toxicidad, efectos adversos.

ABSTRACT

The antiparasitic drug Ivermectin is frequently used in veterinary medicine, due to its broad spectrum of activity (both against endo- and ectoparasites, high efficacy and wide margin of safety). However, its administration can give rise to toxic effects. Most of them come from the overdosage of the compound, although, at therapeutic doses, it also has been described an increased susceptibility to Ivermectin toxicosis in some breeds and subpopulations of animals, as well as severe anaphylactic reactions due to the sudden massive release of parasite toxins.

Key words: Ivermectin, toxicity, adverse effects.

INTRODUCCIÓN

La ivermectina es un antiparasitario eficaz frente a numerosos nematodos, así como frente a ectoparásitos de diversas especies animales. Este compuesto tiene un amplio margen de seguridad en rumiantes, cerdos y équidos, así como en la mayor parte de las razas de perros. Éste es al menos 10 veces la dosis terapéutica, que oscila entre 6 y 500 µg/kg (0.006-0.5 mg/kg), según la especie, indicación y vía de administración (1,2). Sin embargo, su administración puede dar lugar a efectos tóxicos. El objetivo del presente trabajo fue resumir las investigaciones realizadas por otros autores en este campo.

Toxicidad aguda. La toxicidad aguda de este compuesto se ha investigado en diversas especies de animales de laboratorio (3). Los signos de toxicidad fueron semejantes tras la administración oral e intraperitoneal, tanto en ratones como en ratas, y consistieron en ataxia, temblores y actividad reducida, muriendo los animales entre 1 y 2 días después. La ivermectina era más tóxica en ratas jóvenes (de 1-2 días) que en adultos, dado el escaso desarrollo de la barrera hematoencefálica, que permitiría el acceso del compuesto al sistema nervioso central, con la consecuente depresión clínica. Los valores de dosis letal, DL_{50} , determinados en éste y otros ensayos (4, 5) muestran un amplio margen de seguridad del compuesto (Tabla 1).

Tabla 1. DL_{50} de la ivermectina en distintas especies de animales de laboratorio.

Autor	Especie	Vía de administración	DL_{50} (mg/kg)
(3)	Ratón	oral	25
		intraperitoneal	30
	Rata	oral	50
		intraperitoneal	55
neonato	oral	02-Mar	
	tópica	> 660	
	Conejo	tópica	406
(4)	Ratón	intraperitoneal	15
(5)	Rata	subcutánea	50

Diversos investigadores han relacionado los efectos tóxicos del fármaco con su interacción con la glicoproteína-P, que limitaría su acceso al sistema nervioso central. En este sentido, la ausencia de esta proteína determinaba la acumulación de la ivermectina en el cerebro de ratones transgénicos (alcanzando concentraciones 94 veces más elevadas que en los animales en los que ésta se expresaba con normalidad), lo que coincidía con una mayor susceptibilidad a los efectos neurotóxicos del compuesto en estos ratones (DL_{50} de 0.6 y 60 mg/kg) (6,7). Por otro lado, en ratones CF-1, se atribuyó el que un 25% de los animales fueran extremadamente susceptibles a estos efectos tóxicos a la ausencia de glicoproteína-P en el epitelio intestinal y el endotelio de los capilares cerebrales, tejidos barrera para el acceso a la circulación sistémica y al sistema nervioso central (8). Así, los niveles plasmáticos y tisulares del fármaco, 24 horas tras su administración oral, fueron mayores en dichos ratones (2.5; 33; 7 y 2.9 veces, respectivamente, en plasma, cerebro, testículos e intestino delgado, ovarios y vesícula biliar) que en los que no manifestaban signos de toxicidad, en los que, además, se detectaron elevadas cantidades de esta proteína en los tejidos.

