

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN CRISTÓBAL  
DE HUAMANGA**

**FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS**

**ESCUELA PROFESIONAL DE BIOLOGÍA**



**Toxicidad de Ivermectina sobre larvas de *Rhinella spinulosa* (Amphibia: Anura) y *Culex quinquefasciatus* (Insecta: Diptera).**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE  
BIÓLOGO, EN LA ESPECIALIDAD DE ECOLOGÍA Y  
RECURSOS NATURALES**

**PRESENTADO POR:**

**Bach. AQUINO PAUCA, Tony**

**ASESOR:**

**Dr. CARRASCO BADAJOZ, Carlos Emilio**

**AYACUCHO – PERÚ**

**2022**

**ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS**  
**Bach. AQUINO PAUCA, Tony**  
**R.D.Nº 019-2017-UNSCHE-FCB-D**

En la ciudad de Ayacucho, a las dos de la tarde del día veintisiete de enero del año dos mil diecisiete, se reunieron en el Auditorium de la Facultad de Ciencias Biológicas, los miembros del jurado calificador, integrado por: Mg. Pedro Ayala Gómez (Presidente encargado por Mem. Nº 090-2017-UNSCHE-FCB), Mg. Martín Tenorio Bautista (miembro), MC. Yuri Olivier Ayala Sulca (miembro, encargado como secretario docente por Mem. Nº 095-201-UNSCHE-FCB) y el Dr. Carlos Emilio Carrasco Badajoz (miembro asesor), para recepcionar la tesis: **Toxicidad de Ivermectina sobre larvas de *Rinella spinulosa* (Amphibia: Anura) y *Culex quinquefasciatus* (Insecta: Diptera)**, presentado por el Bach. Tony Aquino Pauca. Previa verificación de la documentación exigida, el Presidente (e), autorizó al sustentante a iniciar la exposición y posterior defensa de su tesis disponiendo para ello de cuarenta y cinco minutos según el Reglamento de Grados y Título vigente, finalizado la exposición, el Presidente (e) de la comisión evaluadora invitando a los miembros del jurado realizar las preguntas, observaciones y sugerencias al trabajo, así mismo invitó al asesor hacer las aclaraciones que el caso amerite, comprometiéndose a corregir las observaciones y/o sugerencias de inclusión de aclaraciones. Luego se invitó al sustentante y asistentes abandonar temporalmente el Auditorium a fin de proceder a las deliberaciones y calificaciones correspondientes a los rubros de evaluación, siendo los siguientes.

MIEMBROS DEL JURADO EVALUADOR	EXPOSICIÓN	RESPUESTA A PREGUNTAS	PROMEDIO
Mg. Pedro Ayala Gómez	17	17	17
Mg. Martín Tenorio Bautista	18	18	18
MC. Yuri Olivier Ayala Sulca	17	16	17
Dr. Carlos Emilio Carrasco Badajoz	18	18	18
		<b>Promedio final</b>	<b>18</b>


El sustentante obtuvo la nota promedio de dieciocho (18), aprobatorio. Seguidamente, el Presidente (e) invito al sustentante y público asistente a reingresar al Auditorium para dar a conocer el resultado de la evaluación en acto público, finalizando el presente acto académico.



Mg. Pedro Ayala Gómez  
Jurado - Presidente (e)



Mg. Martín Tenorio Bautista  
Miembro - Jurado



MC. Yuri Olivier Ayala Sulca  
Jurado - secretario (e)



Dr. Carlos Emilio Carrasco Badajoz  
Miembro - Asesor



FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS  
ESCUELA PROFESIONAL DE BIOLOGÍA

DECANATURA

CONSTANCIA DE ORIGINALIDAD DE TRABAJO DE TESIS N° 03-  
2023-FCB-D

Yo, SAÚL ALONSO CHUCHÓN MARTÍNEZ, Decano de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional De San Cristóbal De Huamanga; autoridad encargada de verificar la tesis titulada: “**Toxicidad de Ivermectina sobre larvas de *Rhinella spinulosa* (Amphibia: Anura) y *Culex quinquefasciatus* (Insecta: Diptera)**”, presentado por el Bach. TONY AQUINO PAUCA; he constatado por medio del uso de la herramienta TURNITIN, procesado CON DEPÓSITO, una similitud de 24%, grado de coincidencia, menor a lo que determina la ausencia de plagio definido por el Reglamento de Originalidad de Trabajos de Investigación de la UNSCH, aprobado con Resolución del Consejo Universitario N° 039-2021-UNSCHE-C.

En tal sentido, la tesis cumple con las normas para el uso de citas y referencias establecidas por la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. Se acompaña el INFORME FINAL DE TURNITIN correspondiente.

Ayacucho, 13 de febrero de 2023.



UNIVERSIDAD NACIONAL DE  
SAN CRISTÓBAL DE HUAMANGA  
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

  
Dr. Saúl Alonso Chuchón Martínez  
DECANO

# Toxicidad de Ivermectina sobre larvas de *Rhinella spinulosa* (Amphibia: Anura) y *Culex* *quinquefasciatus* (Insecta: Diptera).

*por* Tony Aquino Pauca

---

**Fecha de entrega:** 13-feb-2023 05:23p.m. (UTC-0500)

**Identificador de la entrega:** 2013472991

**Nombre del archivo:** 1C\_Aquino\_Pauca\_Tony\_Pregrado\_2023\_TURNITIN.docx (194.18K)

**Total de palabras:** 9791

**Total de caracteres:** 53573

# Toxicidad de Ivermectina sobre larvas de *Rhinella spinulosa* (Amphibia: Anura) y *Culex quinquefasciatus* (Insecta: Diptera).

## INFORME DE ORIGINALIDAD

24%

INDICE DE SIMILITUD

24%

FUENTES DE INTERNET

2%

PUBLICACIONES

10%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

## FUENTES PRIMARIAS

1	<a href="http://repositorio.unsch.edu.pe">repositorio.unsch.edu.pe</a> Fuente de Internet	11%
2	Submitted to Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga Trabajo del estudiante	5%
3	<a href="http://ecuaquimica.com">ecuaquimica.com</a> Fuente de Internet	2%
4	<a href="http://dspace.unl.edu.ec">dspace.unl.edu.ec</a> Fuente de Internet	1%
5	<a href="http://go.gale.com">go.gale.com</a> Fuente de Internet	1%
6	<a href="http://docplayer.es">docplayer.es</a> Fuente de Internet	1%
7	<a href="http://www.produccionbovina.com">www.produccionbovina.com</a> Fuente de Internet	1%
8	<a href="http://repository.udca.edu.co">repository.udca.edu.co</a> Fuente de Internet	1%

9

[www.slideshare.net](http://www.slideshare.net)

Fuente de Internet

<1 %

10

[bibliodigital.tec.ac.cr](http://bibliodigital.tec.ac.cr)

Fuente de Internet

<1 %

11

[hdl.handle.net](http://hdl.handle.net)

Fuente de Internet

<1 %

12

[es.scribd.com](http://es.scribd.com)

Fuente de Internet

<1 %

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias < 30 words

Excluir bibliografía

Activo

A mis padres y hermanos.

## **AGRADECIMIENTO**

A la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, por permitirme estar presente en sus aulas, laboratorios y áreas de enseñanzas donde se me permitió desarrollar capacidades y competencias en mi formación profesional.

A la Facultad de Ciencias Biológicas, por darme las facilidades durante mi vida estudiantil, y por permitirme materializar mis estudios en la carrera profesional de Biología.

A los docentes que son portadores de sabiduría, conocimientos y experiencias que compartieron en las aulas académicas y sobre todo por su capacidad de transmitirla.

A mi asesor, Dr. Carlos Emilio Carrasco Badajoz por su orientación académica y contribución, que han permitido la elaboración, conducción y obtener los resultados para concluir mi trabajo de investigación.

A la Blga. Carolina Rayme Chalco por su apoyo y asesoramiento en el proceso experimental.

A todas aquellas personas que con su invaluable apoyo contribuyeron en la materialización del presente trabajo.



## ÍNDICE GENERAL

	Pág.
DEDICATORIA	iii
AGRADECIMIENTO	v
ÍNDICE GENERAL	vii
ÍNDICE DE TABLAS	ix
ÍNDICE DE FIGURAS	xi
ÍNDICE DE ANEXOS	xiii
RESUMEN	xv
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	3
2.1. Antecedentes	3
2.2. Marco conceptual	7
2.2.1. Efecto toxicológico	7
2.2.2. Porcentaje de mortalidad	7
2.2.3. Concentración Letal Media (CL <sub>50</sub> )	7
2.2.4. <i>Culex quinquefasciatus</i>	7
2.2.5. Ivermectina	8
2.2.6. Avermectina	8
2.2.7. Larva	8
2.3. Bases teóricas	8
2.3.1. Contaminantes emergentes	8
2.3.2. Ivermectina	8
2.3.3. Ivermectina	11
2.3.4. Dosis letal media (DL <sub>50</sub> ) y concentración letal media (CL <sub>50</sub> )	11
2.3.5. Orden Díptera: familia Culicidae	11
2.3.6. Orden Anura: familia Bufonidae	14
2.4. Marco legal	17
2.4.1. Legislación y valoración del riesgo ambiental de los fármacos	17
2.4.2. Legislación de protección del agua en el Perú	17
III. MATERIALES Y METODOS	19
3.1. Ubicación de la zona de estudio	19
3.2. Población y muestra	19
3.2.1. Población	19
3.2.2. Muestra	19

3.2.3. Unidad experimental	19
3.3. Metodología y recolección de datos	19
3.3.1. Colecta y crianza de larvas de <i>Rhinella spinulosa</i>	19
3.3.2. Colecta y crianza de larvas de <i>Culex quinquefasciatus</i>	20
3.3.3. Elaboración de pruebas piloto	20
3.3.4. Preparación de las concentraciones del Ivermectina	21
3.3.5. Preparación de las unidades experimentales	21
3.4. Diseño experimental	22
3.5. Análisis estadístico	22
IV. RESULTADOS	23
V. DISCUSIÓN	31
VI. CONCLUSIONES	37
VII. RECOMENDACIONES	39
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41
ANEXOS	45

## ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Concentración letal media de la Ivermectina en diversas especies de animales de laboratorio.	4
Tabla 2. Características de las unidades experimentales según la concentración de Ivermectina y el número de larva dispuesta en ellas.	21
Tabla 3. Valores de mortalidad acumulada promedio de larvas de <i>Rhinella spinulosa</i> (Amphibia: Anura) y <i>Culex quinquefasciatus</i> (Insecta: Diptera) causada por cuatro concentraciones crecientes de Ivermectina a las 24 y 48 horas de exposición	25

## ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Estructura molecular de la Ivermectina B1a y B1b.	9
Figura 2. Mortalidad acumulada promedio y desviación típica de larvas de <i>Rhinella spinulosa</i> (Amphibia: Anura) y <i>Culex quinquefasciatus</i> (Insecta: Diptera) causada por Ivermectina a las 24 y 48 horas de exposición.	26
Figura 3. Mortalidad acumulada promedio y desviación típica de larvas de <i>Rhinella spinulosa</i> (Amphibia: Anura) causada por cuatro concentraciones crecientes de Ivermectina a las 24 y 48 horas de exposición.	27
Figura 4. Mortalidad acumulada promedio y desviación típica de larvas <i>Culex quinquefasciatus</i> (Insecta: Diptera) causada por cuatro concentraciones de Ivermectina a las 24 y 48 horas de exposición.	28
Figura 5. Tendencia del porcentaje de mortalidad acumulada calculada por Probit y concentración letal media de Ivermectina sobre larvas de <i>Rhinella spinulosa</i> (Amphibia: Anura) a las 24 (a) y 48 (b) horas de exposición.	29
Figura 6. Tendencia del porcentaje de mortalidad acumulada calculada por Probit y concentración letal media de Ivermectina sobre larvas de <i>Culex quinquefasciatus</i> (Insecta: Diptera) a las 24 (a) y 48 (b) horas de exposición	30

## ÍNDICE DE ANEXOS

	Pág.
Anexo 1. Test de Kolmogorov-Smirnov para determinar el tipo de distribución de los porcentajes de mortalidad de larvas de <i>Rhinella spinulosa</i> (Amphibia: Anura) y <i>Culex quinquefasciatus</i> (Insecta: Diptera) causado por Ivermectina a las 24 y 48 horas de exposición.	47
Anexo 2. Test de Kruskal-Wallis para comparar los porcentajes de mortalidad de larvas de <i>Rhinella spinulosa</i> (Amphibia: Anura) y <i>Culex quinquefasciatus</i> (Insecta: Diptera) causado por Ivermectina a las 24 horas de exposición.	48
Anexo 3. Test de Kruskal-Wallis para comparar los porcentajes de mortalidad de larvas de <i>Rhinella spinulosa</i> (Amphibia: Anura) y <i>Culex quinquefasciatus</i> (Insecta: Diptera) causado por Ivermectina a las 48 horas de exposición.	49
Anexo 4. Test de Kruskal-Wallis para comparar los porcentajes de mortalidad de larvas de <i>Rhinella spinulosa</i> (Amphibia: Anura) causado por cuatro concentraciones de Ivermectina y un blanco a las 24 horas de exposición.	50
Anexo 5. Test de Kruskal-Wallis para comparar los porcentajes de mortalidad de larvas de <i>Rhinella spinulosa</i> (Amphibia: Anura) causado por cuatro concentraciones de Ivermectina y un blanco a las 48 horas de exposición.	51
Anexo 6. Test de Kruskal-Wallis para comparar los porcentajes de mortalidad de larvas de <i>Culex quinquefasciatus</i> (Insecta: Diptera) causado por cuatro concentraciones de Ivermectina y un blanco a las 24 horas de exposición.	52
Anexo 7. Test de Kruskal-Wallis para comparar los porcentajes de mortalidad de larvas de <i>Culex quinquefasciatus</i> (Insecta: Diptera) causado por cuatro concentraciones de Ivermectina y un blanco a las 48 horas de exposición.	53
Anexo 8. Percentiles (concentración letal en mg/L) de Ivermectina sobre larvas de <i>Rhinella spinulosa</i> (Amphibia: Anura) sometidas a las 24 horas de exposición, obtenidos mediante el análisis probit.	54
Anexo 9. Percentiles (concentración letal en mg/L) de Ivermectina sobre larvas de <i>Rhinella spinulosa</i> (Amphibia: Anura) sometidas a las 48 horas de exposición, obtenidos mediante el análisis probit.	55

Anexo 10.	Percentiles (concentración letal en mg/L) de Ivermectina sobre de larvas de <i>Culex quinquefasciatus</i> (Insecta: Diptera) sometidas a las 24 horas de exposición, obtenidos mediante el análisis probit.	56
Anexo 11.	Percentiles (concentración letal en mg/L) de Ivermectina sobre de larvas de <i>Culex quinquefasciatus</i> (Insecta: Diptera) sometidas a las 48 horas de exposición, obtenidos mediante el análisis probit.	57
Anexo 12.	Tabla 4. Valores de la Concentración Letal Media (CL <sub>50</sub> ) y sus intervalos de confianza para Ivermectina sobre larvas de <i>Rhinella spinulosa</i> (Amphibia: Anura) y <i>Culex quinquefasciatus</i> a las 24 y 48 horas de exposición.	58
Anexo 13.	Ficha técnica de la Ivermectina.	59
Anexo 14.	Disposición y preparación de las unidades de experimentación con la solución de la Ivermectina.	64
Anexo 15.	Preparación de las unidades experimentales, constituidas por un recipiente con la respectiva concentración y la larvas de los especímenes <i>Rhinella spinulosa</i> y <i>Culex quinquefasciatus</i> .	65
Anexo 16.	Vista panorámica de las unidades experimentales con la diferentes concentraciones del Ivermectina incluidas las larvas de <i>Rhinella spinulosa</i> y <i>Culex quinquefasciatus</i> .	66
Anexo 17.	Matriz de consistencia.	67

## RESUMEN

Existen muchos productos empleados por el hombre que pueden convertirse en contaminantes en caso de ingresar a los ecosistemas. Tal es el caso de antiparasitarios veterinarios como la Ivermectina, que no está reconocido como contaminante, por lo mismo puede ser considerado como contaminante emergente, dicho producto al ser aplicado en los animales domésticos, no sufren grandes cambios estructurales, por lo que es eliminado a través de las heces y la orina, por lo que es muy probable que sea incorporado a ríos, lagunas y humedales afectando negativamente a la biota presente en ellas. Es por ello que se realizó esta investigación teniendo como objetivos general determinar el efecto que causa la Ivermectina (Ivertab) sobre larvas del IV estadio de *Rhinella spinulosa* y *Culex quinquefasciatus* del IV instar medido como porcentaje de mortalidad; así como estimar la concentración media letal ( $CL_{50}$ ) luego de las 24 y 48 horas de exposición, para lo cual se probó el medicamento veterinario Ivertab en concentraciones de 0,0075; 0,0037; 0,0019 y 0,0009 mg/L del producto (las concentraciones fueron establecidas previo pruebas piloto) además de un blanco, sobre larvas de las dos especies mencionadas, para lo cual se preparó unidades experimentales constituidos por un litro de agua con las cuatro concentraciones del antiparasitario y diez larvas, sea de *Rhinella spinulosa* o *Culex quinquefasciatus* con cuatro repeticiones. Los registros de mortalidad se realizaron a las 24 y 48 horas de exposición las mismas que fueron expresados como porcentajes de mortalidad acumulada para su análisis estadístico y cálculo de la  $CL_{50}$ . De los resultados, se halló que los porcentajes de mortalidad en las larvas de las dos especies fueron estadísticamente semejantes ( $p > 0,05$ ), con porcentajes promedios de 35% y 65% para *Rhinella spinulosa* a las 24 y 48 horas de exposición y de 32,8% y 57,2%, para *Culex quinquefasciatus*. También se observó que las mortalidades de larvas de las dos especies se incrementan a medida que la concentración de la Ivermectina también se incrementa ( $p < 0,05$ ) alcanzando mortalidades promedios máximos de 100% y de 97,5% para *Rhinella spinulosa* y *Culex quinquefasciatus*, respectivamente, a las 48 horas de exposición. Con respecto a la concentración media letal ( $CL_{50}$ ), ésta se incrementó con el incremento del tiempo de exposición, siendo de 0,0051 y de 0,0016 mg/L para las 24 y 48 horas en *Rhinella spinulosa* y de 0,0054 y de 0,0022 mg/L para *Culex quinquefasciatus* en los mismo tiempos.

