

**UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA  
FACULTAD DE VETERINARIA**

**USO EXTRA-RÓTULO DE FIPRONIL EN EL DEPARTAMENTO DE MONTEVIDEO**

**por**

**VERGARA ALMEIDA, Iliana Constanza**

TESIS DE GRADO presentada como uno  
de los requisitos para obtener el título de  
Doctor en Ciencias Veterinarias  
Orientación: Medicina Veterinaria

MODALIDAD: INVESTIGACIÓN  
CIENTÍFICA

**MONTEVIDEO  
URUGUAY  
2015**

## PÁGINA DE APROBACIÓN

Tesis de grado aprobada por:

Presidente de mesa:

---

Dr. Gonzalo Suárez

Segundo miembro (Tutor)

---

Alicia Dib DMTV, MSc

Tercer miembro:

---

Dr. Álvaro Hernández

Fecha:

---

24/07/15

Autor:

---

Iliana Constanza Vergara Almeida

*A Mamá y Papá, por inculcarnos desde chiquitos a mis hermanos y a mí, la importancia de estudiar.*

## **AGRADECIMIENTOS**

A Alicia Dib, por su dedicación y apoyo brindado a lo largo de la realización de éste trabajo, siendo una excelente tutora.

Al personal de Biblioteca de Facultad de Veterinaria, por la ayuda en la búsqueda bibliográfica.

A Fernanda y Dayana que formaron parte del inicio de la tesis y del proyecto del PAIE.

A Mamá, Papá, mis hermanos Sebastián y Albaro, y mi sobrino Martín, por siempre estar apoyándome, festejando en las buenas y dando fuerzas en las malas, haciéndome muy feliz de la familia que tengo.

A Santiago por formar parte de mi vida y aguantarme en los momentos de más nervios de la carrera.

A mis amigos, los de toda la vida y los que la facultad me dio, por estar siempre presentes.

¡A todos MUCHÍSIMAS GRACIAS!

## TABLA DE CONTENIDO

	Páginas
PÁGINA DE APROBANCIÓN .....	2
AGRADECIMIENTOS .....	4
LISTA DE FIGURAS .....	7
LISTA DE TABLAS.....	8
1. RESUMEN.....	9
2. SUMMARY .....	10
3. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA .....	11
3.1. ANTIPARASITARIOS .....	11
3.1.1. Organofosforados.....	12
3.1.2. Carbamatos .....	12
3.1.3. Piretrinas y Piretroides.....	13
3.1.4. Formamidinas.....	13
3.1.5. Cloronicotinilos .....	13
3.1.6. Benzoilfenilureas .....	13
3.1.7. Lactonas Macro-cíclicas .....	13
3.1.8. Fenilpirazoles .....	14
3.2. FIPRONIL.....	14
3.2.1. Historia .....	14
3.2.2. Propiedades Físico-Químicas.....	14
3.2.3. Farmacocinética .....	16
3.2.3.1. Absorción .....	16
3.2.3.2. Distribución .....	17
3.2.3.3. Metabolismo.....	18
3.2.3.4. Excreción .....	20
3.2.4. Farmacodinamia.....	21
3.2.5. Espectro de acción .....	22
3.2.6. Vías de Administración.....	23
3.2.7. Composición de las Formulaciones Pour-on y Spot-on:.....	27
3.2.8. Posología.....	28
3.2.9. Reacciones Adversas y Efectos Toxicológicos.....	29
3.2.9.1. Toxicidad en animales .....	33
3.2.9.1.1. Sintomatología de toxicidad en animales.....	34
3.2.9.2. Toxicidad en humanos .....	35
3.2.9.2.1. Sintomatología de toxicidad en humanos .....	35
3.2.10. Interacciones Medicamentosas .....	36
3.2.10.1. Ejemplo 1 .....	37
3.2.10.2. Ejemplo 2 .....	37
3.2.10.3. Ejemplo 3 .....	37
3.2.11. Presentaciones Comerciales .....	38

4. INVESTIGACIÓN DE SITUACIÓN PROBLEMA .....	41
5. HIPÓTESIS.....	42
6. OBJETIVOS.....	42
6.1. OBJETIVO GENERAL.....	42
6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	42
7. MATERIALES Y MÉTODOS .....	43
8. RESULTADOS .....	46
9. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	51
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	53
11. FINANCIACIÓN.....	59
12. PUBLICACIONES.....	59