Esta susceptibilidad se debería a la expresión alterada, únicamente, del gen *mdr1a*. Así, en ratones CF-1 de genotipo *mdr1a* *-/-*, y que por tanto no expresaban la proteína en las células endoteliales cerebrales, dosis orales de 0.3-0.8 mg/kg producían temblores musculares, ataxia y letargia en 2-8 horas, mientras que en ratones con genotipos *-/+* y *+/+* no se observó neurotoxicidad. Además, todos los animales expresaban con normalidad los genes *mdr1b* y *mdr2* (en glándulas adrenales, riñón y útero gestante: *mdr1b*, e hígado: *mdr2*) (9). Asimismo, las concentraciones cerebrales eran mayores en los animales *-/-*, y se incrementaban a medida que transcurría el tiempo de la administración, alcanzando a las 24 horas valores 70 veces superiores a los de ratones *+/+*, en los que los niveles se habían mantenido estables (10).

En el ganado vacuno se observó que una dosis subcutánea (8 mg/kg de ivermectina

González-Canga - Seguridad de la ivermectina: toxicidad y reacciones adversas 2131

formulada en propilenglicol) producía ataxia, fasciculaciones musculares, depresión motora, decúbito lateral, bradicardia y midriasis, muriendo uno de los siete animales tratados. Signos idénticos fueron descritos en animales que recibieron únicamente el vehículo, atribuyéndose, por tanto, el efecto tóxico al vehículo de la formulación (11).

De forma similar, también se atribuyó al vehículo la toxicidad, en ovejas que ingirieron ivermectina (8 mg/kg) formulada en propilenglicol y que presentaron ataxia seguida de postración, dado que los animales que recibieron sólo el propilenglicol manifestaron los mismos signos y que no apareció signo alguno en ovejas tratadas con una formulación acuosa (12).

Por su parte, ni en cabras (13) ni renos (14) se han observado signos de toxicidad con dosis subcutáneas de 1.6 ó 2 mg/kg, respectivamente.

En el cerdo, una dosis subcutánea de 30 mg/kg daba lugar, en 24 horas, a ataxia y letargia, midriasis, postración y anorexia, mientras que con 15 mg/kg no se produjeron signos de toxicidad (15).

Signos parecidos a los anteriormente citados, se describieron, tras administrar una dosis oral de 2 mg/kg, en caballos (durante dos días consecutivos) (16) y en una cebría de 3 meses (17): ataxia, depresión y pérdida parcial de la visión, recuperándose completamente todos los animales. Recientemente, aunque en este caso a la dosis oral de 0.2 mg/kg, tres caballos mostraron signos de intoxicación severa al compuesto. Dos de los animales se recuperaron y el tercero fue sacrificado, detectándose elevadas concentraciones de ivermectina en el tejido cerebral (18).

La sobredosis y la susceptibilidad en función de la raza son las dos causas de toxicidad en perros. Así, dosis orales de 10 mg/kg daban lugar, en Beagles, a midriasis, ataxia, temblores musculares y muerte en 12-24 horas, calculándose una DL_{50} de 80 mg/kg (3). Otros autores (19) encontraron signos semejantes en un Doberman Pinscher que ingirió 3.5 mg/kg: temblores, decúbito lateral y midriasis.

En perros de raza Collie se han observado casos de intoxicación caracterizados por la aparición de signos que reflejan la afectación del sistema nervioso central. Así, administrando dosis orales de 0.1-2.5 mg/kg, se comprobó que, con 0.1 mg/kg tres de los catorce perros utilizados desarrollaban signos medios de toxicidad (sialorrea, vómitos, temblores y ataxia), mientras que con 0.2 mg/kg se producían signos severos (temblores que progresaban a debilidad, depresión y coma) en el 50% de los animales. A las dosis de 0.6 y 2.5 mg/kg, sólo ensayadas en perros que no habían mostrado signos severos previamente, únicamente en uno de ellos hubo manifestaciones de toxicidad. Los autores clasificaron, por tanto, a los animales como sensibles e insensibles, al manifestar o no signos de toxicidad con la dosis de 0.2 mg/kg (20).