**Palabras clave:** Ecotoxicidad, ivermectina, larvas, organismos acuáticos

## I. INTRODUCCIÓN

La revolución industrial fue el inicio de muchos descubrimientos entre ellos los compuestos químicos y los medicamentos, que muestran efecto en el control de plagas y enfermedades, tal es el caso del dicloro difenil tricloroetano (DDT), que inicialmente pareció ser la solución mágica al problema de las plagas, sin embargo, el efecto toxicológico no solo afectaba a los organismos plagas, sino a todos aquellos que se hallan en el medio donde es empleado, incluyendo al hombre. Posteriormente se sintetizaron otros productos químicos con igual o mejor efecto sobre las plagas, sin embargo, generaron igual efecto negativo sobre otros organismos y el ambiente, es por ello que en estos últimos años se incidió sobre la síntesis de productos de origen biológico, con el objetivo de minimizar el efecto negativo ya sea en organismos vivos e incluso en el medio ambiente. Este es el caso del compuesto Ivermectina, que es producido por la bacteria *Streptomyces avermitilis*, el mismo que es empleado como antiparasitario en animales domésticos como vacas, bueyes, bovinos, también utilizado en mascotas como el perros y gatos, para el control de parásitos internos y externos, que por su capacidad residual puede controlarlos en 30-90 días, sin que se conozca un efecto de sobredosis, a lo que muchas veces no se le da importancia, ya que se supone que al ser de origen biológico el efecto negativo es mínimo. Por otro lado, la Ivermectina, puede ser catalogada como uno de los tantos contaminantes emergentes, al cual no se le ha dado importancia, como posibles agentes tóxicos con efectos negativos en el ambiente. Es importante mencionar que la Ivermectina es empleado comúnmente como antiparasitario en animales domésticos, tal es el caso de *Cavia porcellus*, que en la región de Ayacucho se utiliza como antiparasitario para el control de ectoparásitos, fundamentalmente; este problema se agudiza cuando la crianza de los cuyes es en altas densidades, siendo más persistente y



difícil su control, es por ello que se emplea la Ivermectina que gracias a su residualidad, controla dichos parásitos por un espacio de 30 a 90 días. El mencionado producto es tóxico para los seres vivos e incluso se considera que no es inocuo con el medio ambiente, comprobando su efecto principalmente en roedores de laboratorio, en la actualidad no hay estudios certeros sobre el efecto en organismos acuáticos como *Rhinella spinulosa* y *Culex quinquefasciatus*, como indicadores de su efecto ecotoxicológico sobre los cuerpos de agua.

Es por ello que se desarrollaron pruebas de toxicidad de la Ivermectina bajo la presentación de medicamento de uso veterinario en condiciones controladas, probado sobre dos especies modelo *Rhinella spinulosa* y *Culex quinquefasciatus* en cuatro concentraciones, para determinar la toxicidad aguda (mortalidad), y la concentración media letal ( $DL_{50}$ ) a las 24 y 48 horas luego de instalado el experimento, la investigación se desarrolló durante julio y agosto de 2016, con los siguientes objetivos:

#### **Objetivo general**

Evaluar la Ivermectina veterinaria (Ivertab) en cuatro concentraciones, como agentes toxicológico agudo sobre larvas del IV estadio de la *Rhinella spinulosa* y larvas del IV instar de *Culex quinquefasciatus*, medido en porcentaje de mortalidad y concentración letal media ( $CL_{50}$ ).

#### **Objetivos específicos**

1. Determinar el porcentaje de mortalidad generado por Ivermectina (Ivertab) probado en cuatro concentraciones (0,25, 0,5, 1,0 y 2 mg/L) en larvas del IV estadio de la *Rhinella spinulosa* y larvas del IV instar. de *Culex quinquefasciatus*.
2. Calcular la concentración media letal ( $CL_{50}$ ) de Ivermectina (Ivertab) sobre larvas del IV estadio de la *Rhinella spinulosa* y larvas del IV etapa de *Culex quinquefasciatus* luego de 24 y 48 horas iniciado el experimento.

## II. MARCO TEÓRICO

### 2.1. Antecedentes

González-Canga et al. (2010), afirmó que la ivermectina es un fármaco antiparasitario ampliamente utilizado. Sin embargo, su administración puede causar efectos tóxicos. La mayoría de ellos se deben a sobredosis del principio activo, sin embargo, existen reacciones de extrema susceptibilidad y reacciones anafilácticas por destrucción masiva de parásitos. La ivermectina es un agente antihelmíntico eficaz contra numerosos nematodos y ectoparásitos en varias especies animales. El compuesto tiene un amplio margen de seguridad para rumiantes, cerdos y caballos, así como para la mayoría de las razas de perros. Esto es al menos diez veces la dosis terapéutica de 6-500 µg/kg (0,006-0,5 mg/kg), según la especie animal, la indicación y la vía de administración. Sin embargo, su administración puede causar efectos tóxicos. La toxicidad aguda de este compuesto ha sido estudiada en animales de laboratorio de varias especies. Los signos de toxicidad fueron similares tanto en ratones como en ratas después de la administración, consistentes en ataxia, temblores y disminución de la actividad, y los animales murieron después de 1 a 2 días. La ivermectina es más tóxica en ratas jóvenes (de 1 a 2 días de edad) que en ratas adultas porque la barrera hematoencefálica que permite que el compuesto ingrese al sistema nervioso central está subdesarrollada, lo que lleva a la depresión clínica. Los valores de dosis letal (LD<sub>50</sub>) determinados en este y otros estudios indican un margen alto de seguridad de los compuestos. En la tabla 1 se observa la toxicidad de diferentes especies.

**Tabla 1.** Concentración letal media de la Ivermectina en diversas especies de animales de laboratorio.

<b>Especie</b>	<b>Vía de administración</b>	<b>DL<sub>50</sub> (mg/kg)</b>
<b>Ratón</b>	Oral	25
	Intraperitoneal	30
<b>Rata</b>	Oral	50
	Intraperitoneal	55
<b>Neonato</b>	Oral	02-Mar
	Tópica	>660
<b>Conejo</b>	Tópica	406
<b>Ratón</b>	Intraperitoneal	15
<b>Rata</b>	Subcutánea	50

Fuente: (González-Canga et al., 2010)

Canales & Alonso (2013), Tenga en cuenta que el tratamiento de elección para los ácaros demodex generalizados (GCD) en perros es ivermectina (IVM) al 1% por vía oral a una dosis de 600 µg/kg de peso corporal/día. Sin embargo, los signos de toxicidad y la aparición del uso no indicado en la etiqueta de este fármaco en perros sugieren que es necesario reducir la dosis manteniendo la eficacia terapéutica. El objetivo era caracterizar los parámetros farmacocinéticos de IVM en una sola administración oral de kg de peso corporal. Se realizó con perros que tenían un peso de 28,75 ± 8,9 kg (media ± desviación estándar), de cuatro perros en total. Se recogieron muestras de sangre antes y después del tratamiento hasta 40 días. La IVM se cuantificó a partir del plasma mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC-flúor) con detección de fluorescencia. La concentración máxima (C<sub>max</sub>) fue de 184,95 ± 23,1 mg/ml y se alcanzó en 6,48 ± 3,8 horas (T<sub>max</sub>). (0,27 ± 0,16 días). La constante de eliminación (λ) y la vida media de eliminación (T<sub>1/2</sub>) fueron 0,138 ± 0,037 y 5,344 ± 1,704 días, respectivamente. El área final bajo la curva (ABC final) obtenida fue de 359,67 ± 80,388 ng/día/mL y el ABC<sub>∞</sub> (área bajo la curva hasta el infinito) fue de 410,04 ± 126,725 ng/día/mL. El aclaramiento (CL) fue de 1,042 ± 0,290 ml/kg/día y el volumen dispensado fue de 7,675 ± 1,671 l/kg. Ningún sujeto tratado mostró signos de toxicidad durante el estudio. Estos resultados sugieren que una dosis de 400 µg/kg puede usarse con seguridad, pero debe analizarse junto con estudios de eficacia clínica antes de proponerse como un tratamiento seguro para la sarna canina.

Las *Pediculosis capitis* son más comunes hoy en día que hace unos años y son más difíciles de tratar debido a la mayor resistencia a los insecticidas clásicos.

Las escuelas y colegios son focos de contagio temprano en el salón de clases, por lo que es importante que los pediatras y médicos generales conozcan la epidemiología, transmisión, síntomas, distribución y diagnóstico para que puedan manejar mejor esta epidemia. Utilizando un tratamiento simple en lugar de otros tratamientos sistémicos o locales, es de bajo costo, fácil de administrar y una sola dosis, lo que representa una alta tasa de curación. Se realizó un estudio comparando la eficacia de la ivermectina tópica y el benzoato de bencilo frente al tratamiento tópico de tiña de la cabeza. Atiende a niños de 6 a 12 años en dos colegios estatales y locales de la ciudad de Loja. Se encontraron 80 escolares afectados, de los cuales 35 (63,3%) eran del sexo femenino y 35 (36,6%) del masculino. Los valores de prevalencia específicos por edad son mayores para los niños de 6, 8 y 11 años, correspondientes al 21,25 %, 13,75 % y 13,75 %, respectivamente. En pacientes tratados con ivermectina tópica, la eficacia fue del 97,5% (39 pacientes) y el fracaso del tratamiento fue del 2,5% (1 paciente). En los pacientes que recibieron benzoato de bencilo tópico, la eficacia fue del 82,5% (33 pacientes) y la tasa de fracaso del tratamiento fue del 17,5% (7 pacientes), concluyen que la ivermectina tiene mayor eficacia en comparación con el benzoato de bencilo e indica el tratamiento de la tiña craneal. (Patiño & Alexandra, 2011).

Evaluamos la estabilidad química del residuo de ivermectina (IVM, un antiparasitario) en leche bovina y ovina. La estabilidad del fármaco se midió mediante cromatografía líquida de alta resolución analizando muestras de leche que contenían residuos de IVM antes y después del tratamiento térmico. Además, el efecto de los residuos sobre la viabilidad de las bacterias del ácido láctico se evaluó mediante pruebas de yogur y estudios microbiológicos sobre recuentos de bacterias del ácido láctico. Los residuos de IVM en la leche son estables a los tratamientos térmicos utilizados en la industria de la leche pasteurizada: frío/largo (LTLT 65 °C, 30 minutos) y caliente/corto (HTST 75 °C, 15 segundos) Resulta que Los procesos de industrialización de productos lácteos que dependen de la actividad de las bacterias del ácido láctico tampoco se vieron afectados por la presencia de residuos de IVM. Las concentraciones evaluadas no corrigieron el aumento de acidez en la prueba del yogur, ni redujeron la cantidad de lactobacilos. El proceso técnico de fabricación de alimentos y los efectos a largo plazo de los residuos de medicamentos antiparasitarios en la salud del consumidor deben ser cuidadosamente analizado. (Iezzi et al., 2015).

Un estudio en la región de Tandil (Argentina) examinó los efectos de la ivermectina excretada en las heces de ganado tratadas sobre la colonización fecal y la degradación física de las heces depositadas naturalmente. Como grupos de control se utilizaron dos grupos de vacas, a uno se le administró ivermectina por vía subcutánea (0,2 mg/kg) y al otro se dejó sin tratar. Los animales depositaron heces a los 1, 3, 7, 14 y 21 días después del tratamiento en parcelas identificadas para cada grupo. Los grumos fecales se eliminaron de cada parcela 1, 3, 7, 14, 21, 30 y 60 días después de la deposición. De estas muestras se midió la concentración de ivermectina y el porcentaje de materia orgánica y se colectaron los artrópodos establecidos. Todas las muestras fecales del grupo de tratamiento mostraron presencia de fármaco, siendo las de los días 1 y 3 postratamiento las que presentaron las mayores concentraciones y porcentajes de materia orgánica durante todo el período experimental ( $p < 0,05$ ). La abundancia y diversidad de artrópodos se redujeron en las muestras tratadas ( $p < 0,05$ ). Este efecto fue evidente en adultos y larvas de nematodos y diptera brachyptera, así como en ácaros del ganado, actinomyces y ácaros. Otros grupos de organismos disminuyeron estos parámetros sin significación estadística. De manera similar, las disminuciones más comunes en la abundancia y diversidad se detectaron en las heces obtenidas a los 1, 3 y 7 dpt, y los efectos del fármaco se observaron en las concentraciones más altas de ivermectina en muestras fecales de animales tratados y fueron consistentes con una mayor proporción de materia orgánica. Como resultado, la ivermectina excretada por el ganado tratado en el otoño inhibe la colonización natural de las heces y retarda la degradación de las heces en el medio ambiente. (Iglesias et al., 2005).

Tuerlinskx (2014), afirma que las fuentes potenciales de contaminantes procedentes de las operaciones agroindustriales incluyen los residuos animales, medicamentos veterinarios, plaguicidas y otros productos químicos, tales como detergentes y desinfectantes. Las avermectinas son ampliamente utilizadas en la medicina veterinaria y la agricultura. Estos agentes se excretan en cierta cantidad en los excrementos de los animales tratados y se ha demostrado que los miembros del grupo de avermectinas pueden tener efectos nocivos sobre los organismos no objetivo que utilizan las heces. El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de la Ivermectina sobre las lombrices de tierra *Eisenia foetida*, a través de análisis de supervivencia, el desarrollo, la producción de capullos, la actividad enzimática y el comportamiento durante el vermicompostaje de

estiércol de ganado en condiciones de laboratorio. Por otra parte, también se estudiaron los cambios químicos y humus de lombriz actividad microbiana. Las lombrices de tierra (n = 10, con tres repeticiones) fueron expuestas a los sustratos de prueba contaminados con Ivermectina 0, 1, 5, 10, 50 y 100 mg/kg<sup>-1</sup>. Las diferencias significativas se ensayaron usando análisis de varianza (ANOVA) seguido de la prueba de Duncan. Por otra parte, se aplicaron modelos de regresión para escanear un efecto dosis-respuesta. No hubo ningún efecto negativo de la Ivermectina sobre la mortalidad de gusanos. Del mismo modo, los vermicompost actividad microbiana químicas y que no se vieron afectados. Los resultados muestran que la prueba de fugas no era suficiente para determinar la toxicidad de la Ivermectina para la *Eisenia foetida* en el estiércol. Sin embargo, una respuesta hormética se registró en relación con el crecimiento y la actividad relativa de la enzima acetilcolinesterasa, catalasa y fosfatasa alcalina en las lombrices de tierra. Además, los resultados muestran valores más bajos de las actividades enzimáticas de la glutatión-S-transferasa y aumento de los niveles de hidroperóxido en respuesta a concentraciones más elevadas de Ivermectina después de 7 días de tratamiento. Por otra parte, después de 28 días, la actividad de la glutatión-S-transferasa se incrementó significativamente ( $p < 0,01$ ) en la exposición a 50 mg/kg<sup>-1</sup> y 100 mg/kg<sup>-1</sup>. Por lo tanto, se puede concluir que la Ivermectina

## **2.2. Marco conceptual**

### **2.2.1. Efecto toxicológico**

Es la respuesta (muerte) de modelos biológicos sometidos a la acción de agentes químicos. La falta de movimiento (nock dow), se considera como efecto similar.

### **2.2.2. Porcentaje de mortalidad**

Proporción de individuos muertos o sin movimiento sometidos a un tóxico en relación con el total de individuos.

### **2.2.3. Concentración Letal Media (CL<sub>50</sub>)**

Concentración de una sustancia presente en el medio que genera mortalidad a la mitad de los modelos sometidos a la prueba. Considerado como indicador de la toxicidad aguda de una sustancia.

### **2.2.4. *Culex quinquefasciatus***

Mosquitos hematófagos de la familia Culicidae hallados en la ciudad de Ayacucho que es muy frecuente en los meses de diciembre a marzo coincidente con los meses de lluvia y mayor temperatura ambiental.

### **2.2.5. Ivermectina**

Sustancia que es empleado como antiparasitario de amplio espectro. Deber ser administrada solo con orden médica. Es frecuentemente empleada como fármaco veterinario y actualmente reconocida su eficacia para el control de parásitos humanos.

### **2.2.6. Avermectina**

Moléculas derivadas de los micelios del *Streptomyces avermitilis* del cual se derivan potentes antiparasitarios como Ivermectina Doramectina Abamectina y Moxidectina.

### **2.2.7. Larva**

Fases juveniles de los animales con desarrollo indirecto (con metamorfosis) y que tienen una anatomía, fisiología y ecología diferente del adulto.