## LISTA DE FIGURAS

	Páginas
<b>Figura 1:</b> Estructura Molecular del Fipronil.....	15
<b>Figura 2:</b> Metabolitos del Fipronil. Se degrada Fotoquímicamente (Fq) en condiciones ambientales, como principal fotoproducto el Fipronil-Desulfinitil; Detrifluorometilsulfinitil, Sulfona y Compuestos azufrados como productos menores.....	18
<b>Figura 3:</b> Estudio Farmacocinético en Humanos. Comparativa Farmacocinética Plasmática de: Formulación de Fipronil, Principio Activo y Metabolito Sulfona .....	19
<b>Figura 4:</b> Representación esquemática de como algunas drogas afectan el receptor Ácido Gamma Amino Butírico (GABA). $\alpha$ $\beta$ $\gamma$ : Sitios moleculares. P: Grupos fosfatos.....	21
<b>Figura 5:</b> Forma de aplicación <i>spot-on</i> en varios sitios sobre el lomo de un perro. 24	24
<b>Figura 6:</b> Forma de aplicación de Fipronil <i>spot-on</i> en caninos y felinos .....	25
<b>Figura 7:</b> Forma de aplicación de Fipronil en spray para caninos.....	26
<b>Figura 8:</b> Forma de aplicación <i>pour-on</i> en grandes animales .....	27
<b>Figura 9:</b> Alopecia luego de la aplicación tópica de Fipronil.....	35
<b>Figura 10:</b> Mapa de la ciudad de Montevideo. Se identifica las zonas donde se visitaron los establecimientos.....	44
<b>Figura 11:</b> Pipeta fraccionada en base a Fipronil, adquirida en uno de los establecimientos veterinarios visitados.....	46
<b>Figura 12:</b> Productos adquiridos en los establecimientos veterinarios visitados ...	47
<b>Figura 13:</b> Productos adquiridos en los establecimientos veterinarios visitados ...	47
<b>Figura 14:</b> Jeringas que acompañaban los productos adquiridos.....	48
<b>Figura 15:</b> Comparación cromatográfica (HPLC/DAD) de muestras de Fipronil con un estándar.....	49

## LISTA DE TABLAS

	Páginas
<b>Tabla 1:</b> Características de un Antiparasitario Ideal.....	12
<b>Tabla 2:</b> Clasificación Toxicológica y etiquetado de plaguicidas de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS).....	30
<b>Tabla 3:</b> Clasificación de Pesticidas de acuerdo a la Toxicología Aguda. Extraído y modificado de: <i>Environmental Protection Agency</i> (EPA).....	33
<b>Tabla 4:</b> Diferentes productos existentes en el mercado uruguayo, en base a Fipronil al 1%.....	38
<b>Tabla 5:</b> Diferentes productos existentes en el mercado uruguayo, en base a Fipronil en asociación con Abamectina .....	39
<b>Tabla 6:</b> Diferentes productos existentes en el mercado uruguayo, en base a Fipronil al 0.25% para uso en Pequeños Animales.....	39
<b>Tabla 7:</b> Diferentes productos existentes en el mercado uruguayo, en base a Fipronil al 10% para uso en Pequeños Animales.....	40
<b>Tabla 8:</b> Respuestas obtenidas en las visitas a establecimientos.....	46

## 1. RESUMEN

El objetivo de este trabajo fue evaluar la existencia de la venta fraccionada de productos zoterápicos formulados en base a Fipronil con destino extra-rótulo, en Montevideo, Uruguay. Se confeccionó un listado de establecimientos (n=275), habilitados para comercializar medicamentos veterinarios, en Montevideo. Se hizo una selección (n=46) de los mismos, tomando como parámetro de inclusión, que su ubicación fuera en barrios con población de bajos recursos económicos. Se visitó a cada establecimiento seleccionado y se consultó sobre medicamentos de bajo precio, para el tratamiento de pulgas en perros. En forma anónima, se adquirió productos (n=10) envasados en frascos de plástico transparente, con tapa de rosca o goteros, y en jeringas, algunos sin etiqueta o especificación posológica, conteniendo una solución de color amarillo (10 ml, 30 ml y 50 ml), de consistencia oleosa. Cada producto, fue adquirido acompañado de una jeringa graduada descartable, sin aguja. Los compradores, recibieron instrucciones verbales y escritas, para aplicar el producto en la base del cuello a cada animal, (1 ml cada 10 kg, o dejando a criterio del propietario la cantidad a aplicar). Las muestras extraídas de los productos adquiridos, fueron analizadas mediante Cromatografía Líquida de Alta Performance UV, para la identificación de Fipronil. Los resultados, demostraron la presencia del ectoparasiticida (especificación de 90% y 110%). Esto confirmó, la existencia de la venta de Fipronil fraccionado desde un zoterápico madre, con destino extra-rótulo. El Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico del Hospital de Clínicas de Montevideo, dependiente de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República, facilitó información de notificaciones, sobre el uso de este zoterápico, en seres humanos.