Inicialmente se descartó que, en esta raza, la toxicidad surgiera de niveles plasmáticos más elevados en los perros sensibles (21) ya que, con una dosis oral de 0.1 mg/kg, la concentración plasmática máxima, el tiempo al que ésta se alcanza y el área bajo la curva de niveles plasmáticos eran semejantes en dos lotes de animales: sensibles e insensibles, según la clasificación propuesta por Paul et al (20) También se descartó que se debiera a una mayor concentración de ivermectina libre, al no detectarse diferencias significativas en los porcentajes de fármaco libre - unido a las proteínas plasmáticas en Collies sensibles e insensibles (22). Estos autores consideraron que estas diferencias podían deberse a otro aspecto de la distribución del fármaco, en concreto a un paso diferente de la barrera hematoencefálica, cuyo origen podían ser diferencias anatómicas o fisiológicas. Una hipótesis semejante había sido propuesta previamente por Pulliam et al (23), que detectaron, con una dosis oral de 0.2 mg/kg, mayor cantidad de ivermectina (entre 10 y 100 veces) en el cerebro de aquellos Collie que habían mostrado signos neurológicos, sugiriendo una mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica en estos animales.

Recientemente, se ha atribuido la susceptibilidad extrema de algunos Collies a

que carecen de glicoproteína P (24, 25). Estos autores detectaron una mutación a nivel del cuarto exón del gen que codifica dicha proteína, que da lugar a un defecto en su traducción. Así, la secuencia de este gen se correspondía en un 99.9% a la de perros no susceptibles al fármaco, situándose la única diferencia en la ausencia, en los Collies susceptibles, de cuatro pares de bases en el ADN. Este cambio estructural resulta en la traducción, en los animales homocigóticos, de un codón *stop* prematuro, obteniéndose así una proteína de sólo un 7.1% de la longitud normal.

En este sentido, ya se han realizado estudios para determinar el porcentaje de Collies que portan el alelo mutante. Así, en Estados Unidos (26) se comprobó que de los 40 animales estudiados, un 35% (14 perros) eran homocigóticos para el alelo mutante, mientras que un 42% (17 animales) eran heterocigóticos, concluyendo que un elevado porcentaje de Collies podría presentar reacciones adversas a la ivermectina. En Francia (27), los porcentajes hallados para animales homocigóticos y heterocigóticos fueron, respectivamente, 48 y 32%, de un total de 83 Collies.

Aunque los trabajos más numerosos se han llevado a cabo en Collies, también se ha descrito hipersusceptibilidad en otras razas, fundamentalmente perros de pastor. Así, un Bobtail que ingirió 0.15 mg/kg presentó, entre otros signos, decúbito lateral, midriasis y nistagmo (28), mientras que en dos Pastores Australianos tratados con 0.15-0.3 mg/kg se observó sialorrea, hipotermia, bradicardia, bradipnea, ausencia de reflejo pupilar y coma (29).

En este sentido, varios autores han determinado, en diversos países, la frecuencia del alelo mutante en diferentes razas de perros de pastor (30-32), destacando la elevada proporción de animales que presentaba esta mutación y la importancia de su conocimiento a la hora de establecer un tratamiento farmacológico en estas razas, por la posibilidad de presentación de reacciones adversas graves. Así, en Australia se estudió (32) la frecuencia del alelo mutante en las siguientes razas:

Collie (33 animales), Pastor Australiano (17 animales), Border Collie (7 animales) y Shetland (7 animales). Los resultados obtenidos por estos autores se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Genotipos para el gen MDR1 en distintas razas de perros en Australia.

RAZA	GENOTIPO (número de animales)		
	+/+	+/-	-/-
Collie	4	21	8
Pastor Australiano	5	6	3
Border Collie	7	0	0
Shetland	4	3	0

En un estudio realizado el mismo año en Alemania (30), en el que se usó un número mucho más elevado de animales que en los trabajos realizados hasta el momento, se obtuvieron resultados similares. Éstos se detallan a continuación, en la tabla 3.

Tabla 3. Genotipos para el gen MDR1 en distintas razas de perros en Alemania.