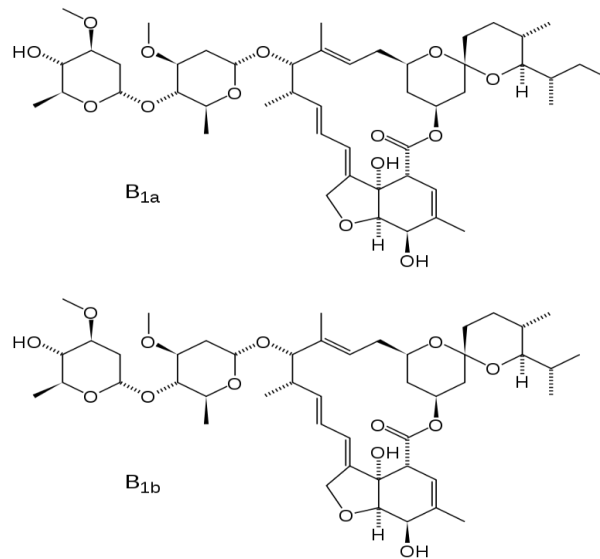
## **2.3. Bases teóricas**

### **2.3.1. Contaminantes emergentes**

Solo recientemente se han reconocido las actividades de los consumidores como una fuente potencialmente importante. Los "nuevos contaminantes" en la mayoría de los casos corresponden a contaminantes no regulados que pueden ser candidatos para una futura regulación según los estudios de sus efectos potenciales sobre la salud y el exceso de datos de monitoreo. Ejemplos de compuestos que recientemente se han vuelto particularmente importantes son: surfactantes, productos farmacéuticos, productos para el cuidado personal, aditivos de gasolina, retardantes de llama, antisépticos, aditivos industriales, esteroides y hormonas, y subproductos de la desinfección del agua. (Becerril, 2009).

### **2.3.2. Ivermectina**

Es un fármaco antiparasitario, producido por la fermentación de *Streptomyces avermitilis* y que consiste en una mezcla de dos avermectinas modificadas químicamente (Morailon et al., 2013). El mecanismo de acción de la ivermectina implica su unión selectiva a los receptores de neurotransmisores involucrados en las sinapsis de las neuronas motoras periféricas de los parásitos. Específicamente, la ivermectina inhibe el cambio químico de las neuronas que contienen glutamato (glu) y canales de cloruro (Cl-) sensibles al ácido gamma-aminobutírico (GABA), lo que provoca hiperpolarización neuronal. Esto hace que se detenga la conducción de los impulsos nerviosos, parálisis y finalmente la muerte del parásito (Patiño, 2008).



**Figura 1.** Estructura molecular de la Ivermectina B1a y B1b.

Durante el crecimiento del microorganismo se forma un complejo de 8 componentes. La ivermectina se ha identificado como un grupo derivado de lactonas macrocíticas que, a diferencia de los antimicrobianos macrólidos, carece de actividad antibacteriana significativa. Los cuatro componentes principales obtenidos del proceso de fermentación se indican con el subíndice "a", por ejemplo, las avermectinas A1a, A2a, B1a, B2a. Cuatro componentes menores que se encuentran solo en cantidades muy pequeñas se indican con el subíndice "b", como A1b, A2b, B1b, B2b. Los ocho componentes tienen actividad antiparasitaria, pero el componente B1a se obtiene en mayor cantidad, por lo que el derivado químico 22,23-dihidro-B1b ha sido el más probado como agente antiparasitario (Patiño, 2008).

#### **a) Mecanismo de acción**

Es eliminar los parásitos internos y externos al potenciar el efecto inhibitor neuronal mediado por el ácido gamma-aminobutírico (GABA) en el cordón nervioso central del parásito. La activación de los receptores GABA agonistas abre los canales de cloruro activados por glutamato que se encuentran solo en los invertebrados (parásitos), hiperpolarizando las neuronas e inhibiendo la neurotransmisión. Las teorías emergentes sugieren que la ivermectina interactúa con los canales de cloruro independientes de GABA. (Whalen et al., 2016).

La Ivermectina potencia la acción del GABA porque:

- Estimula su liberación presináptica;
- Aumenta su unión a los receptores post-sinápticos; y
- Ejerce efectos agonistas.



Existen diferencias importantes entre invertebrados y mamíferos con respecto a las sinapsis neuronales mediadas por GABA. En los mamíferos, se encuentran únicamente en el sistema nervioso central (cerebelo, cerebro y corteza cerebral, sistema límbico, sistema extrapiramidal y capas horizontales de la retina). Por otro lado, en muchos invertebrados, estas sinapsis regulan la actividad de los músculos periféricos. Este hecho da un gran margen a la seguridad de la ivermectina en los mamíferos, ya que la ivermectina generalmente no cruza la barrera hematoencefálica de manera efectiva, excepto en animales inmaduros muy sensibles (Maddison, 2011).

#### **b) Farmacocinética**

Cuando se administró ivermectina por vía subcutánea en el hombro anterior o posterior del ganado bovino a una dosis de 630 µg/kg de peso corporal, se observó un tiempo hasta la concentración plasmática máxima (C<sub>max</sub>) de aproximadamente 15 ng/ml después de 35 horas los valores disminuyeron lentamente de 3,22 ng/ml en los días (T<sub>max</sub>) y 70, la concentración efectiva también alcanzó 0,87 ng/ml en el día 17 contra *Dermatobia hominis* (parásito) y *Boophilus microplus* (garrapata). La IVM es altamente lipofílica, se concentra en el órgano interno como el hígado, incluso en la grasa del cuerpo del animal y se excreta casi completamente en las heces (98%). IVM, una glicoproteína P que reside en la barrera hematoencefálica e impide la entrada al SNC. Contiene pequeñas cantidades de metabolitos excretados inactivos como 2-hidroxil-metil ivermectina y 3-O-desmetil ivermectina. Sólo 0,5 a 2,5 dosis son excretadas por los riñones. La quinta vez se excreta en la leche materna (Morailon et al., 2013).

#### **c) Ivertab**

Es un medicamento eficaz para el tratamiento y control de los siguientes parásitos que afectan al ganado ovino (Bowman, 2011):

- Vermes redondos gastrointestinales (adultos, L3 y L4) “*Haemonchus contortus*, *Ostertagia circumcincta* y *Ostertagia trifurcata*, *Trichostrongylus axei*, *Trichostrongylus colubriformis* y *Trichostrongylus vitrinus*, *Nematodirus filicollis*, *Cooperia curticei*, *Oesophagostomum columbianum* y *O. venulosum*, *Chabertia ovina*, *Trichuris ovis*”.
- Vermes pulmonares (adultos e inmaduros): *Dictyocaulus filaria*, *Protostrongylus rufescens*.
- Reznos nasales (estros) (todos los estadios larvarios): *Oestrus ovis*.
- Ácaros: *Sarcoptes scabiei*, *Psoroptes communis ovis*.

### **2.3.3. Toxicidad**

Capacidad de producir efectos adversos en organismos vivos que son sometidos a sustancias químicas. Esos efectos adversos se reconocen por deterioro de tipo funcional, afectan negativamente al organismo e incluso disminuye la capacidad de reacción ante situaciones de riesgo o estrés como consecuencia de lesiones patológicas. Los efectos tóxicos pueden ser agudos o crónicos, los primeros se manifiestan en un tiempo muy corto y los segundos en mayor tiempo. Se considera tóxica una sustancia, cuando potencialmente causa la muerte, graves alteraciones fisiológicas y patológicas, cuando se ingiere, inhala o se pone en contacto con la piel. La toxicidad medida como mortalidad es cualitativa lo que evita análisis sofisticados; sin embargo, una definición cuantitativa de su efecto puede hacerse cuando se establece la  $LC_{50}$  (concentración letal media) (Rodríguez & Franco, 2000).

### **2.3.4. Dosis letal media ( $DL_{50}$ ) y concentración letal media ( $CL_{50}$ )**

Es un importante parámetro de caracterización de la toxicidad de las sustancias, medido como el estímulo que genera respuesta en el 50% de los individuos de una población bajo estudio, puede denotarse como  $DL_{50}$  (dosis letal media) o como  $CL_{50}$  (concentración letal media), dependiendo como es administrada. En experimentos donde se prueba toxicidad, es muy importante especificar el tiempo que dura el estímulo sobre los modelos, por ejemplo, 12 horas  $DL_{50}$ , para comparar y estimar la potencia relativa del estímulo. Los umbrales de toxicidad para determinadas sustancias se estiman con el  $CL_{50}$  y/o  $DL_{50}$ . Para el caso de desarrollo de pesticidas, dichos parámetros toxicológicos se utilizan para estimar los límites de resistencia de insectos (Mayero, 2000).

La concentración media letal ( $CL_{50}$ ), es producto de cálculos estadísticos, cuyo valor representa la cantidad de una sustancia de la que puede esperarse que produzca la muerte del 50% de los modelos expuestos a dicha sustancia en un determinado tiempo. El valor de la concentración media letal ( $CL_{50}$ ) es expresado frecuentemente como peso de la sustancia por unidad de volumen (miligramos por litro, mg/L). Mientras que la dosis media Letal, es la cantidad una sustancia que genera mortalidad en el 50% de la población, considerando que la exposición debe darse por vías distintas a la inhalación (Gutiérrez & Salsamendi, 2001).

### **2.3.5. Orden Díptera: familia Culicidae**

Pertenece a la Clase Insecta, orden Diptera, suborden Nematocera que contiene dos super-familias con aparato bucal picador y chupador. La super-familia

Chrinomoidea con las familias Chrinomidae y Thaumaleidae con piezas bucales incapaces de penetrar la piel, y los Simuliidae y Ceratopogonidae que pican vertebrados e invertebrados (Becker et al., 2010).

La familia Culicidae, consisten de unas 3,200 especies descritas, quedando muchas sin describirse, principalmente en las zonas tropicales. Dentro de la familia Culicidae, se reconoce tres sub-familias: Anophelinae, Culicinae, y la Toxorhynchitinae, que se diferencian principalmente a la presencia de flotadores característicos en los huevos, larvas sin tubos de aire y los adultos (ambos sexos) con palpos largos, en los anofelinos; mientras que los culícinos y de toxorinchitinae tienen tubos de aire (larvas) y las hembras adultas presentan palpos cortos. Es de resaltar que los Toxorhynchitinae a nivel de larva son depredadores (Gullan & Cranston, 2010).

#### **a) Características morfológicas**

Los adultos de la familia Culicidae, al igual que los dípteros, tienen 2 pares de alas, del cual el primer par es de alas funcionales y el segundo par se reduce a pequeñas estructuras denominadas halterios o balancines, que funcionalmente no sirven para el vuelo, sino para dar equilibrio al animal. Los adultos son pequeños y alargados con patas largas a comparación de las hembras que son más grandes que los machos. Las alas están cubiertas de escamas y en forma general son más angostas. Con aparato bucal alargado, en las hembras del tipo picador chupador y en los machos chupador. Los huevos son elípticos, al momento de ser ovipositados de color crema a blanco, tornándose oscuros con el transcurso del tiempo (Triplehorn et al., 2005).

#### **b) Ciclo biológico**

Los Culidae presentan metamorfosis completa, pasan por cuatro estados (huevo – larva – pupa – adulto). El estado de huevo, larva y pupa, lo pasan en el medio acuático, mientras que los adultos son terrestres. Los huevos son depositados en la superficie de cuerpos de agua. Las larvas se alimentan de detritos, microorganismos y otras son depredadoras; presentan movimientos característicos que los lleva a estar asociados a la superficie del agua que lo hacen para respirar. Las pupas no se alimentan, permanecen por lo general inmóviles. Los machos adultos a diferencia de las hembras, se alimentan casi exclusivamente de néctar y fluidos de frutos, las hembras tienen una alimentación semejante a los machos, sin embargo, adicionalmente requieren sangre (hematofagas) con la finalidad de desarrollar los huevos cuando están

grávidas. El ciclo completo lo puede hacer en 10 días, en condiciones óptimas temperatura y adecuada alimentación. Las hembras pueden vivir mucho más tiempo que los machos, siendo por lo general dos semanas a un mes el periodo de vida, en condiciones del laboratorio el periodo de vida puede extenderse a varios meses. La cantidad de huevos que puede producir una hembra va de 100 a 300 una vez que ingiere sangre, en caso de realizar varias ingestas tienen la capacidad de producir cantidades importantes de huevos (Salazar & Moncada, 2004).

### **c) Ecología**

Debido a su rango de tolerancia amplio, prácticamente son cosmopolitas, desde las zonas tropicales a las templadas, abarcando hasta el Círculo Polar Ártico, sin embargo, no han sido registradas en la Antártida y en unas cuantas islas. Los cambios que introduce el hombre a los lugares donde vive, generalmente estimula su crecimiento poblacional o en otro caso puede provocar su disminución. Existen especies que se han adaptado muy bien a esos cambios antrópicos, por lo que pueden estar presentes en su medio natural (Gullan & Cranston, 2010).

### **d) Clasificación taxonómica**

Según Triplehorn et al., (2005), la clasificación de esta familia de dípteros es la siguiente:

Dominio	: Eukaryota
Reino	: Animalia
Subreino	: Metazoa
Filo	: Arthropoda
Clase	: Insecta
Subclase	: Pterygota
Infraclase	: Neoptera
Superorden	: Endopterygota
Orden	: Diptera
Suborden	: Nematocera
Infraorden	: Culicomorpha
Familia	: Culicidae
Género	: Culex
Especie	: <i>Culex quinquefasciatus</i>

#### **e) Importancia en la salud pública**

Muchas especies de mosquitos se han adaptado muy bien a ambientes antropizados, caso de *Culex pipiens pipiens* y *Culex pipiens*, *Culex quinquefasciatus*, *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*, para citar algunas, encontrando en dichos ambientes recursos y un medio que permite su desarrollo. Las hembras son importantes para la salud pública, ya que pueden transmitir patógenos que causan enfermedades, tal es el caso de la fiebre amarilla, malaria o paludismo, dengue, encefalitis, entre otras. El proceso de transmisión se da a través de la saliva anticoagulante que la hembra inyecta en el proceso de succión de la sangre, en ella se encuentran los agentes patógenos, por lo mismo son denominados como vectores (Vargas, 1998). También se constituyen como problemas en el caso de generar alergia por sus picaduras y por las altas densidades poblacionales que alcanzan (Salazar & Moncada, 2004).

#### **2.3.6. Orden Anura: familia Bufonidae**

Los Bufonidae pertenecen al orden Anura, perteneciente a la clase Anphibia. Comúnmente son conocidos como sapos. Una característica morfológica que los hace distintivo de otros grupos de animales similares es la carencia de dientes y con presencia de glándulas paratoides a nivel de encéfalo que contienen sustancias tóxicas con diferentes efectos (Álvarez et al., 2003).

Se caracterizan por presentar metamorfosis en su ciclo biológico, comienzan como renacuajos (similar a un pez), apodas y con respiración por medio de branquias. Posteriormente aparecen las patas (primero las posteriores), con paulatina desaparición de la cola, con respiración posterior de tipo pulmonar (Hickman et al., 2008).

#### **a) Características morfológicas**

Los individuos adultos presentan una cabeza redondeada y bastante ancha, tímpano visible, glándulas paratoides pequeñas redondeadas, el primer par de patas de los machos presentan el antebrazo con tubérculos metacarpales desarrollados, las patas con membrana, el dorso con piel verrucosa glandular. Los estadios inmaduros son de un color oscuro (negro por lo general) (Vicente et al., 2005).

#### **b) Ciclo biológico**

El ciclo de vida de un sapo en su mayoría inicia en el agua. Allí, los huevos se convierten en larvas sin branquias y sin extremidades conocidas comúnmente como renacuajos. Después de un mayor crecimiento cuando se desarrollan las

extremidades y los pulmones, el renacuajo sufre una metamorfosis, reorganizando su apariencia y órganos internos. Luego pueden emerger del agua como pequeños sapos con la capacidad de respirar aire (Lima et al., 2006):

- Reproducción: Disminuye con el aumento de la temperatura ambiente y períodos sin lluvia. Los huevos se ponen en ambientes de aguas relativamente tranquilas, como pequeños charcos en las orillas de los ríos, y crecen como larvas.
- Huevo: El embrión de sapo parece un filamento largo y grueso, generalmente rodeado por múltiples capas de material gelatinoso. Este material brinda soporte y protección al tiempo que permite el paso de oxígeno, dióxido de carbono y amoníaco. Los huevos absorben agua y se hinchan cuando entran en contacto con el agua.
- Renacuajos: Las larvas que nacen de los huevos se llaman renacuajos y tienen un cuerpo ovalado con una cola larga y aplanada. Estas etapas inmaduras son completamente acuáticas. No tienen párpados, un esqueleto cartilaginoso, un sistema de líneas laterales que les permite recopilar información de su entorno y branquias para el intercambio de gases. Desde el comienzo del desarrollo larvario, se observa que tiene sacos branquiales que cubren las branquias y las extremidades anteriores. Los pulmones comienzan a desarrollarse a medida que crecemos y los usamos como órganos respiratorios secundarios. Los renacuajos suelen ser herbívoros y se alimentan principalmente de algas para filtrar el agua y navegar por las superficies submarinas.
- Metamorfosis: Una vez que la etapa de renacuajo termina, el renacuajo sufre una metamorfosis hasta su apariencia final como un sapo adulto. Esta metamorfosis suele durar 2 horas y comienza con la producción de tiroxina, hormona que se desarrolla en diversos tejidos. Los principales cambios incluyen el desarrollo de los pulmones y la desaparición de las branquias y las bolsas branquiales que funcionan visiblemente en las extremidades anteriores. Las mandíbulas se transforman en las mandíbulas de otros individuos que comen, y el intestino largo de los renacuajos herbívoros reemplaza el intestino corto típico de los depredadores. El sistema nervioso se adapta a nuevas formas de locomoción y alimentación. Los ojos se colocan encima de la cabeza, formando párpados y glándulas asociadas. Se desarrollan el tímpano, el oído medio y el oído interno. Aparecen líneas

laterales y glándulas verrugosas, y la piel se engrosa y endurece. Al final de la vida, las extremidades crecen más rápido y la cola desaparece.