RAZA	GENOTIPO (%)			Número de animales
	+/+	+/-	-/-	
Collie	23.9	43.1	33	578
Shetland	45.7	48.6	5.7	140
Pastor Australiano	67.9	25.2	6.9	333
Border Collie	99.1	0.6	0	334
Bobtail	87.5	12.5	0	24
Waller	62.9	37.1	0	62

Otro trabajo, desarrollado en Japón (31), estudió la frecuencia de esta mutación en ocho razas de perros. Estos autores, además del Collie, Pastor Australiano y Shetland, ampliaron las razas de perros investigadas, incluyendo grupos diferentes al de perros de pastor: Golden Retriever y Labrador Retriever (perros cobradores de caza), Dachshund (Teckels) y 2 razas de origen japonés: Shih Tzu (perros de compañía) y Shiba Inu (perros de trineo). Los porcentajes de animales que presentaban el alelo mutante fue muy elevado en el Collie (58.3% de 12 animales) y el Pastor Australiano (33.3% de 9 animales), siendo de 1.2% en el Shetland

(42 animales). En el resto de las razas ensayadas no se encontró este alelo.

Por otra parte, en un estudio desarrollado en Estados Unidos e Inglaterra (33), se obtuvieron los siguientes resultados (Tabla 4).

Tabla 4. Genotipos para el gen MDR1 en distintas razas de perros en Estados Unidos e Inglaterra.

RAZA	GENOTIPO (%)			Número de animales
	+/+	+/-	-/-	
Collie	22	46.8	31.2	263
Shetland	84.2	14.7	1.1	190
Pastor Australiano	68.5	29.8	1.7	178
Pastor Australiano (miniatura)	51.8	44.6	3.6	56
Bobtail	92.7	7.3	0	151
McNab	68.6	28.6	2.8	35
Whippet	32.6	51.7	15.7	89
Silken Windhound	65.5	33.3	1.2	84

Si bien los porcentajes calculados son semejantes a los determinados en estudios previos, estos investigadores resaltaron el hecho de haber hallado el gen mutante en las dos razas de perros no pastores que emplearon en su ensayo: Whippet y Silken Windhound (lebreles).

No obstante, hay que tener en cuenta que, en esta especie, el margen de seguridad es amplio ya que la ivermectina se administra mensualmente a la dosis de 0.006 mg/kg, dosis basada en la eficacia frente a *Dirofilaria immitis* (34) y muy alejada de las anteriormente señaladas.

En cuanto a los gatos, una dosis subcutánea de 0.3 mg/kg causó miosis, ataxia, temblores musculares, debilidad, coma y la muerte, a un animal de 4 meses (35). Signos similares se describieron en dos gatos de un mes, pero tratados con dosis 250 y 125 veces superiores a la terapéutica, así como en un gato de 2 años que recibió unas 16 veces la dosis terapéutica por vía subcutánea: salivación, lacrimo, midriasis, taquipnea, taquicardia y ataxia (36).

Toxicidad subaguda y crónica. En animales de laboratorio, la ingestión diaria de ivermectina durante el período de organogénesis en ratones (0.4-0.8 mg/kg), ratas (10 mg/kg) y conejos (3-6 mg/kg), incrementó la incidencia de paladar hendido. No obstante, no se la consideró embriotóxica dado que la frecuencia de presentación de anomalías era muy baja (3). En otro estudio (37), la incidencia de paladar hendido determinada tras la administración oral diaria de 1.5 mg/kg, durante 9 días, a ratones CF-1 hembras, de un derivado de la ivermectina, fue de 100; 41 y 0%, respectivamente, en fetos con genotipos *mdr1a* -/-, +/- y +/+, lo que reflejaría la importancia de que la glicoproteína-P forme parte de la barrera fetoplacentaria, a la hora de proteger al feto de potenciales teratógenos.

En ratas preñadas tratadas diariamente, a lo largo de 70 días, con dosis orales de 0.05; 0.1; 0.2; 0.4; 1.2 y 3.6 mg/kg, se comprobó que a partir de 0.4 mg/kg aumentaba la mortalidad de las crías de hasta 10 días de edad (coincidiendo con el periodo de formación de la barrera hematoencefálica) y que descendía el peso de los supervivientes en relación con los neonatos de madres no tratadas. Y se comprobó que esta toxicidad neonatal se producía a través de la leche y no por la exposición en el útero (38).

Recientemente, se ha evaluado el efecto de la ivermectina sobre la fertilidad de ratas macho, administrándose, para ello, intraperitonealmente, durante 8 semanas a la dosis semanal de 0.3 mg/kg (39). El compuesto dio lugar a un ligero descenso en el peso de los testículos, epidídimo, vesículas seminales y próstata, si bien no influía ni en la histomorfología de dichos órganos ni en las características del semen. La coadministración con verapamil, también sustrato de la glicoproteína-P, potenció este efecto y, además, provocó anomalías histomorfológicas y alteró el semen (disminuyendo la motilidad de los espermatozoides y causando alteraciones en su morfología), lo que se explicó en base a una interacción entre ambos compuestos que habría facilitado el paso de la ivermectina a través de la barrera hematotesticular.

También en conejos macho se determinó que la administración repetida de la ivermectina originaba una disminución en el peso de los órganos sexuales (40).

La ivermectina no tuvo repercusiones negativas sobre la implantación ni el desarrollo embrionario y fetal, tras su administración a una dosis del doble de la terapéutica, repetida bien durante la primera fase de la gestación bien en el periodo final de la preñez, por vía subcutánea a vacas (11), ovejas (12) y cerdas (41), y por vía oral a yeguas (42), siendo la descendencia normal en todos los casos, al igual que en perros Beagle que ingirieron dosis dobles de la terapéutica, a intervalos mensuales, durante un total de 8 meses (43).

El antiparasitario tampoco alteró el potencial reproductivo de los machos. La administración subcutánea del doble de la dosis terapéutica no redujo la calidad del semen en toros (11) o cerdos (41), ni afectó a la libido, el peso o la histomorfología de los testículos en la primera especie (11). En cuanto a la especie ovina, se indicó que la ivermectina reducía la concentración de espermatozoides y su motilidad (44). Esto contrasta con lo señalado en un ensayo previo (45), en el que con una dosis oral del doble de la terapéutica, repetida 6 veces a intervalos de 21 días, no hubo cambios ni en la histología testicular ni en la calidad del semen en machos de raza Merina, de forma similar a lo comprobado en caballos sementales tratados por vía oral a la dosis habitual (46).

Finalmente, en monos *rhesus* adultos que ingirieron, diariamente durante 16 días, 1.2 mg/kg no se detectaron efectos indeseables, ni tampoco en neonatos que recibieron, durante el mismo tiempo, dosis diarias de 0.1 mg/kg, animales en los que no se encontraron ni anomalías en los parámetros hematológicos o bioquímicos ni en la anatomía e histología de los distintos órganos (3).

Reacciones adversas. En el ganado vacuno, el tratamiento con ivermectina en animales infectados por *Hypoderma bovis* e *H. lineatum*, provocó, respectivamente, hemorragias en el canal espinal y paresia, así como esofagitis edematosa, relacionándose dichas reacciones adversas con la muerte de las larvas provocada por el fármaco (47). La incidencia de estas reacciones es muy baja, de un 0.0001%, y se evitaría no tratando a los animales durante la migración larvaria (1).

También en los caballos se ha descrito la aparición de edema subcutáneo, sobre todo en la línea ventral media, que se atribuyó a una reacción de hipersensibilidad a las microfilarias muertas de *Onchocerca cervicalis* al administrar la ivermectina, resolviéndose el edema en 3-4 días sin terapia adicional (48). En 1984, Karns y Luther (49) señalaron que 366 de 3316 animales desarrollaban reacciones adversas, consistiendo el 91% de ellas en edema de la línea ventral media.