- **Adultos:** Después de la metamorfosis, los adultos jóvenes pueden dispersarse en hábitats terrestres, pero nunca alejarse de las fuentes de agua. Los sapos adultos son carnívoros y consumen grandes cantidades de invertebrados como artrópodos, gusanos, caracoles y caracoles. Algunos grandes pueden comer otros anfibios, pequeños mamíferos e incluso peces. Los sapos adultos son comidos por pájaros, peces, serpientes y otros animales. Los sapos son los principales depredadores y una parte importante de la cadena alimentaria. Su temperatura corporal se adapta a su entorno por lo que utilizan los alimentos de manera eficiente, utilizando poca energía en los procesos metabólicos y el resto se convierte en biomasa, que juega un papel importante en el centro de las poblaciones animales.

### **c) Hábitat y comportamiento**

Los individuos del género *Rhinella* se encuentran distribuidos prácticamente por toda América del Sur, en altitudes de hasta 3000 metros. Se los halla en zonas húmedas, como zonas boscosas donde predominan árboles nativos como vegetación arbustiva y herbácea, sin embargo, también se los halla en zonas secas bastante alejadas de fuentes de agua.

Los sapos suelen abalanzarse sobre objetos como trozos de papel como si fueran presas, por lo que basan su acción de captura en objetos en movimiento. Por ejemplo, los sapos parecen depender en gran medida de estímulos visuales específicos para alimentarse, siendo capaces de ver presas con intensidades de luz muy bajas donde los humanos no pueden ver nada. Estos generalmente evitan las secreciones dañinas al perforar la piel del renacuajo y succionar los jugos. (Durrell & Durrell, 1999).

### **d) Clasificación taxonómica**

De acuerdo a Lima et al. (2006), la clasificación taxonómica del anfibio considerado en el estudio es:

Reino	: Animalia
Filo	: Chordata
Clase	: Amphibia
Orden	: Anura
Familia	: Bufonidae
Género	: <i>Rhinella</i>
Especie	: <i>R. spinulosa</i> Wiegmann, 1834

## **2.4. Marco legal**

### **2.4.1. Legislación y valoración del riesgo ambiental de los fármacos**

En algunas regiones, como Europa, Estados Unidos y Canadá, los requisitos reglamentarios requieren evaluaciones de riesgo ambiental cuando se comercializan nuevos medicamentos. Para ello se requieren estudios toxicológicos en 3 o 4 especies diferentes (algas, Daphnias, peces). Sobre la evaluación del comportamiento en el medio ambiente (Länge y Dietrich, 2002).

Estos estudios requieren el cálculo de las concentraciones de sustancias activas liberadas al medio ambiente en base a 5 años de producción. Las concentraciones de fármaco o metabolito por debajo de 1 µg/L (1 ppb) se consideran aceptables y se les asigna una categoría de exclusión para un análisis posterior. Por otro lado, por encima de 1 µg/L, se debe realizar una batería de pruebas de toxicidad que abarque los efectos sobre la respiración microbiana y pruebas de toxicidad aguda a al menos 1 alga, 1 invertebrado y 1 especie de pez. Los estudios de toxicidad crónica son necesarios si el fármaco tiene la capacidad de bioacumularse.

La Agencia Europea de Medicamentos ha publicado una guía sobre la evaluación del riesgo ambiental de los medicamentos de uso humano. Contiene consideraciones generales y pasos para implementarlas (García Galán, 2013).

### **2.4.2. Legislación de protección del agua en el Perú**

#### **a) Ley General del Ambiente (Ley N° 28611)**

- *“En el Artículo 98° menciona que la conservación de los ecosistemas se orienta a conservar los ciclos y procesos ecológicos, a prevenir procesos de su fragmentación por actividades antrópicas y a dictar medidas de recuperación y rehabilitación, dando prioridad a ecosistemas especiales o frágiles”.*
- *“El artículo 120° menciona que el Estado, a través de las entidades señaladas en la Ley, está a cargo de la protección de la calidad del recurso hídrico del país. Asimismo, el Estado promueve el tratamiento de las aguas residuales con fines de su reutilización, considerando como premisa la obtención de la calidad necesaria para su rehúso, sin afectar la salud humana, el ambiente o las actividades en las que se reutilizarán”.*
- *“En el Artículo 121° menciona que el Estado emite en base a la capacidad de carga de los cuerpos receptores, una autorización previa para el vertimiento de aguas residuales domésticas, industriales o de cualquier otra*



*actividad desarrollada por personas naturales o jurídicas, siempre que dicho vertimiento no cause deterioro de la calidad de las aguas como cuerpo receptor, ni se afecte su reutilización para otros fines, de acuerdo a lo establecido en los ECA (Ente Costarricense de Acreditación) correspondientes y las normas legales vigentes”.*

**b) Código Penal**

- *“En sus artículos 304° y 305° prohíben la contaminación por vertimiento de residuos sólidos, líquidos, gaseosos o de cualquier otra naturaleza con infracción de las normas ambientales y por encima de los límites máximos permisibles, que causen o puedan causar perjuicio o alteraciones en la flora, fauna y recursos hidrobiológicos”.*
- *“El Artículo 307° prohíbe el vertimiento de desechos industriales o domésticos en lugares no autorizados o sin cumplir con las normas sanitarias y de protección al ambiente”.*

**a) Ley de Recursos Hídricos (Ley N° 29338)**

*“Regula el uso y gestión integrada de los recursos hídricos, que comprende agua superficial, subterránea, continental y los bienes asociados a ésta. Según el ordenamiento legal peruano el agua es un recurso natural renovable que constituye patrimonio de la Nación y es un bien de uso público, cuya administración solo puede ser otorgada y ejercida en armonía con el bien común, la protección ambiental y el interés de la Nación. En consecuencia, no hay propiedad privada sobre el agua, correspondiendo al Estado la asignación de derechos patrimoniales a particulares, condicionado a su disponibilidad”.*

### III. MATERIALES Y MÉTODOS

#### 3.1. Ubicación de la zona de estudio

El presente trabajo experimental se desarrolló en el Laboratorio de Biodiversidad y Sistemas de Información Geográfica de la Facultad de Ciencias Biológicas, de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga.

La ubicación geográfica es la siguiente (UTM):

Longitud : 634788,67  
Latitud : 8603575,11  
Altitud (m.s.n.m) : 2,791

#### 3.2. Población y muestra

##### 3.2.1. Población

Ivertab para uso veterinario recomendado para bovino.

##### 3.2.2. Muestra

100 mL de Ivertab para uso de bovinos

##### 3.2.3. Unidad experimental

Frascos de plástico de 1 L de capacidad, conteniendo 10 larvas de *Rhinella spinulosa* o 10 larvas del IV instar de *Culex quinquefasciatus*.

#### 3.3. Metodología y recolección de datos

La recolección de datos fue mediante la técnica de observación, a través del cual se determinó el número de larvas muertas, las que se caracterizaron por no presentar movimiento al toque con un palito tipo brocheta.

##### 3.3.1. Colecta y crianza de larvas de *Rhinella spinulosa*

La colección de larvas de *Rhinella spinulosa*, se realizó en la zona alta del río Huatatas a una altitud de aproximada de 2683 m.s.n.m., en un área con poca velocidad de corriente de agua, en la que se ubicó agrupaciones (manchas) de estas larvas, tratando de que sea de talla muy similares (los que probablemente provienen de una misma cohorte), las cuales presentaron tallas de 1,7 a 2 cm de

longitud total y pesos de 0,1 a 0,2 gr. aproximadamente, características de las larvas de IV estadio. Las larvas fueron colectadas mediante una red tipo D-Net, procurando minimizar la manipulación excesiva, luego fueron dispuestas en baldes de plástico de cuatro litros de capacidad conteniendo agua fresca del río, para ser trasladadas al Laboratorio de Biodiversidad y Sistema de Información Geográfica de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, en donde fueron colocados en recipientes de plástico de 20 litros de capacidad, conteniendo agua declorada.

### **3.3.2. Colecta y crianza de larvas de *Culex quinquefasciatus***

Para la obtención de larvas del IV instar de *Culex quinquefasciatus* se empleó dos recipientes (de aproximadamente 30 L de capacidad) con agua potable declorada, los cuales se dejaron reposar un tiempo de dos a tres semanas, recipientes que actuaron como medios para la ovipostura de las hembras. Dichos recipientes fueron ubicados en un ambiente con abundante vegetación sin la incidencia directa de los rayos solares, en un domicilio ubicado dentro del distrito de Andrés Avelino Cáceres Dorregaray de la ciudad de Ayacucho, aproximadamente a una altitud de 2734 m.s.n.m. Pasado las dos a tres semana de exposición, aparecieron las primeras posturas, las que fueron reconocidas a simple vista por presentar un color oscuro y a manera de balsas, los que fueron colectados y aislados en otros recipientes con aguas de similares características del cual fueron extraídos. Cada día se procedió de la misma manera, con la finalidad de obtener "lotes" de huevos, los que una vez eclosionadas fueron alimentadas con alimento balanceados para peces de acuario finamente molidas, hasta la obtención de larvas del IV instar los que presentaron un tamaño de  $0,6 \pm 0,1$  para posteriormente ser colectadas y trasladada al laboratorio de Biodiversidad y Sistema de Información Geográfica para su empleo en la prueba de toxicidad.

### **3.3.3. Elaboración de pruebas piloto**

Con la finalidad de hallar las concentraciones de Ivermectina que no cause mortalidad al 100% de las larvas sometidas a su acción y que permita el cálculo de la concentración letal media ( $CL_{50}$ ), fue necesario realizar pruebas piloto, para lo cual inicialmente se probó con las concentraciones de: 0,25; 0,50; 1,00 y 2,00 mg/L, los que originaron el 100% de mortalidad en las larvas en menos de 6 horas; por lo que fue necesario realizar varias pruebas piloto a fin de identificar las cuatro concentraciones donde la mortalidad que genere no fueran del 100%,

llegándose a establecer como concentraciones experimentales 0,0009; 0,0019; 0,0037 y 0,0075 mg/L de Ivermectina como las más adecuadas, con las cuales se preparó las unidades experimentales para el experimento final que permitieron posteriormente determinar el porcentaje de mortalidad y la concentración letal media (CL<sub>50</sub>).

### 3.3.4. Preparación de las concentraciones del Ivermectina

Para la preparación de las concentraciones del Ivermectina se utilizó el producto comercial denominado como Ivertab, prepararon cuatro concentraciones crecientes en los cuales fueron colocadas las larvas de las dos especies empleados como modelos biológicos, se detalla en la siguiente tabla:

**Tabla 2.** Características de las unidades experimentales según la concentración de Ivermectina y el número de larva dispuesta en ellas.

Tipos de unidades experimentales	Concentración de Ivertab (Ivermectina mg/L)	N° de individuos Larvas de <i>Rhynella spinulosa</i>	N° de individuos Larvas del IV instar de <i>Culex quinquefasciatus</i>
1	0,0009	10	10
2	0,0019	10	10
3	0,0037	10	10
4	0,0075	10	10
Blanco	0	10	10

### 3.3.5. Preparación de las unidades experimentales

Las larvas de *Rhinella spinulosa* y *Culex quinquefasciatus*, que se recolectaron fueron mantenidas en un recipiente por un tiempo de 24 horas antes de la prueba de toxicidad en agua potable declorada y sin suministró alimento alguno. Esta prueba nos sirvió para descartar a los ejemplares que no presentaron movilidad.

Las unidades experimentales el cual estuvo constituida por recipientes descartables, el que contenía, un litro de agua declorada con la concentración de Ivermectina (tal como se señala en la Tabla 2), las larvas de las dos especies fueron asignadas de manera aleatoria. El experimento inicio cuando las larvas fueron colocados en los recipientes que tiene las concentraciones de acuerdo a los tratamientos, se realizaron las verificaciones visuales a las 24 y 48 horas, el cual nos sirvió para contabilizar las larvas que inmóviles los cuales ya se encontraban muertas, fueron extraídos de las unidades experimentales, de la misma manera se procedió en las 48 horas.

### **3.4. Diseño experimental**

El diseño experimental utilizado, estudió el efecto de dos variables A y B, donde:

- A: son las cuatro concentraciones de Ivermectina (Ivertab) 0,0009; 0,0019; 0,0037 y 0,0075 mg/L.
- B: son los especímenes (*Rhinella spinulosa* y *Culex quiuefasciatus*).

Así mismo se consideró la presencia de recipientes que actuaron como blancos (sin la presencia de Ivermectina) y en la que se tuvo cuatro repeticiones por cada tratamiento.

### **3.5. Análisis estadístico**

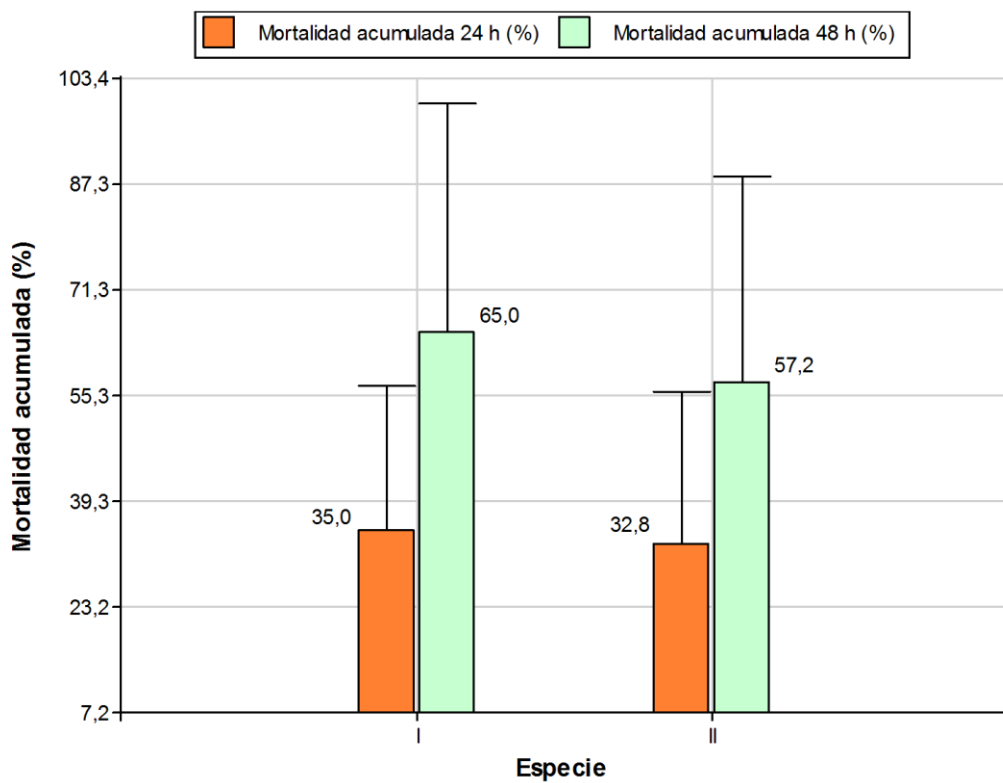
Se ordenó los datos de resultado obtenidos en tablas y para un mejor entendimiento grafico se presentó en figuras la de tendencia central y de dispersión. Con la finalidad de comparar las mortalidades registradas en las cuatro concentraciones del antiparasitario, expuestas a los dos diferentes tiempos de exposición, se empleó la prueba de Kruskal-Wallis ( $\alpha=0,05$ ) a través del cual se analizó de manera independiente el efecto de las variables A y B (análisis de efectos principales).

Para la estimación de la concentración letal media ( $CL_{50}$ ), se empleó la metodología de Probit. Los análisis estadísticos señalados, fueron realizados con el software SPSS 22, InfoStat y MINITAB 15.

#### **IV. RESULTADOS**

**Tabla 3.** Valores de mortalidad acumulada promedio de larvas de *Rhinella spinulosa* (Amphibia: Anura) y *Culex quinquefasciatus* (Insecta: Diptera) causada por cuatro concentraciones crecientes de Ivermectina a las 24 y 48 horas de exposición.