En esta especie, se observaron importantes efectos adversos tras la administración intramuscular de ivermectina, que fueron achacados a la inyección intravenosa accidental o a una hipersensibilidad al excipiente. Se manifestaba la toxicidad con graves reacciones de tipo anafiláctico, que podían llegar a ser letales, lo que obligó a retirar la formulación intramuscular del mercado estadounidense 17 meses después de su introducción (15, 50, 51).

En conclusión, aunque la ivermectina es, en líneas generales, un fármaco seguro y bien tolerado, su administración puede dar lugar a efectos tóxicos, bien como consecuencia de la sobredosificación, bien por hipersusceptibilidad al compuesto. Dado que no hay antídoto específico y las alternativas se reducen al tratamiento sintomático, es importante conocer los posibles efectos tóxicos derivados de su uso y, más aún, cuando se emplea en especies distintas, o para indicaciones diferentes, a aquellas en las que está autorizada.

REFERENCIAS

1. McKellar QA, Benchaoui HA. Avermectins and milbemycins. *J Vet Pharmacol Ther* 1996; 19: 331-351.
2. Burkhart CN. Ivermectin: an assessment of its Pharmacology, Microbiology and safety. *Vet Hum Toxicol* 2000; 42: 30-35.
3. Lankas GR, Gordon LR. Toxicology. En: Campbell WC, ed. *Ivermectin and abamectin*. New York: Springer-Verlag; 1989: 89-112.
4. Marques-Santos LF, Bernardo RR, Paula E, Rumjanek VM. Cyclosporin A and trifluoperazine, two resistance-modulating agents, increase ivermectin neurotoxicity in mice. *Pharmacol Toxicol* 1999; 84: 125-129.
5. Dadarkar SS, Deore MD, Gatne MM. Comparative evaluation of acute toxicity of ivermectin by two methods after single subcutaneous administration in rats. *Regul Toxicol Pharmacol* 2007; 47: 257-260.
6. Schinkel AH, Smit JJM, Van Tellingen O, Beijnen JH, Wagenaar E, Van Deemter L, et al. Disruption of the mouse *mdr1a* P-glycoprotein gene leads to a deficiency in the blood brain barrier and to increased sensitivity to drugs. *Cell* 1994; 77: 491-502.
7. Schinkel AH, Wagenaar E, Van Deemter L, Mol CA, Borst P. Absence of *mdr1a* P-glycoprotein in mice affects tissue distribution and pharmacokinetics of dexamethason, digoxin and ciclosporin A. *J Clin Invest* 1995; 96: 1698-1705.
8. Lankas GR, Cartwright ME, Umbenhauer DR. P-glycoprotein deficiency in a subpopulation of mice enhances avermectin-induced neurotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997; 143: 357-365.
9. Umbenhauer DR, Lankas GR, Pippert TR, Wise LD, Cartwright ME, Hall SJ, et al. Identification of a P-glycoprotein-deficient subpopulation in the CF-1 mouse strain using a restriction fragment length polymorphism. *Tox Appl Pharm* 1997; 146: 88-94.
10. Kwei GY, Alvaro RF, Chen Q, Jenkins HJ, Hop CE, Keohane CA, et al. Disposition of ivermectin and cyclosporin A in CF-1 mice deficient in *mdr1a* P-glycoprotein. *Drug Metab Dispos* 1999; 27: 581-587.
11. Leaning WHD, Roncalli RA, Brokken ES. The efficacy and safety evaluation of ivermectin: a new injectable antiparasitic agent for cattle. En: Leaning W, Siegmund O, Fraser C, eds. *Recent developments in the control of animal parasites. Proceedings of the MSD AGVET Symposium at the XXII World Veterinary Congress*. Perth: MSD AGVET; 1983: 25-41.
12. Hotson IK. The development of ivermectin as an antiparasitic agent in sheep. En: Leaning W, Siegmund O, Fraser C, eds. *Recent developments in the control of animal parasites. Proceedings of the MSD AGVET Symposium at the XXII World Veterinary Congress*. Perth: MSD AGVET; 1983: 42-48.
13. Njanja JC, Bell JF, Wescott RB. Apparent lack of toxicity in adult East African goats on parenterally administered ivermectin. *Bull Anim Health Prod Afr* 1985; 33: 123-127.
14. Dieterich RA, Craigmill AL. Safety, efficacy, and tissues residues of ivermectin in reindeer. *Rangifer* 1990; 10: 53-56.