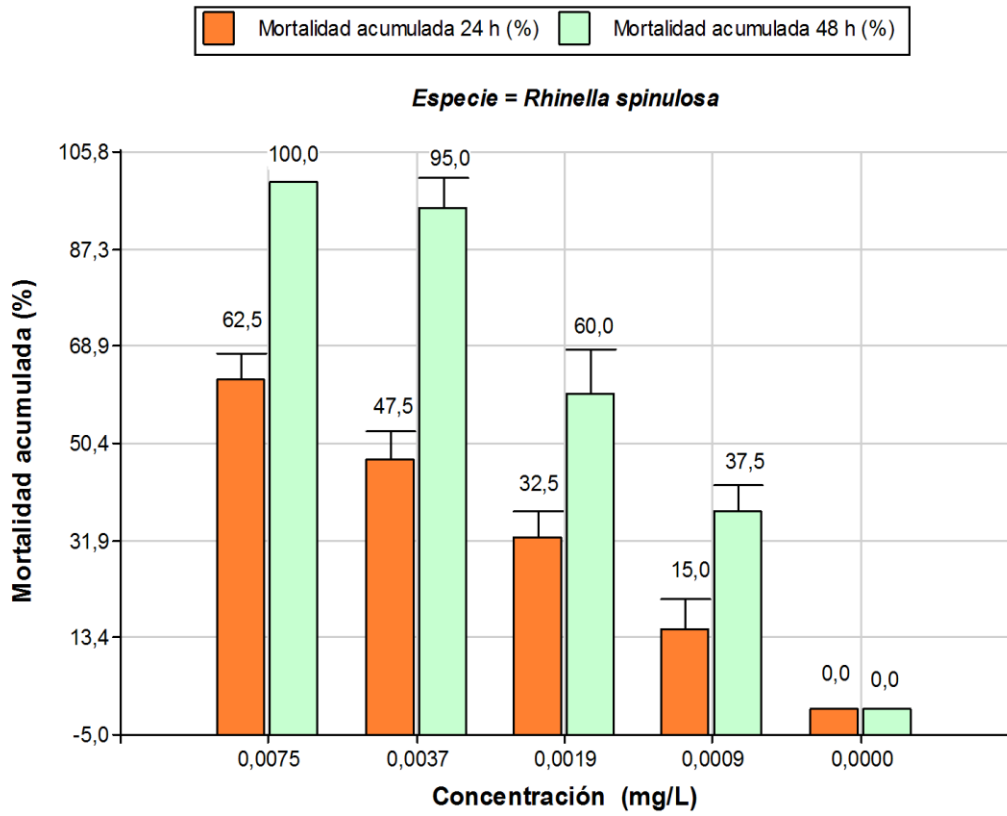
Especies	Concentración (mg/L)	Mortalidad promedio acumulada		Mortalidad acumulada	
		24 h (n°)	48 h (n°)	24 h (%)	48 h (%)
<i>Rhinella spinulosa</i>	0,0009	1,50	3,75	15,00	37,50
	0,0019	3,25	6,00	32,50	60,00
	0,0037	4,75	9,50	47,50	95,00
	0,0075	6,25	10,00	62,50	100,00
	Promedio	3,94	7,31	39,38	73,13
<i>Culex quinquefasciatus</i>	0,0009	0,75	3,25	7,50	32,50
	0,0019	3,25	5,50	32,50	55,00
	0,0037	4,50	7,25	45,00	72,50
	0,0075	6,25	9,75	62,50	97,50
	Promedio	3,69	6,44	36,88	64,38



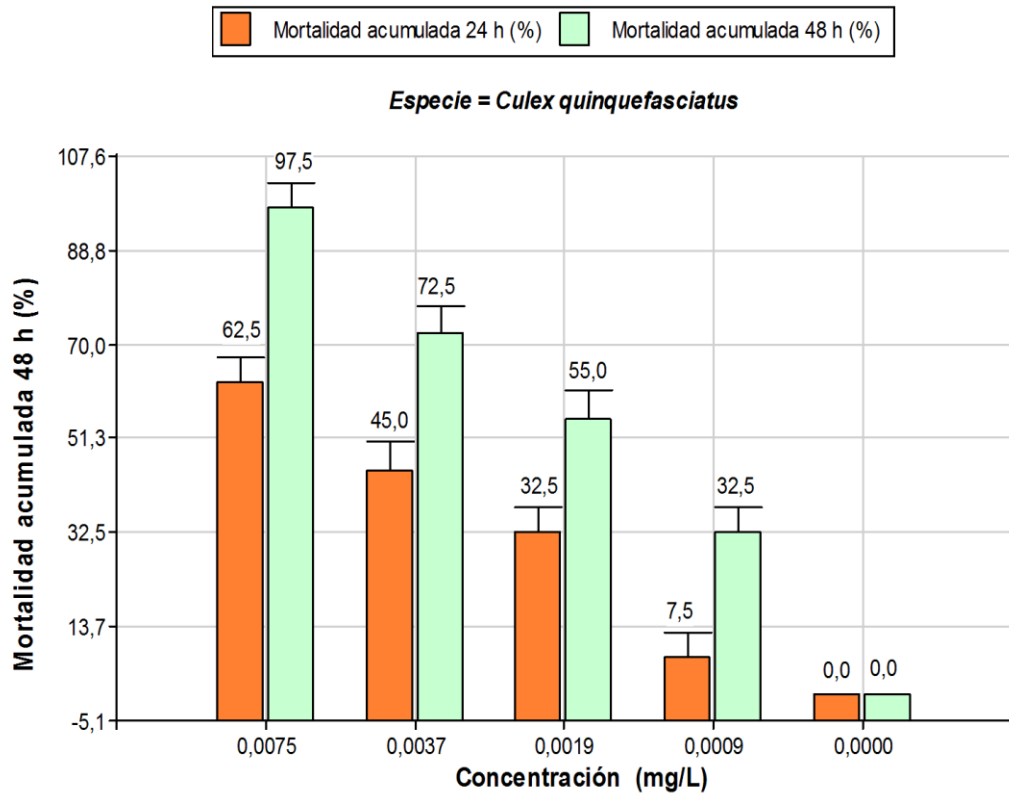
I: *Rhinella spinulosa*; II: *Culex quinquefasciatus*

**Figura 2.** “Mortalidad acumulada promedio y desviación típica de larvas de *Rhinella spinulosa* (Amphibia: Anura) y *Culex quinquefasciatus* (Insecta: Diptera) causada por Ivermectina a las 24 y 48 horas de exposición”.

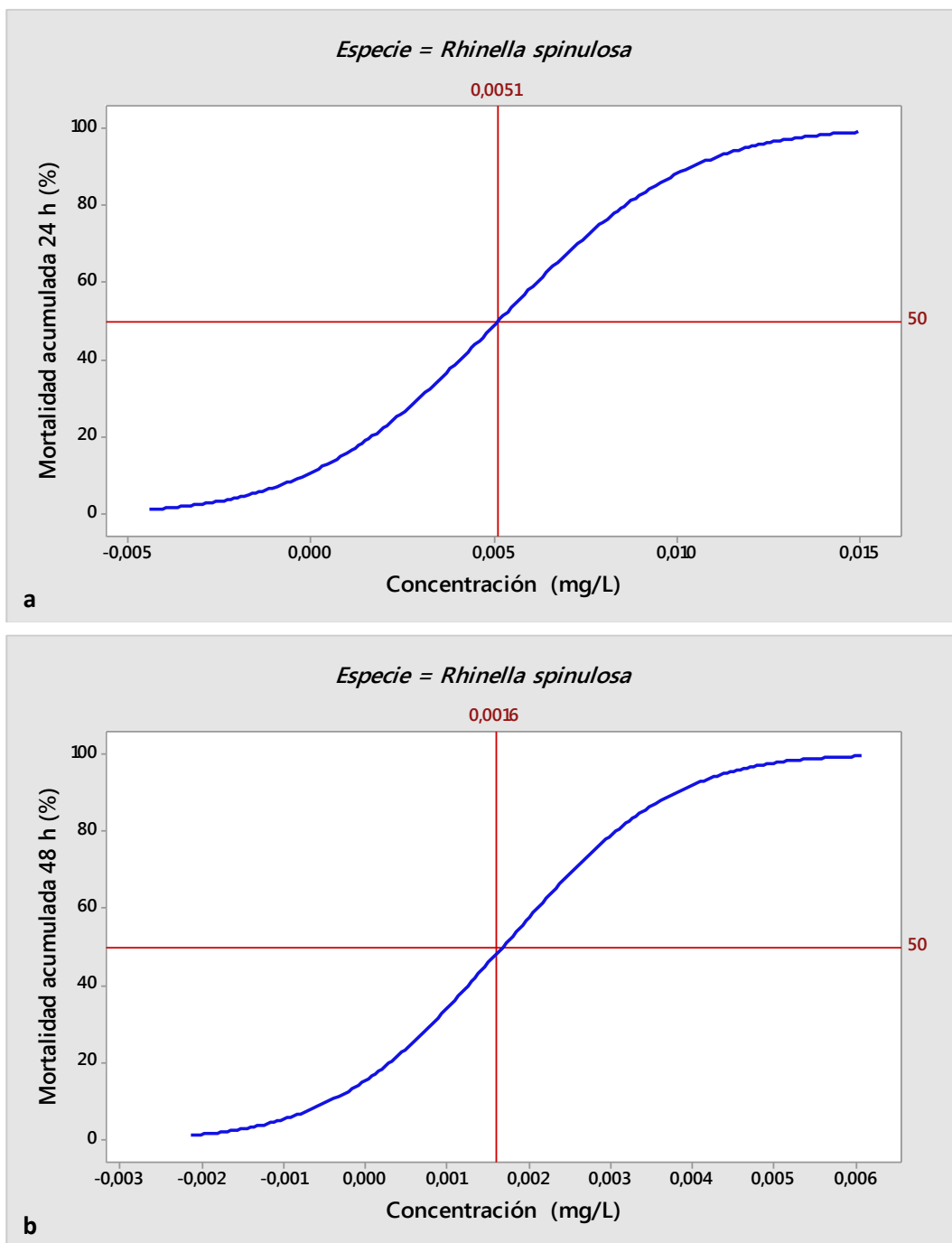




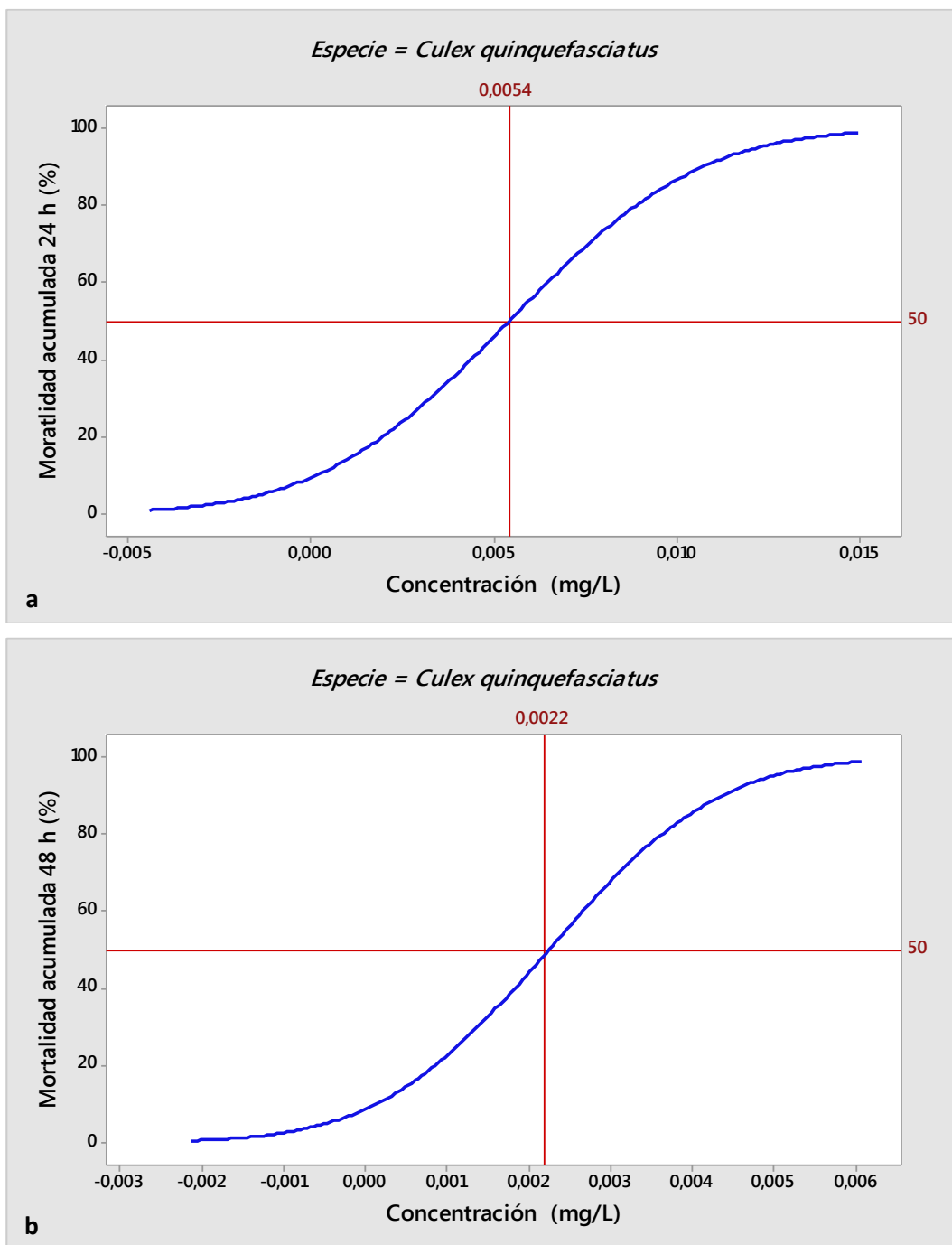
**Figura 3.** “Mortalidad acumulada promedio y desviación típica de larvas de *Rhinella spinulosa* (Amphibia: Anura) causada por cuatro concentraciones crecientes de Ivermectina a las 24 y 48 horas de exposición”.



**Figura 4.** “Mortalidad acumulada promedio y desviación típica de larvas *Culex quinquefasciatus* (Insecta: Diptera) causada por cuatro concentraciones de Ivermectina a las 24 y 48 horas de exposición”.



**Figura 5.** “Tendencia del porcentaje de mortalidad acumulada calculada por Probit y concentración letal media de Ivermectina sobre larvas de *Rhinella spinulosa* (Amphibia: Anura) a las 24 (a) y 48 (b) horas de exposición”.



**Figura 6.** “Tendencia del porcentaje de mortalidad acumulada calculada por Probit y concentración letal media de Ivermectina sobre larvas de *Culex quinquefasciatus* (Insecta: Diptera) a las 24 (a) y 48 (b) horas de exposición”.

## V. DISCUSIÓN

En la Tabla 3, se observa los valores promedios de la mortalidad acumulada de larvas de *Rhinella spinulosa* (Amphibia: Anura) y *Culex quinquefasciatus* (Insecta: Diptera) causada por cuatro concentraciones crecientes de Ivermectina a las 24 y 48 horas de exposición, los resultados demuestran que a mayor concentración del Ivermectina se incrementa la mortalidad de las larvas de las dos especies; por otro lado, resalta que las mortalidades registradas presentan valores aproximadamente similares. En el análisis de normalidad (Anexo 1), se demuestra que estadísticamente ( $p < 0,05$ ), los datos no tienen distribución normal, por lo tanto, se optó por aplicar una prueba estadística no paramétrica, tal como es la prueba de Kruskal Wallis, el que nos permitió comparar las mortalidades registradas.

En la Figura 2, se muestran los valores promedios y la desviación típica de las mortalidades registradas para larvas de *Rhinella spinulosa* (Amphibia: Anura) y *Culex quinquefasciatus* (Insecta: Diptera) causada por Ivermectina a las 24 y 48 horas de exposición. A las 24 horas, para el caso de *Rhinella spinulosa*, la mortalidad alcanzó el 35%, mientras que para el caso de *Culex Quinquefasciatus*, fue de 32,8%; a las 48 horas las mortalidades acumuladas registradas fueron de 65,0% y de 57,2%, para las especies mencionadas, es decir que se registró una mortalidad de 30% entre las 24 y 48 horas para *Rhinella spinulosa* y de 24,4% para *Culex quinquefasciatus*. Los resultados indican que los organismos expuestos a la Ivermectina, son afectados a nivel de neurotransmisores bloqueando la transmisión química de las neuronas que presentan canales de cloro ( $Cl^-$ ) sensibles a glutamato (glu) y ácido gamma aminobutírico (GABA), generando hiperpolarización de las neuronas, lo que provoca la muerte en los especímenes tal como lo menciona Laffon et al., (2004) Así mismo, se afirma que la eficacia de la avermectina está relacionado con su

mecanismo de acción, principalmente debido a su interacción con los canales dependientes de glutamato cloruro en los invertebrados, estos parasiticidas evitan el cierre de los canales mediante el aumento de la permeabilidad a los iones  $\text{Cl}^-$ , esto conduce a la hiperpolarización y la transmisión neuronal reducida, lo que resulta en la parálisis y la muerte de los parásitos, además de inhibir los canales de cloro conectados al ácido g-aminobutírico (GABA), que se producen en el sistema nervioso periférico de los invertebrados y sistema nervioso central de los vertebrados (Tuerlinckx, 2014). Al realizar las comparaciones estadísticas de la mortalidad a las 24 y 48 horas mediante la prueba de Kruskal Wallis, entre las dos especies (Anexo 2 y 3), se observa que no se halló significancia estadística, es decir que las mortalidades registradas en los tiempos determinados del experimento, fueron estadísticamente semejantes, es decir que el efecto de la Ivermectina es semejante en ambas especies (causa mortalidades en semejante medida), resultado que se hasta cierto punto es sorprendente, ya que se afirma que el producto probado tiene efecto letal principalmente en artrópodos, tal como son las larvas de los díptera, mientras, que otros organismos son afectados mínimamente, tal como lo sostiene Montes et al. (2011); sin embargo con los resultados obtenidos se observa que las larvas de *Rhinella spinulosa* y probablemente otras especies acuáticas similares, son afectados en igual medida que los artrópodos; lo hallado es congruente con la afirmación de que la avermectina afecta también el sistema nervioso central de los organismos vertebrados (Tuerlinckx, 2014). Otro aspecto a resaltar es que las mortalidades registradas de los estadios inmaduros de las dos especies, muestran elevados valores de desviación típica, lo que es debido a que las larvas fueron sometidos a varias concentraciones de Ivermectina, además de que las mortalidades fueron registradas a las 24 y 48 horas.