15. Pulliam JD, Preston JM. Safety of ivermectin in target animals. En: Campbell WC, ed. Ivermectin and abamectin. New York: Springer-Verlag; 1989: 149-161.
16. Leaning WHD. The efficacy and safety evaluation of ivermectin as a parenteral and oral antiparasitic agent in horses. En: Milne FJ, ed. Proceedings of the 29th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners. Las Vegas: American Association of Equine Practitioners; 1983: 319-328.
17. Hautekeete LA, Khan SA, Hales WS. Ivermectin toxicosis in a zebra. *Vet Human Toxicol* 1998; 40: 29-31.
18. Swor TM, Whittenburg JL, Chaffin MK. Ivermectin toxicosis in three adult horses. *J Am Vet Med Assoc* 2009; 235: 558-562.
19. Hopkins KD, Marcella KL, Strecker AE. Ivermectin toxicosis in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 1990; 197: 93-94.
20. Paul AJ, Tranquilli WJ, Seward RL, Todd KS, DiPietro JA. Clinical observations in Collies given ivermectin orally. *Am J Vet Res* 1987; 48: 684-685.
21. Tranquilli WJ, Paul AJ, Seward RL. Ivermectin plasma concentration in Collies susceptible to ivermectin induced toxicosis. *Am J Vet Res* 1989; 50: 769-770.
22. Rohrer SP, Evans DV. Binding characteristics of ivermectin in plasma from Collie dogs. *Vet Res Commun* 1990; 14: 157-165.
23. Pulliam JD, Seward RL, Henry RT, Steinberg SA. Investigating ivermectin toxicity in Collies. *Vet Med* 1985; 80: 33-40.
24. Mealey KL, Bentjen SA, Gay JM, Cantor GH. Ivermectin sensitivity in Collies is associated with a deletion mutation of the *mdr1* gene. *Pharmacogenetics* 2001; 11: 727-733.
25. Roulet A, Puel O, Gesta S, Lepage JF, Drag M, Soll M, et al. MDR1-deficient genotype in Collie dogs hypersensitive to the P-glycoprotein substrate ivermectin. *Eur J Pharmacol* 2003; 460: 85-91.
26. Mealey KL, Bentjen SA, Waiting DK. Frequency of the mutant MDR1 allele associated with ivermectin sensitivity in a sample population of Collies from the Northwestern United States. *Am J Vet Res* 2002; 63: 479-481.
27. Hugnet C, Bentjen SA, Mealey KL. Frequency of the mutant MDR1 allele associated with multidrug sensitivity in a sample of Collies from France. *J Vet Pharmacol Ther* 2004; 27: 227-229.
28. Houston DM, Parent J, Matushek KJ. Ivermectin toxicosis in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 1987; 191: 78-80.
29. Hadrack MK, Bunch SE, Kornegay JN. Ivermectin toxicosis in two Australian shepherds. *J Am Vet Med Assoc* 1995; 206: 1147-1152.
30. Geyer J, Döring B, Godoy JR, Leidolf R, Moritz A, Petzinger E. Frequency of the nt230 (del4) MDR1 mutation in Collies and related dog breeds in Germany. *J Vet Pharmacol Ther* 2005; 28: 545-551.
31. Kawabata A, Momoi Y, Inoue-Murayama M, Iwasaki T. Canine MDR1 gene mutation in Japan. *J Vet Med Sci* 2005; 67: 1103-1107.
32. Mealey KL, Munyard KA, Bentjen SA. Frequency of the mutant MDR1 allele associated with multidrug sensitivity in a sample of herding breed dogs living in Australia. *Vet Parasitol* 2005; 131: 193-196.
33. Neff MW, Robertson KR, Wong AK, Safra N, Broman KW, Slatkin M, et al. Breed distribution and history of canine MDR1-1 Delta, a pharmacogenetic mutation that marks the emergence of breeds from the collie lineage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 11725-11730.

34. Campbell WC. Use of ivermectin in dogs and cats. En: Campbell WC, ed. Ivermectin and abamectin. New York: Springer-Verlag; 1989: 245-259.
35. Lewis DT, Merchant SR, Neer TM. Ivermectin toxicosis in a kitten. J Am Vet Med Assoc 1994; 205: 584-586.
36. Muhammad G, Abdul J, Khan MZ, Saqib M. Use of neostigmine in massive ivermectin toxicity in cats. Vet Hum Toxicol 2004; 46: 28-29.
37. Lankas GR, Wise LD, Cartwright ME, Pippert T, Umbenhauer DR. Placental P-glycoprotein deficiency enhances susceptibility to chemically induced birth defects in mice. Reprod Toxicol 1998; 12: 457-463.
38. Lankas GR, Minsker DH, Robertson RT. Effects of ivermectin on reproduction and neonatal toxicity in rats. Food Chem Toxicol 1989; 27: 523-529.
39. El-Nahas AF, El-Ashmawy IM. Effect of ivermectin on male fertility and its interaction with P-glicoproteína inhibitor (verapamil) in rats. Environ Toxicol Pharmacol 2008; 26 : 206-211.
40. El-Ashmawy IM, Mandour AA. Studies on the influence of ivermectin on reproductive organs and liver function in male rabbits. En: Third Vet Med Conf. Zagazig; Egypt; 1996.
41. Brokken ES, Barth D, Foster AG, Pulliam JD, Wallace DH. Ivermectin: a new broad-spectrum antiparasitic agent for swine. En: Leaning W, Siegmund O, Fraser C, eds. Recent developments in the control of animal parasites. Proceedings of the MSD AGVET Symposium at the XXII World Veterinary Congress. Perth: MSD AGVET; 1983: 239-258.
42. McKissick GE, Sutherland IH, Foix J, Olson G. The safety of ivermectin administered orally to pregnant mares. Equine Vet J 1987; 7: 357-367.
43. Daurio CP, Gilman MR, Pulliam JD, Seward RL. Reproductive evaluation of male Beagle dogs and the safety of ivermectin. Am J Vet Res 1987; 48: 1755-1760.
44. Tanyildizi, S, Bozkurt T. An investigation of the effects of ivermectin on blood serum, semen hyaluronidase activities and spermatological characteristics in sheep. Turk J Vet Anim Sci 2002; 26: 353-357.
45. Schröder J, Swan GE, Barrick RA, Pulliam JD. Effect of ivermectin on the reproductive potential of breeding rams. J S Afr Vet Assoc 1986; 57: 211-213.
46. Janett F, Thun R, Ryhiner A, Burger D, Hassig M, Hertzberg H. Influence of Eqvalan® (ivermectin) on quality and freezability of stallion semen. Theriogenology 2001; 55: 785-792.
47. Campbell WC, Benz GW. Ivermectin: a review of efficacy and safety. J Vet Pharmacol Ther 1984; 7: 1-16.
48. Herd RP, Donham JC. Efficacy of ivermectin against *Onchocerca cervicalis* microfilarial dermatitis in horses. Am J Vet Res 1983; 44: 1102-1105.
49. Karns PA, Luther DG. A survey of adverse effects associated with ivermectin use in Louisiana horses. J Am Vet Med Assoc 1984; 185: 782-783.
50. Campbell WC, Leaning WHD, Seward RL. Use of ivermectin in horses. En: Campbell WC, ed. Ivermectin and abamectin. New York: Springer-Verlag; 1989: 234-244.
51. Breukink HJ, Eysker M. Intravenous administration of Ivomec® in horses. Tijdschr Diergeneeskd 1995; 120: 113-114.