En la Figura 3, se muestra las mortalidades acumuladas promedio y la desviación típica de la mortalidad de larvas de *Rhinella spinulosa* (Amphibia: Anura) generada por cuatro concentraciones crecientes de Ivermectina más un blanco a las 24 y 48 horas de exposición. La mortalidad de las larvas se incrementa a cuando la concentración del producto químico es alta; es así que, a un tiempo de exposición de 24 horas, a las concentraciones de 0,0009; 0,0019 y 0,0037 mg/L las mortalidades registradas fueron de 15; 32,5 y 47,5 % respectivamente. Mientras que, en la máxima concentración, que fue de 0,0075 mg/L, la mortalidad fue de 62,5%. La prueba de Kruskal Wallis (Anexo 4)

determina de la existencia de diferencia estadística significativa entre las concentraciones, donde al realizar la jerarquización, se halló que las menores mortalidades fueron registradas en las menores concentraciones, y las mayores mortalidades en las mayores concentraciones del producto. A un tiempo de exposición de 48 horas, la tendencia descrita es similar, es decir a mayor concentración de Ivermectina, mayor es la mortalidad, donde la mortalidad promedio registrada a la menor concentración (0,0009%) fue de 37,5%, mientras que en la máxima concentración (0,0075 mg/L) fue del 100%; al realizar la prueba de Kruskal Wallis (Anexo 5) se observa que las mortalidades registradas son diferentes en los medios con diferente concentración de Ivermectina, siendo la concentración de 0,0009 mg/L la que menor mortalidad generó (inclusive es semejante a lo registrado en el blanco), mientras que la mayor mortalidad fue registrado en la máxima concentración probada, es este caso 0,0075 mg/L; el resultado descrito nos indica que al haber una mayor concentración de la Ivermectina en el medio donde se hallan las larvas de *Rhinella spinulosa*, mayor es el efecto toxico, produciendo mayor mortalidad. Es de resaltar que las mortalidades registradas en las larvas del anfibio son elevadas, al igual que en las larvas del díptero, pese a que las especificaciones técnicas del producto señalan que la toxicidad del producto se manifiesta principalmente en organismos invertebrados; sin embargo, como se puede apreciar existen indicios que la avermectina, que se obtiene a partir del metabolismo de *Streptomyces avermitilis*, son los responsables del efecto toxico en el sistema de los animales vertebrados que entran en contacto con ella (Halling et al., 1998); adicionalmente a lo mencionado, Lifschitz et al., (2002) menciona que la Ivermectina se puede acumular en el organismos, incrementando su toxicidad y que en el caso específico de organismos acuáticos, se menciona que puede ocasionar alteraciones en su comportamiento (disminución de su movilidad).

En la Figura 4, se muestra los valores de promedios y la desviación típica de la mortalidad acumulada de larvas de *Culex quinquefasciatus* causada por cuatro concentraciones crecientes de Ivermectina y un blanco, a las 24 y 48 horas de exposición. Con respecto a las mortalidades registradas a las 24 horas de iniciado el experimento, se incrementa desde 7,5% hasta 62,5%, para las concentraciones de 0,0009 mg/L y 0,0075 mg/L, respectivamente. Al realizar la prueba de Kruskal Wallis con la finalidad de comparar las concentraciones de Ivermectina (Anexo 6), se halló significancia estadística ( $p < 0,05$ ), donde al

jerarquizar las concentraciones en función de la magnitud de las mortalidades, se halló que la concentración de 0,0009 mg/L causó la menor mortalidad, mientras que la concentración de 0,0075 mg/L, causó la mayor mortalidad. Resultados semejantes se observa al examinar las mortalidades registradas a las 48 horas de exposición, donde se tiene un promedio de 32,5% para una concentración de 0,0009 mg/L, incrementándose hasta 97,5% para la 0,0075 mg/L, al realizar la prueba de Kruskal Wallis (Anexo 7), indica que existe significancia estadística ( $p < 0,05$ ), por lo que se afirma que las mortalidades son diferentes, varía de acuerdo a las concentraciones, al realizar la jerarquización, se determinó que las concentraciones de 0,0009 mg/L género menor mortalidad en comparación a la concentración de 0,0037 y 0,0075 mg/L. Otro aspecto a resaltar es que, los valores de desviación típica, muestra valores mínimos en comparación con la media, esto debido a que las mortalidades en registradas en las repeticiones fueron similares. Piterna et al. (2009), menciona que los dípteros, tal como es la familia Culicidae, son muy sensibles a las Ivermectinas, quienes son derivados de las lactonas con propiedades insecticidas. Los resultados hallados son similares a lo hallado por Orna, (2013), quien al emplear Ivermectina para controlar *Spodoptera frugiperda*, en comparación con otros productos químicos, halló que la Ivermectina fue más efectivo que otros productos químicos denominados como piretroides y organoclorados, por lo que definitivamente dicho producto tienen efecto tóxico elevado sobre los invertebrados.

En la Figura 5, se muestra la tendencia de la mortalidad acumulada teórica calculada mediante la técnica de Probit para larvas de *Rhinella spinulosa* frente a concentraciones crecientes de Ivermectina, a las 24 (a) y 48 (b) horas de exposición. En ambos casos se observa que las mortalidades se incrementan a medida que la concentración del producto probado aumenta; así mismo también se observa los valores de la concentración letal media ( $CL_{50}$ ), donde a las 24 horas tiene un valor de 0,0051 mg/L y de 0,0016 mg/L para las 48 horas de exposición. Los valores en mención, nos indican que teóricamente, dichas concentraciones causarían la mortalidad del 50% de las larvas de *Rhinella spinulosa* sometidas a la acción de la Ivermectina a las 24 y 48 horas de exposición. Otro aspecto a resaltar es que los valores del  $CL_{50}$  tienden a disminuir a medida que el tiempo de exposición se prolonga.

En la Figura 6, se muestra la tendencia teórica de la mortalidad acumulada de larvas de *Culex quinquefasciatus* frente a concentraciones crecientes de



Ivermectina, a las 24 y 48 horas de exposición. En la figura en referencia se observa que la mortalidad se incrementa paulatinamente, más una determinada concentración, hasta hacerse asintótica al llegar a valores cercanos al 100%. Además de lo señalado, también se puede observar que la figura en mención, los valores de la concentración letal media ( $CL_{50}$ ), siendo éstas de 0,0054 mg/L para las 24 horas y de 0,0022 mg/L para las 48 horas de exposición; por lo que se afirma que son concentraciones que causan el 50% de mortalidad de larvas de *Rhinella spinulosa*, en el caso de que se pusieran en contacto con dicho compuesto. Como sucede también el caso de las larvas de *Culex quinquefasciatus*, los valores de la  $CL_{50}$ , para las larvas de dichos anfibios, disminuyen cuanto mayor es el tiempo de exposición. Al realizar la comparación de los resultados hallados con el de otros investigadores, podemos mencionar a Orna (2013), que halló la  $CL_{50}$  para *Daphnia pulex*, siendo ésta de 0,001 mg/L, valor que es semejante a lo hallado en para *Culex quinquefasciatus* en el presente trabajo de investigación, que es de 0,0016 mg/L a las 24 horas de exposición. Por otro lado, es importante mencionar que en los Anexos 8; 9; 10 y 11, se muestran los valores teóricos calculados mediante la técnica Probit, de las concentraciones de la Ivermectina que causarían diferentes porcentajes de mortalidad en larvas de *Culex quinquefasciatus* y *Rhinella spinulosa*, tanto a las 24 como 48 horas de exposición.

A modo de resumen, se muestra la tabla del Anexo 12, en el cual se puede observar los valores calculados mediante la técnica de Probit de la  $CL_{50}$  de Ivermectina sobre larvas de *Rhinella spinulosa* y *Culex quinquefasciatus*, así como sus intervalos de confianza al 95%. Lo primero que se puede resaltar de la información mostrada en la tabla, es que a pequeñas concentraciones de Ivermectina causa mortalidades del 50% de los individuos sometidos a su acción, así por ejemplo en un medio donde la concentración fuese de 0,00169 mg/L, determinaría la muerte de la mitad de las larvas de *Culex quinquefasciatus* que fueran puestos en ella a las 48 horas de exposición. Por otro lado, también es interesante resaltar que los valores de la  $CL_{50}$  tienden a ser menores a medida que el tiempo de exposición se prolonga. Al comparar los valores de la  $CL_{50}$  que presentan las dos especies, se observa que para *Rhinella spinulosa* es numéricamente inferior en comparación con *Culex quinquefasciatus*, lo que nos estaría dando indicios que los anfibios, en este caso sus larvas, estarían siendo afectando en igual o mayor medida que los artrópodos, pese a que las

indicaciones técnicas de producto afirman que no afecta en mayor medida a otros organismos como los vertebrados, incluso se llega a la afirmación que es inocuo para ellos. Es de resaltar que no se ha podido hallar información sobre la toxicidad de productos elaborados en base a Ivermectina sobre organismos como peces o anfibios; una excepción a la misma es el trabajo de investigación titulada “Eficacia de una Avermectina de segunda generación frente a otros insecticidas para el control de *Spodoptera frugiperda* en el cultivo de maíz” donde su autor Orna (2013), menciona que el producto Proclain, que tiene como ingrediente activo al benzoato de emamectina del grupo de la avermectina, tiene como CL<sub>50</sub> para la trucha arco iris a las 96 horas de exposición, 0,174 mg/L, mientras que para *Daphnia pulex* fue de 0,001 mg/L; al comparar dichos resultados con los hallados en esta investigación, podemos afirmar que el valor mencionado es elevado comparado con el CL<sub>50</sub> para las larvas de anfibios, que es de 0,0051 mg/L a las 24 horas de exposición, mientras que es semejante con lo hallado para las 48 horas (siendo esta de 0,0016 mg/L); mientras que en comparación para lo hallado para *Culex quinquefasciatus* es elevado, ya que las 24 horas de exposición se registró una CL<sub>50</sub> de 0,0054 mg/L y de 0,0022 mg/L a las 48 horas; también se menciona que la toxicidad de los Ivermectina medida como dosis letal media (DL<sub>50</sub>) en ratas es de 2,080 mg/kg (Urroz, 2000).

## VI. CONCLUSIONES

1. Los porcentajes de mortalidad causado por Ivermectina (ivertab) registrados para *Rhinella spinulosa* fueron de 35% y 65% en promedio a las 24 y 48 horas de exposición respectivamente, mientras que para *Culex quinquefasciatus* fue de 32,8% y 57,2%, a los mismos tiempos de exposición, siendo estadísticamente similares ( $p>0,05$ ), las respuestas halladas para las dos especies.
2. La concentración letal media ( $CL_{50}$ ) de Ivermectina (ivertab) en larvas de *Rhinella spinulosa*, se incrementó a medida que el tiempo de exposición se prologó, siendo estas de 0,0051 y de 0,0016 mg/L para las 24 y 48 horas; mientras que para *Culex quinquefasciatus* fue de 0,0054 y de 0,0022 mg/L.

## **VII. RECOMENDACIONES**

1. Evaluar el efecto ecotoxicológico de la Ivermectina en otros organismos acuáticos como fitoplancton, peces nativos y otros, con la finalidad de compararlos con los hallados en la presente investigación.
2. Determinar el efecto ecotoxicológico de las heces y orina de animales al cual administrado Ivermectina, ya que se estima que la metabolización de dicho compuesto es mínima.
3. Identificar los principales compuestos de uso veterinario que son suministrados rutinariamente en animales domésticos altoandinos y a partir del cual realizar pruebas de ecotoxicidad en especies acuáticas principalmente nativas.

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Álvarez, F. P., Padilla, F., Cuesta, A., & López, A. E. C. (2003). *Zoología aplicada*. Ediciones Díaz de Santos.
- Becerril Bravo, J. E. (2009). Contaminantes emergentes en el agua. *Revista Digital Universitaria*, 10(8), 1607-6079.  
<https://doi.org/10/num8/art54/int54.htm>
- Becker, N., Petric, D., Zgomba, M., Boase, C., Madon, M., Dahl, C., & Kaiser, A. (2010). *Mosquitoes and Their Control* (2 ed). Springer Science & Business Media.
- Bowman, D. D. (2011). *Giorgis: Parasitología para veterinarios*. Elsevier España.
- Canales, M., & Alonso, G. (2013). Estudio farmacocinético de ivermectina administrada vía oral en perros adultos. *Repositorio Académico - Universidad de Chile*. <http://repositorio.uchile.cl/handle/2250/131628>
- Durrell, G., & Durrell, L. (1999). *La guía del naturalista*. Ediciones AKAL.
- García Galán, M. J. (2013). *Estudio de la presencia y comportamiento de las sulfamidas en el medio ambiente*. [Tesis Doctoral]. Universitat de Barcelona.
- González-Canga, A., Fernández-Martínez, N., Sahagún-Prieto, A., García-Vieitez, J., Liébana, D., José, M., Tamame-Martín, P. P., & Sierra-Vega, M. (2010). Seguridad de la ivermectina: Toxicidad y reacciones adversas en diversas especies de mamíferos. *Revista MVZ Córdoba*, 15(2), 2127-2135.
- Gullan, P. J., & Cranston, P. S. (2010). *The Insects: An Outline of Entomology*. John Wiley & Sons.
- Gutiérrez, J. B., & Salsamendi, A. L. de C. (2001). *Fundamentos de Ciencia Toxicológica*. Ediciones Díaz de Santos.
- Halling Sorensen, B., Nors Nielsen, S., Lanzky, P. F., Ingerslev, F., Holten Lützhøft, H. C., & Jørgensen, S. E. (1998). Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment—A review. *Chemosphere*, 36(2), 357-393.
- Hickman, C., Roberts, L., Keen, S., Larson, A., l'Anason, H., & Eisenhour, D. (2008). *Integrated Principles of Zoology*. McGraw-Hill.
- Iezzi, S., Lifschitz, A., Sallovitz, J. M., Lanusse, C., & Imperiale, F. (2015). Impacto de los residuos de ivermectina en los procesos tecnológicos de la leche y sus derivados. *Rev vet*, 26(2), 93-98.

- Iglesias, L. E., Saumell, C. A., Fusé, L. A., Lifschitz, A. L., Rodriguez, E. M., Steffan, P. E., & Fiel, C. A. (2005). Impacto ambiental de la ivermectina eliminada por bovinos tratados en otoño, sobre la coprofauna y la degradación de la materia fecal en pasturas (Tandil, Argentina). *RIA. Revista de Investigaciones Agropecuarias*, 34(3), 83-103.
- Jochmann, R., & Blanckenhorn, W. (2016). Non-target effects of ivermectin on trophic groups of the cowdung insect community replicated across an agricultural landscape. *Basic and Applied Ecology*, 17 (2016), 291-299.
- Laffon, B., Cadahía, B. P., & Felpeto, J. M. (2004). Influencia de determinados polimorfismos de enzimas metabólicas en la genotoxicidad del estireno. *Anales de La Real Academia Nacional de Farmacia*, 70(1). <https://www.analesranf.com/index.php/aranf/article/view/231>
- Länge, R., & Dietrich, D. (2002). Evaluación del riesgo ambiental de las sustancias-conceptuales de drogas farmacéuticas consideraciones. *Toxicology Letters*, 131(1–2), 97-104. [https://doi.org/10.1016/S0378-4274\(02\)00071-1](https://doi.org/10.1016/S0378-4274(02)00071-1)
- Lifschitz, A., Virkel, G., Imperiale, F., Pis, A., & Lanusse, C. (2002). Fármacos endectocidas: Avermectinas y milbemicinas. *Farmacología y Terapéutica Veterinaria*.
- Lima, A., Magnusson, W., Menin, M., Erdtmann, L., Rodroques, D., Keller, C., & Hodl, W. (2006). *Guía de sapos de la Reserva de la Reserva Adolpho Ducke, Amazonía entral*. (Primera). Áttema Design Editorial.
- Maddison, J. (2011). *Farmacología Clínica de Pequeños Animais*. Elsevier Brasil.
- Mayero. (2000). *Manual de toxicología básica*. Ediciones Díaz de Santos.
- Montes V., D., Montero P., Y., Moreno R., A., & Gonzalez, H. (2011). Determinación de la genotoxicidad de la ivermectina a través del ensayo cometa. *Revista Colombiana Ciencia Animal*, 3(2).
- Moraillon, R., Legeay, Y., Boussarie, D., & Sénecat, O. (2013). *Manual Elsevier de Medicina Veterinária*. Elsevier Brasil.
- Orna, Á. (2013). *Eficacia de una Avermectina de segunda generación frente a otros insecticidas para el control de Spodoptera frugiperda en el cultivo de maíz* [Tesis de grado]. Universidad Técnica de Babahoyo.
- Patiño, N. M. (2008). *Farmacología medica / Medical Pharmacology*. Ed. Médica Panamericana.

- Patiño, Q., & Alexandra, M. (2011). *Eficacia de la ivermectina vs benzoato de bencilo en el tratamiento de pediculosis capitis en niños de escuelas rurales del barrio Naranjito y Cachipamba de la parroquia Taquil del cantón Loja*. <http://localhost:9001/jspui/handle/123456789/6375>
- Pitterna, T., Cassayre, J., & Huter, O. (2009). New Ventures en la química de las avermectinas. *Bioorg. Med. Chem.*, 17, 4085-4095.
- Rodriguez, M., & Franco, M. (2000). *Manual de toxicología básica*. Ediciones Díaz de Santos.
- Salazar, M. J., & Moncada, L. I. (2004). Ciclo de vida de *Culex quinquefasciatus* Say, 1826 (Diptera: Culicidae) bajo condiciones no controladas en Bogotá. *Biomédica*, 24(4), 385-392.
- Triplehorn, C. A., Johnson, N. F., & Borror, D. J. (2005). *Borror and DeLong's introduction to the study of insects*. Thompson Brooks/Cole.
- Tuerlinckx, S. (2014). *Impacto da ivermectina sobre eisenia foetida e atividade microbiana na vermicompostagem de esterco bovino* [Tese Doutorado]. Universidade Federal de Pelotas.
- Urroz, C. (2000). *Farmacología Y Manejo de Productos Veterinarios*. (Primera). EUNED.
- Vargas, M. V. (1998). *El mosquito: Un enemigo peligroso: biología, control e importancia en la salud humana (Diptera:Culicidae)*. Editorial Universidad de Costa Rica.
- Vicente, R. A. J., Angulo, A., Mahecha, J. V. R., & Marca, E. L. (2005). *Técnicas de inventario y monitoreo para los anfibios de la región tropical andina*. Conservación Internacional Colombia.
- Whalen, K., Finkel, R., & Panavelil, T. A. (2016). *Farmacología Ilustrada—6ª Edição*. Artmed Editora.

## **ANEXOS**



**Anexo 1.** Test de Kolmogorov-Smirnov para determinar el tipo de distribución de los porcentajes de mortalidad de larvas de *Rhinella spinulosa* (Amphibia: Anura) y *Culex quinquefasciatus* (Insecta: Diptera) causado por Ivermectina a las 24 y 48 horas de exposición.

Variable	Ajuste	media	varianza	n	Estadístico D	p-valor
Mortal. acumulada 24 h	Normal(0,1)	33,89	493,02	36	0,86	<0,0001
Mortal. acumulada 48 h	Normal(0,1)	61,11	1078,73	36	0,89	<0,0001

**Anexo 2.** Test de Kruskal-Wallis para comparar los porcentajes de mortalidad de larvas de *Rhinella spinulosa* (Amphibia: Anura) y *Culex quinquefasciatus* (Insecta: Diptera) causado por Ivermectina a las 24 horas de exposición.

<b>Variable</b>	<b>Especie</b>	<b>N</b>	<b>Medias</b>	<b>H</b>	<b>p</b>
Mortalidad acumulada 24 h	I	18	35	0,07	0,7859
Mortalidad acumulada 24 h	II	18	32,78		

**Anexo 3.** Test de Kruskal-Wallis para comparar los porcentajes de mortalidad de larvas de *Rhinella spinulosa* (Amphibia: Anura) y *Culex quinquefasciatus* (Insecta: Diptera) causado por Ivermectina a las 48 horas de exposición.

<b>Variable</b>	<b>Especie</b>	<b>N</b>	<b>Medias</b>	<b>H</b>	<b>p</b>
Mortalidad acumulada 48 h	I	18	65	0,6	0,4329
Mortalidad acumulada 48 h	II	18	57,22		

**Anexo 4.** Test de Kruskal-Wallis para comparar los porcentajes de mortalidad de larvas de *Rhinella spinulosa* (Amphibia: Anura) causado por cuatro concentraciones de Ivermectina y un blanco a las 24 horas de exposición.

Especie	Variable	Concentración (mg/L)	N	Medias	H	p
I	Mortalidad acumulada 24 h	0	2	0	16,14	0,0025
I	Mortalidad acumulada 24 h	0,0009	4	15		
I	Mortalidad acumulada 24 h	0,0019	4	32,5		
I	Mortalidad acumulada 24 h	0,0037	4	47,5		
I	Mortalidad acumulada 24 h	0,0075	4	62,5		

Trat.	Ranks			
0	1,5	A		
0,0009	4,5	A		
0,0019	8,63	A	B	
0,0037	12,38		B	C
0,0075	16,5			C

Medias con una letra común no son significativamente diferentes ( $p > 0,05$ )

**Anexo 5.** Test de Kruskal-Wallis para comparar los porcentajes de mortalidad de larvas de *Rhinella spinulosa* (Amphibia: Anura) causado por cuatro concentraciones de Ivermectina y un blanco a las 48 horas de exposición.

Especie	Variable	Concentración (mg/L)	N	Medias	H	p
I	Mortalidad acumulada 48 h	0	2	0	15,44	0,0028
I	Mortalidad acumulada 48 h	0,0009	4	37,5		
I	Mortalidad acumulada 48 h	0,0019	4	60		
I	Mortalidad acumulada 48 h	0,0037	4	95		
I	Mortalidad acumulada 48 h	0,0075	4	100		

Trat.	Ranks		
0	1,5	A	
0,0009	4,5	A	
0,0019	8,5	A	B
0,0037	13,5		B
0,0075	15,5		B

Medias con una letra común no son significativamente diferentes ( $p > 0,05$ )

**Anexo 6.** Test de Kruskal-Wallis para comparar los porcentajes de mortalidad de larvas de *Culex quinquefasciatus* (Insecta: Diptera) causado por cuatro concentraciones de Ivermectina y un blanco a las 24 horas de exposición.

Especie	Variable	Concentración (mg/L)	N	Medias	H	p
II	Mortalidad acumulada 24 h	0	2	0	15,83	0,0028
II	Mortalidad acumulada 24 h	0,0009	4	7,5		
II	Mortalidad acumulada 24 h	0,0019	4	32,5		
II	Mortalidad acumulada 24 h	0,0037	4	45		
II	Mortalidad acumulada 24 h	0,0075	4	62,5		

Trat.	Ranks			
0	2	A		
0,0009	4,25	A		
0,0019	8,75	A	B	
0,0037	12,25		B	C
0,0075	16,5			C

Medias con una letra común no son significativamente diferentes ( $p > 0,05$ )

**Anexo 7.** Test de Kruskal-Wallis para comparar los porcentajes de mortalidad de larvas de *Culex quinquefasciatus* (Insecta: Diptera) causado por cuatro concentraciones de Ivermectina y un blanco a las 48 horas de exposición.

Especie	Variable	Concentración (mg/L)	N	Medias	H	p
II	Mortalidad acumulada 48 h	0	2	0	16,28	0,0024
II	Mortalidad acumulada 48 h	0,0009	4	32,5		
II	Mortalidad acumulada 48 h	0,0019	4	55		
II	Mortalidad acumulada 48 h	0,0037	4	72,5		
II	Mortalidad acumulada 48 h	0,0075	4	97,5		

Trat.	Ranks			
0	1,5	A		
0,0009	4,5	A		
0,0019	8,5	A	B	
0,0037	12,5		B	C
0,0075	16,5			C

Medias con una letra común no son significativamente diferentes ( $p > 0,05$ )

**Anexo 8.** Percentiles (concentración letal en mg/L) de Ivermectina sobre larvas de *Rhinella spinulosa* (Amphibia: Anura) sometidas a las 24 horas de exposición, obtenidos mediante el análisis probit.

Porcentaje	Percentiles	Error estándar	Intervalo de confianza al 95%	
			Inferior	Superior
1	-0,0044	0,0010	-0,0067	-0,0029
2	-0,0033	0,0008	-0,0053	-0,0019
3	-0,0026	0,0008	-0,0045	-0,0013
4	-0,0021	0,0007	-0,0038	-0,0008
5	-0,0016	0,0007	-0,0033	-0,0005
6	-0,0013	0,0007	-0,0028	-0,0002
7	-0,0009	0,0006	-0,0024	0,0001
8	-0,0006	0,0006	-0,0021	0,0004
9	-0,0004	0,0006	-0,0017	0,0006
10	-0,0001	0,0006	-0,0014	0,0008
20	0,0017	0,0004	0,0007	0,0025
30	0,0030	0,0004	0,0021	0,0038
40	0,0041	0,0004	0,0033	0,0050
50	0,0051	0,0005	0,0043	0,0061
60	0,0062	0,0005	0,0053	0,0074
70	0,0073	0,0006	0,0062	0,0087
80	0,0086	0,0007	0,0074	0,0103
90	0,0104	0,0009	0,0089	0,0126
91	0,0106	0,0009	0,0091	0,0129
92	0,0109	0,0009	0,0093	0,0132
93	0,0112	0,0010	0,0096	0,0136
94	0,0115	0,0010	0,0099	0,0140
95	0,0119	0,0010	0,0102	0,0144
96	0,0123	0,0011	0,0105	0,0150
97	0,0128	0,0011	0,0110	0,0157
98	0,0135	0,0012	0,0116	0,0166
99	0,0147	0,0013	0,0125	0,0180



**Anexo 9.** Percentiles (concentración letal en mg/L) de Ivermectina sobre larvas de *Rhinella spinulosa* (Amphibia: Anura) sometidas a las 48 horas de exposición, obtenidos mediante el análisis probit.

Porcentaje	Percentiles	Error estándar	Intervalo de confianza al 95%	
			Inferior	Superior
1	-0,00214	0,00041	-0,00311	-0,00145
2	-0,00169	0,00037	-0,00256	-0,00106
3	-0,00140	0,00035	-0,00222	-0,00082
4	-0,00119	0,00033	-0,00196	-0,00063
5	-0,00102	0,00031	-0,00175	-0,00048
6	-0,00087	0,00030	-0,00158	-0,00035
7	-0,00074	0,00029	-0,00142	-0,00024
8	-0,00062	0,00028	-0,00128	-0,00013
9	-0,00052	0,00028	-0,00116	-0,00004
10	-0,00042	0,00027	-0,00104	0,00005
20	0,00030	0,00022	-0,00020	0,00070
30	0,00082	0,00020	0,00039	0,00120
40	0,00127	0,00019	0,00088	0,00164
50	0,00169	0,00019	0,00131	0,00207
60	0,00210	0,00020	0,00173	0,00251
70	0,00255	0,00021	0,00216	0,00301
80	0,00307	0,00024	0,00264	0,00361
90	0,00379	0,00029	0,00329	0,00446
91	0,00389	0,00030	0,00338	0,00458
92	0,00399	0,00031	0,00347	0,00471
93	0,00411	0,00031	0,00357	0,00484
94	0,00424	0,00032	0,00369	0,00500
95	0,00439	0,00034	0,00382	0,00518
96	0,00456	0,00035	0,00397	0,00539
97	0,00478	0,00037	0,00415	0,00565
98	0,00506	0,00039	0,00440	0,00599
99	0,00551	0,00043	0,00478	0,00654

**Anexo 10.** Percentiles (concentración letal en mg/L) de Ivermectina sobre de larvas de *Culex quinquefasciatus* (Insecta: Diptera) sometidas a las 24 horas de exposición, obtenidos mediante el análisis probit.

Porcentaje	Percentiles	Error estándar	Intervalo de confianza al 95%	
			Inferior	Superior
1	-0,0041	0,0009	-0,0064	-0,0026
2	-0,0030	0,0008	-0,0050	-0,0016
3	-0,0023	0,0008	-0,0041	-0,0010
4	-0,0018	0,0007	-0,0035	-0,0006
5	-0,0013	0,0007	-0,0029	-0,0002
6	-0,0010	0,0006	-0,0025	0,0001
7	-0,0006	0,0006	-0,0021	0,0004
8	-0,0003	0,0006	-0,0017	0,0007
9	-0,0001	0,0006	-0,0014	0,0009
10	0,0002	0,0006	-0,0011	0,0011
20	0,0020	0,0004	0,0010	0,0028
30	0,0033	0,0004	0,0024	0,0041
40	0,0044	0,0004	0,0036	0,0053
50	0,0054	0,0005	0,0046	0,0065
60	0,0065	0,0005	0,0055	0,0077
70	0,0076	0,0006	0,0065	0,0091
80	0,0089	0,0007	0,0076	0,0107
90	0,0107	0,0009	0,0092	0,0129
91	0,0109	0,0009	0,0094	0,0132
92	0,0112	0,0010	0,0096	0,0136
93	0,0115	0,0010	0,0098	0,0139
94	0,0118	0,0010	0,0101	0,0143
95	0,0122	0,0011	0,0104	0,0148
96	0,0126	0,0011	0,0108	0,0153
97	0,0131	0,0012	0,0112	0,0160
98	0,0138	0,0012	0,0118	0,0169
99	0,0150	0,0014	0,0128	0,0183

**Anexo 11.** Percentiles (concentración letal en mg/L) de Ivermectina sobre de larvas de *Culex quinquefasciatus* (Insecta: Diptera) sometidas a las 48 horas de exposición, obtenidos mediante el análisis probit.

Porcentaje	Percentiles	Error estándar	Intervalo de confianza al 95%	
			Inferior	Superior
1	-0,0016	0,0004	-0,0025	-0,0009
2	-0,0011	0,0004	-0,0020	-0,0005
3	-0,0008	0,0003	-0,0016	-0,0003
4	-0,0006	0,0003	-0,0014	-0,0001
5	-0,0005	0,0003	-0,0012	0,0001
6	-0,0003	0,0003	-0,0010	0,0002
7	-0,0002	0,0003	-0,0008	0,0003
8	-0,0001	0,0003	-0,0007	0,0004
9	0,0000	0,0003	-0,0006	0,0005
10	0,0001	0,0003	-0,0004	0,0006
20	0,0009	0,0002	0,0004	0,0013
30	0,0014	0,0002	0,0010	0,0018
40	0,0018	0,0002	0,0015	0,0022
50	0,0022	0,0002	0,0019	0,0026
60	0,0027	0,0002	0,0023	0,0031
70	0,0031	0,0002	0,0027	0,0036
80	0,0036	0,0002	0,0032	0,0042
90	0,0044	0,0003	0,0038	0,0051
91	0,0045	0,0003	0,0039	0,0052
92	0,0046	0,0003	0,0040	0,0053
93	0,0047	0,0003	0,0041	0,0054
94	0,0048	0,0003	0,0042	0,0056
95	0,0050	0,0004	0,0044	0,0058
96	0,0051	0,0004	0,0045	0,0060
97	0,0053	0,0004	0,0047	0,0062
98	0,0056	0,0004	0,0049	0,0066
99	0,0061	0,0004	0,0053	0,0071

**Anexo 12.** Tabla 4. Valores de la Concentración Letal Media (CL<sub>50</sub>) y sus intervalos de confianza para Ivermectina sobre larvas de *Rhinella spinulosa* (Amphibia: Anura) y *Culex quinquefasciatus* a las 24 y 48 horas de exposición.

Especies)	Tiempo de exposición (h)	CL <sub>50</sub> (mg/L)	Intervalo de Confianza (95%)	
			Inferior	Superior
<i>Rhinella spinulosa</i>	24	0,00510	0,0043	0,0,0061
	48	0,00169	0,00131	0,00207
<i>Culex quinquefasciatus</i>	24	0,00540	0,0046	0,0065
	48	0,00220	0,0019	0,0026

CL<sub>50</sub>: Concentración Letal Media

## Anexo 13. Ficha técnica de la Ivermectina

IVERMECTINA: FICHA TOXICOLÓGICA para uso veterinario en el GANADO, CABALLOS, PERROS y GATOS: intoxicación, envenenamiento, sobredosis, síntomas, tolerancia, margen de seguridad, antidoto

(index.php?

option=com\_content&view=article&id=2344&Itemid=2996)IVERMECTINA: Ficha Toxicológica

---

### Toxicidad aguda de la ivermectina

- DL50 aguda en ratón: p.o. 25 mg/kg
  - DL50 aguda en rata: p.o. 50 mg/kg
  - DL50 aguda en rata: dermal >600 mg/kg
  - DL50 aguda en perro sin defecto del gen MDR-1: p.o. 80 mg/kg
  - DL50 aguda en perro con defecto del gen MDR-1: p.o. 0,2 mg/kg
- 

### Tolerancia de la ivermectina

#### Perros sin defecto genético MDR-1.

- El margen de seguridad es de 4
- Tras administración de una sola dosis oral
  - 2,0 mg/kg: de ordinario sin síntomas clínicos neurotóxicos
  - 2,5 mg/kg: midriasis (dilatación de la pupila)
  - 5,0 mg/kg: midriasis, temblores
  - 10 mg/kg: Midriasis, temblores graves, ataxia (descoordinación de movimientos)
  - 40 mg/kg: coma, muerte posible
- Administración oral diaria durante 14 días
  - 0,5 mg/kg/día: sin síntomas
  - 1,0 mg/kg/día: midriasis
- Inyección subcutánea única
  - 4,7 mg/kg: midriasis, salivación
  - 9,7 mg/kg: ataxia, depresión, muertes

#### Perros con defecto genético MDR-1

- Dosis máxima oral única sin síntomas: 0,06 mg/kg (= 60 mcg/kg)
- Dosis superiores a 0,1 mg/kg (= 100 mcg/kg) provocan la aparición masiva de síntomas neurológicos: midriasis, temblores, ataxia, vómito
- Dosis superiores a 0,15 mg/kg (= 150 mcg/kg) provocan estados comatosos con muerte posible

#### Gatos

- Los gatos, también razas exóticas como siameses y persas, toleran de ordinario bien dosis orales de hasta 1 mg/kg. Pero también se han descrito casos de intoxicaciones de gatos.
- Se desaconseja el uso en gatos de pastas orales para equinos a dosis mayores de 0,5 mg/kg.

#### Bovinos

- Los bovinos toleran muy bien la ivermectina. El margen o índice terapéutico es de aprox. 30.
- Dosis bien toleradas:
  - iny. subcutánea única: hasta 6 mg/kg
  - oral única: hasta 2 mg/kg
  - oral diaria: hasta 1,2 mg/kg x 3 días

- Dosis que provocan síntomas neurotóxicos:
  - oral única: 4 mg/kg
  - iny. subcutánea única: 8 mg/kg

#### Ovinos

- Los ovinos toleran muy bien la ivermectina.
- El margen de seguridad es de 30.
- Dosis de hasta 4,0 mg/kg no provocan síntomas clínicos.

#### Porcinos

- También los cerdos toleran muy bien la ivermectina.
- Dosis de 10 a 50 veces superiores a la dosis terapéutica de 0,3 mg/kg (inyección subcutánea) no produjeron síntomas de intoxicación.
- Una inyección subcutánea de 30 mg/kg (100 veces la dosis terapéutica) produjo letargia, ataxia, midriasis y temblores.

#### Equinos

- También los caballos toleran bien la ivermectina. El margen de seguridad es de 10.
- Dosis orales de 1,2 a 1,8 mg/kg fueron bien toleradas.
- Dosis orales de 2 mg/kg durante 2 días consecutivos causaron leve ataxia, depresión y ceguera aparente.
- Dosis orales de 3 a 6 mg/kg (15 a 30 veces superiores a la dosis terapéutica) causaron midriasis y pérdida de los reflejos oculares.

#### Aves

- Las aves de corral toleran bien la ivermectina.
- Sin embargo, algunos pájaros (p.ej. periquitos, cotorras, canarios, pinzones y otros) no la toleran: especialmente peligroso para ellos es el uso de spot-ons.

## Síntomas de intoxicación con ivermectina

### Generales

- Los síntomas clínicos de la intoxicación con ivermectina son consecuencia de una concentración excesiva en el sistema nervioso central y del consiguiente aumento de la actividad GABA. La ivermectina estimula la liberación de GABA en las neuronas presinápticas y aumenta la fijación postsináptica del GABA a sus receptores. Esto aumenta el flujo de iones de cloro en la célula y provoca una hiperpolarización de la membrana celular. Esto causa a su vez una reducción de las funciones nerviosas y un bloqueo general de los mecanismos de estímulo en el sistema nervioso central. Los déficits cerebrales y corticales resultantes se manifiestan sobre todo en:
  - ataxia (descoordinación de los movimientos)
  - hipermetría (movimiento desmesurado)
  - desorientación
  - hiperestesia (reacción exagerada a los estímulos táctiles)
  - temblores
  - midriasis (dilatación de la pupila) y en bovinos y felinos también miosis (contracción de la pupila)
  - depresión
  - ceguera
  - coma
- Por lo general, los animales jóvenes son más sensibles a la sobredosis, reaccionan más fuertemente y tienen un pronóstico peor.
- Además de por error, tras administración pour-on al ganado o spot-on a perros y gatos podría darse sobredosis por lamido excesivo de un animal: de sí mismo (sobre todo gatos) o de otros animales recientemente tratados.
- Entre los errores posibles, sobre todo en ganado, se encuentran la inyección intramuscular o intravenosa en vez de subcutánea, pues resulta en niveles en sangre excesivamente elevados. Otro error posible es el tratamiento repetido de un animal a corto intervalo por equivocación de animales.
- En perros y gatos, un error frecuente es la administración de comprimidos para animales grandes a animales pequeños.

### Perros

- En perros sin mutación MDR-1, el síntoma dominante es una midriasis máxima en combinación con un reflejo pupilar incompleto y

desregulado. Midriasis en ambos ojos es el indicador más sensible de una intoxicación con ivermectina y es el síntoma inicial más común en perros.

- A dosis mayores y en perros con defecto genético MDR-1 se ha observado además: debilidad, letargia, hipotermia, hipersalivación, vómito, dificultad respiratoria, disturbios del comportamiento, confusión, muerte.
- Los síntomas aparecen de ordinario 5 a 24 horas tras el tratamiento y pueden prolongarse durante varios días hasta el coma. Por lo general, cuanto más pronto aparecen los síntomas tras el tratamiento, tanto más grave es la intoxicación y peor el pronóstico.

#### Gatos

- Los síntomas en gatos son similares a los de los perros. Pueden aparecer además diarrea, anorexia (falta de apetito), parálisis posterior, reflejos perturbados o ausentes, e hipotermia.
- Por lo general los síntomas neurológicos suelen disminuir en los días siguientes y la mayoría de los gatos se recuperan a las 2 a 4 semanas.

#### Bovinos

- Los síntomas más frecuentes en bovinos son la depresión general del sistema nervioso central, incluidos sordera y ataxia.
- En terneros pueden darse síntomas de intoxicación a sólo 3 veces la dosis terapéutica, con síntomas como ataxia, hipermetría y temblores.
- Otros síntomas de intoxicación en terneros pueden ser cólicos. No pueden excluirse las muertes.

#### Equinos, ovinos, porcinos

- Los síntomas son los generales ya descritos.

#### Aves

- En pájaros se han observado letargia y anorexia (falta de apetito).

---

## Contraindicaciones, incompatibilidades, efectos indeseables de la ivermectina

- Debido a insuficiencia de datos y a la aparente elevada susceptibilidad de los animales jóvenes, es recomendable no administrar ivermectina a bovinos y equinos de menos de 4 meses, y a cachorros de menos de 6 semanas.
- También por insuficiencia de datos es recomendable no administrar ivermectina a cerdas gestantes antes de los 40 días de gestación, y a yeguas gestantes antes de 45 días de gestación.
- Tras inyección de ivermectina puede darse hinchazón considerable y dolorosa en el lugar de la inyección. Suele resolverse en pocos días.
- En equinos, la inyección puede provocar una infección de *Chlostridium*, que no tratada puede ser mortal. Pero no es específica de la ivermectina sino debida al uso de agujas contaminadas.
- En perros y gatos, la administración spot-on (pipetas) también puede provocar irritación reversible de la piel. En gatos se ha observado alopecia (caída del pelo) y escamación.
- Nunca usar spot-ons (= pipetas) o tabletas para perros en gatos, ni pipetas o tabletas para perros medianos o grandes en perros pequeños. Ocurre que algunos usuarios pretenden ahorrar dinero usando las pipetas o tabletas grandes para varios perros pequeños, o para varios tratamientos del mismo perro pequeño, o para el gato... El riesgo de sobredosis por error de cálculo o por falta de destreza es considerable; además, en una pipeta abierta el producto puede deteriorarse; y, por último, las pipetas para perros pueden contener ingredientes no activos que los gatos no toleran.
- Hay razas de perros que no toleran bien la ivermectina, ni otras lactonas macrocíclicas como ivermectina, doramectina, milbemicina oxima, moxidectina, selamectina, ni la emodepsida (ni ciertos otros medicamentos no antiparasitarios) y, a dosis mayores de las recomendadas pueden presentar problemas de tolerancia más o menos graves. Por ello la dosificación debe hacerse lo más exactamente posible. Se trata sobre todo de los Collies y razas próximas, que tienen una mutación (en el gen MDR-1) que afecta a la barrera sangre-cerebro que hace que ciertos medicamentos de ordinario no entren en el cerebro de los mamíferos. En estas razas, la mutación hace que sí atraviesen la barrera sangre-cerebro, al menos en parte. Además de los Collies también otras razas han mostrado problemas similares: Bobtail, Border Collie, Collie Barbudo, McNab, Galgo Silken, Galgo Whippet, Pastor Australiano, Pastor Blanco Suizo, Pastor Inglés, Pastor Shetland, Wäller, si bien la mutación defectuosa no se ha confirmado aún en todas estas razas. Sólo los perros homocigóticos para la mutación presentan esta deficiencia. Ahora bien, el porcentaje de animales homocigóticos para la mutación MDR-1 varía según las razas y los países, y por ahora no hay un método de diagnóstico para determinarlo antes de un tratamiento. Por lo tanto, lo único seguro es dosificar los más exactamente posible.
- Alergias en perros, gatos y caballos
  - El empleo de endectocidas en perros y también en gatos puede crear problemas graves si están infectados con *Dirofilaria*

- spp.* (gusano del corazón). Lea el artículo en este sitio sobre este parásito, su prevención y tratamiento (enlace ([index.php?option=com\\_content&view=article&id=1465&Itemid=1596](#))). En efecto, la muerte repentina de las microfilarias de *Dirofilaria* libera una enorme cantidad de alérgenos que pueden provocar una reacción de choque con los siguientes síntomas posibles unas 5 horas tras el tratamiento: mucosas pálidas, taquipnea (aumento de la frecuencia respiratoria), disnea (respiración dificultosa), vómito, pulso débil y acelerado, debilidad, fiebre y ataxia (descoordinación de los movimientos). El tratamiento consiste en combatir el estado de choque, incluido el tratamiento con corticoesteroides y el aporte de líquido.
- o En perros, se ha descrito que la inyección indebida de formulaciones micelares de ivermectina puede también causar reacciones anafilácticas. No por la ivermectina, sino por el polisorbato 80 (= tween 80) de la formulación, que también suele ser parte de la formulación para equinos.
  - o En equinos, la reacción alérgica es uno de los efectos indeseados más frecuentes con picor y/o edema en la línea central. Se debe a la muerte repentina de microfilarias tras el tratamiento de la oncocercosis. Sin tratamiento, la hinchazón se resuelve a los 5-10 días y el picor tras unas 3 semanas.

---

## Antídoto, tratamiento de intoxicaciones de ivermectina

- La ivermectina no tiene un antídoto específico.
- El tratamiento consiste en medidas asistenciales y sintomáticas.
- La mayoría de los animales se recuperan a los 7 a 10 días. Pero animales comatosos pueden necesitar más tiempo.

### Medidas posibles para caninos (aplicables a otros animales a juicio del médico veterinario)

- Aporte de soluciones electrolíticas
- Aporte de calor
- Cambio regular de posición
- Protección de la córnea con una pomada ocular adecuada
- Alimentación con sonda estomacal
- Respiración artificial en caso de fuerte disnea
- En caso de bradicardia administrar glicopirrolato (0,01 mg/kg s.c.). El glicopirrolato es un antagonista de la muscarina, no atraviesa la barrera sangre cerebro y es por ello preferible a la atropina.
- Fisostigmina. Es un inhibidor de la acetilcolinesterasa, no constituye un antídoto y no debe ser la única medida en caso de intoxicación con ivermectina. Provoca una rápida mejora de los perros afectados, ya 1 minuto tras la inyección de 1 mg, pero el efecto sólo dura unos 60 a 90 minutos. No está claro si la administración diaria de fisostigmina acelera la recuperación. Pero es muy útil para confirmar el diagnóstico y puede dar ánimos a los dueños del perro a continuar la terapia. Dosis recomendada: 40 mcg/kg/día i.v. (en dos tratamientos cada 12 horas). Atención: no debe administrarse a perros con síntomas leves de intoxicación pues puede reforzar el temblor y la ataxia.
- Picrotoxina. Es un antagonista del GABA, pero sólo hay reportes aislados sobre el tratamiento de intoxicaciones de ivermectina en perros.
- Infusiones lipídicas intravenosas. Estas infusiones se han empleado en seres humanos para el tratamiento de intoxicaciones de bupivacaína. Se han utilizado estas infusiones en perros tras intoxicación con ivermectina, pero se sabe aún muy poco sobre su funcionamiento y eficacia. Se postula que pueden contribuir a extraer el compuesto tóxico de los tejidos contaminados.

---

## Toxicidad medioambiental de la ivermectina

- La ivermectina es altamente tóxica para peces, y extremadamente tóxica para organismos invertebrados. Por ello debe evitarse verter restos de productos a flujos de agua. El riesgo de contaminación medioambiental mayor puede darse sobre todo con pour-ons de ivermectina, que podrían verterse por accidente en cursos de agua.
- La ivermectina se une fuertemente a las partículas del suelo y es improbable que amenace las aguas freáticas.
- La degradación en suelos depende de su estructura pero también enormemente de la temperatura: a altas temperaturas puede descomponerse en 1 a 2 semanas, pero a bajas temperaturas puede persistir hasta un año.
- En agua, la ivermectina se degrada fácilmente por efecto de la luz solar. La vida media en aguas claras y tranquilas varía entre 12 y 40 horas.
- La ivermectina excretada por las heces del ganado tratado tienen efectivamente un efecto negativo sobre la fauna coprófaga (larvas de dípteros, escarabajos peloteros, etc.) que sufre una elevada mortalidad y una reducción de la fertilidad o del desarrollo de los estadios inmaduros. Pero no se ha demostrado que esto afecte negativamente a la descomposición y al reciclaje del estiércol. Por otro lado, tras decenios de uso masivo de ivermectina en la ganadería en todo el mundo, no hay indicios de que haya



surgido un problema medioambiental significativo en relación con el reciclaje del estiércol ganadero.

---

#### Otras informaciones

- La ivermectina pertenece al grupo de las lactonas macrocíclicas o endectocidas ([enlace \(index.php?option=com\\_content&view=article&id=74&Itemid=130\)](#)).
  - La ivermectina se emplea en la agricultura, en la higiene y en medicina humana.
- 

#### Otros artículos relacionados en este sitio

- **Ficha técnica de la ivermectina** ([enlace \(index.php?option=com\\_content&view=article&id=318&Itemid=411\)](#)) con información adicional sobre espectro de eficacia, formulaciones, comercialización, etc.

Información general sobre:

- Toxicología de las sustancias activas ([enlace \(index.php?option=com\\_content&view=article&id=121&Itemid=195\)](#))
  - Toxicología de las formulaciones ([enlace \(index.php?option=com\\_content&view=article&id=122&Itemid=196\)](#))
  - Clases de toxicidad de la OMS ([enlace \(index.php?option=com\\_content&view=article&id=123&Itemid=197\)](#))
  - Residuos en el ganado ([enlace \(index.php?option=com\\_content&view=category&id=57&Itemid=194\)](#))
  - Riesgos generales del uso de antiparasitarios ([enlace \(index.php?option=com\\_content&view=category&id=56&Itemid=193\)](#))
- 

## ¡ ADVERTENCIA !


No olvide que la formulación (es decir, el producto terminado) contiene otros ingredientes (disolventes, emulgantes, estabilizantes, etc.) que pueden ser también relevantes desde el punto de vista toxicológico. Y que la toxicidad del producto comercial depende sobre todo de su contenido en sustancia(s) activa(s).

El objetivo de esta ficha es ofrecer información sobre los aspectos toxicológicos de las sustancias activas parasiticidas veterinarias, complementaria a la que suelen ofrecer las etiquetas de los productos o las Hojas de datos de seguridad (=Material and Safety Data Sheet = MSDS), y sobre todo relativa a su administración al ganado, perros y gatos. Puede ser útil a quien no está familiarizado con el uso de los antiparasitarios veterinarios.

Por lo tanto esta ficha no sustituye a la etiqueta del producto comercial concreto, ni le exime de leerla atentamente antes de usarlo. Si piensa emplear el producto, en cualquier caso debe seguir estrictamente las indicaciones que contiene dicha etiqueta, entre otras razones porque **LAS FORMULACIONES DISPONIBLES, LAS INDICACIONES ESPECÍFICAS Y LAS MEDIDAS DE SEGURIDAD PUEDEN VARIAR DE UN PAÍS A OTRO**, según las normativas nacionales.

En caso de duda consulte al laboratorio que fabrica o distribuye el producto concreto, o a un médico veterinario.

Escrito por P. Junquera

 Última actualización el 27 Junio 2016

**Anexo 14.** Disposición y preparación de las unidades de experimentación con la solución de la Ivermectina.



**Anexo 15.** Preparación de las unidades experimentales, constituidas por un recipiente con la respectiva concentración y la larvas de los especímenes *Rhinella spinulosa* y *Culex quinquefasciatus*.



**Anexo 16.** Vista panorámica de las unidades experimentales con la diferentes concentraciones del Ivermectina incluidas las larvas de *Rhinella spinulosa* y *Culex quinquefasciatus*.



## Anexo 17. Matriz de consistencia

TITULO: Toxicidad de Ivermectina sobre larvas de <i>Rhinella spinulosa</i> (Amphibia: Anura) y <i>Culex quinquefasciatus</i> (Insecta: Diptera)					
AUTOR: AQUINO PAUCA, Tony			ASESOR: Dr. CARRASCO BADAJOZ, Carlos Emilio		
PROBLEMA	OBJETIVOS	MARCO TEORICO	HIPOTESIS	VARIABLES	METODOLOGÍA
¿Cuál es el efecto toxicológico del Ivermectina (Ivertab) probado en tres concentraciones sobre larvas <i>Rhinella spinulosa</i> y larvas del IV instar de <i>Culex quinquefasciatus</i> ?	<p>Objetivo general</p> <p>Evaluar la Ivermectina veterinaria (Ivertab) en cuatro concentraciones de 0,25, 0,5, 1,0 y 2 mg/L como agentes toxicológico agudo sobre larvas de <i>Rhinella spinulosa</i> y de <i>Culex quinquefasciatus</i> del IV instar, medido como porcentaje de mortalidad y concentración letal media (CL50).</p> <p>Objetivos específicos</p> <p>a. Determinar el porcentaje de mortalidad generado por Ivermectina (Ivertab) probado en cuatro concentraciones (0,25, 0,5, 1,0 y 2 mg/L) en larvas de <i>Rhinella spinulosa</i> y <i>Culex quinquefasciatus</i> del IV instar.</p> <p>b. Calcular la concentración letal media (CL50) de Ivermectina (Ivertab) sobre larvas de <i>Rhinella spinulosa</i> y <i>Culex quinquefasciatus</i> del IV instar a las 24 y 48 horas de registro de datos.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Contaminantes emergentes</li> <li>Ivermectina</li> <li>Toxicidad</li> <li>Dosis letal media (DL<sub>50</sub>) y concentración letal media (CL<sub>50</sub>)</li> <li>Orden díptera: familia Culicidae</li> <li>Orden Bufonidae, género <i>Rhinella</i></li> </ol>	<p>La Ivermectina (Ivertab) probado en cuatro concentraciones de 0,25, 0,5, 1,0 y 2 mg/L en el medio de cultivo, generan mayor efecto toxicológico agudo en las concentraciones de 1 y 2 mg/L, en larvas de <i>Rhinella spinulosa</i> y <i>Culex quinquefasciatus</i> medido como porcentaje de mortalidad y concentración letal media (CL<sub>50</sub>).</p>	<p>Variable Independiente</p> <p>a. Ivermectina bajo la presentación comercial de Ivertab</p> <p>Indicador:</p> <p>Cuatro concentraciones de la presentación comercial de Ivermectina</p> <p>b. Especies</p> <p>Indicador:</p> <p>Dos especies (<i>Rhinella spinulosa</i> y <i>Culex quinquefasciatus</i>)</p> <p>Variable dependiente</p> <p>a. Efecto toxicológico agudo</p> <p>Indicadores:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mortalidad de larvas y (%)</li> <li>Concentración letal media (CL<sub>50</sub>) medido en mg/L de Ivermectina</li> </ul>	<p>INVESTIGACIÓN Aplicada</p> <p>TIPO DE ESTUDIO Experimental</p> <p>POBLACIÓN Ivermectina (Ivertab))</p> <p>MUESTRA 100 mL/gr de Ivertab.</p> <p>MUESTREO Aleatorio</p> <p>UNIDAD EXPERIMENTAL Recipientes conteniendo 10 larvas de <i>Culex quinquefasciatus</i>.o 10 larvas de <i>Rhinella spinulosa</i></p>