## 2. SUMMARY

The aim of this study was to evaluate the existence of fractionated drug products based on the ectoparasiticide Fipronil for an off-label use, in Montevideo, Uruguay. A list of veterinary clinics and pet shops (n=275), with authorization to sell zootherapics by Uruguayan Official Authorities was prepared. Places from the above mentioned list with low-income population, were selected (n=46). In order to ask for flea infestation inexpensive treatments in dogs, each place was visited. Liquid products (n=10), packed in unlabeled transparent plastic screwed cap bottles, containing 10 ml, 30 ml and 50 ml of a yellowish oil consistency liquid solution, were anonymously purchased. Each bottle was sold with a disposable graduated syringe without a needle. Verbal and written instructions to administrate the product on the base of the skull of each animal (1 ml per 10 kg or in some cases with a personal criteria) using the syringe, were received. Samples taken from the purchased products were analyzed by High-Performance Liquid Chromatography to identify Fipronil. The ectoparasiticide (specification limits between 90% and 110%) was shown in all samples. The existence of Fipronil fractionated selling for off-label use was demonstrated in this study. The Uruguayan Official Toxicological Assessment Centre, Faculty of Medicine of Universidad de la República, informed the authors about adverse reactions notifications for the misuse of Fipronil in humans.

### 3. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

#### 3.1. ANTIPARASITARIOS

Los parásitos han existido conjuntamente con seres humanos y animales desde siempre (Sumano y Ocampo, 2006). Se define parásito a aquel organismo, ya sea animal o vegetal, de menor tamaño que en forma permanente o temporal y de manera obligatoria, debe de nutrirse a expensas de otro organismo llamado huésped u hospedero, pero sin que dicha interacción involucre la muerte del huésped (Quiroz, 1999; Bowman, 2011).

Los artrópodos incluyen una gran cantidad y variedad de parásitos en los animales domésticos, los de importancia para Medicina Veterinaria incluyen por un lado a los artrópodos, como pulgas, piojos y moscas. Por otro lado a los acarinos, como ácaros de la sarna y garrapatas (Blagburn y Lindsay, 2003).

Las infecciones por parte de éstos, pueden causar irritación intensa que lleva a mal estado general, pérdida de peso, disminución de la producción, además de que muchos son transmisores de enfermedades para los animales y para los seres humanos. Por lo tanto, el control de ectoparásitos en los animales, ha ido tomando cada vez más importancia y la toma de conciencia ha dado lugar a una demanda de agentes químicos para un eficaz control, que puedan ser utilizados de forma segura, tanto para el tratamiento sobre los animales como en el ambiente (Taylor, 2001).

Existen diferentes relaciones entre los organismos vivos, llamadas simbiosis (mutualismo, comensalismo, parasitismo), donde mutualismo y comensalismo presentan una relación estable y benéfica entre el huésped y el simbiote. Sin embargo, la relación entre el huésped y el parásito (parasitismo), puede ser inestable y causar perjuicios en el hospedador (Ingraham y Ingraham, 1998).

En algunas especies animales, existen equilibrios entre huésped-parásito compatibles con la vida del mamífero, sin embargo, éstos han sufrido grandes desbalances debido a la modificación de las poblaciones animales, para lograr una mayor producción de alimento de origen animal y la práctica de la medicina preventiva y curativa (Sumano y Ocampo, 2006).

Los Antiparasitarios son fármacos, que se utilizan para el tratamiento de infecciones parasitarias (Offermanns *et al.*, 2008). Éstos, pueden clasificarse según el tipo de parasitosis:

- Antiparasitarios externos o ectoparasiticidas: combaten a los parásitos externamente, en piel y anexos principalmente y se clasifican en insecticidas (piojicidas, pulguicidas y mosquicidas) y acaricidas (garrapaticidas y sarnicidas).
- Antiparasitarios internos o endoparasiticidas: combaten los parásitos internamente, atacando a nematodos, cestodes, trematodes y protozoarios.
- Antiparasitarios externos e internos o endectocidas: combaten tanto parásitos internos como externos (Madrigal, 2000; Boggio, 2005b).

Independientemente de su uso, el antiparasitario ideal debe reunir determinadas características para ser considerado como óptimo en el combate de la parasitosis (Madrigal, 2000) (Tabla 1).

**Tabla 1:** Características de un Antiparasitario Ideal. Extraído de: Sumano y Ocampo, 2006.

- 
- 1) Amplio margen terapéutico y disponibilidad de su antídoto para casos de sobredosis.
  - 2) Efecto potente y rápido.
  - 3) Efecto residual bien definido y de preferencia prolongado.
  - 4) Baja toxicidad.
  - 5) Razón costo-beneficio favorable.
  - 6) Amplio espectro antiparasitario.
  - 7) Baja incidencia y gravedad de problemas, en el ser humano y en el medio ambiente, causados por los residuos en productos de origen animal.
  - 8) Fácil administración.
  - 9) Baja o nula generación de resistencia.
  - 10) Escaso o nulo efecto sobre el ecosistema.
- 

En los animales de producción y de compañía, el control de ectoparásitos es de mucha importancia desde diferentes puntos de vista, ya sea estético, pérdidas productivas (carne, leche, lana), perjuicios en la salud del animal parasitado incluso llevando a la muerte de los mismos, sumado a que algunas de estas patologías, son consideradas zoonosis (Picco, 2005).

Todo esto lleva a que los fármacos clasificados como Ectoparasiticidas, reciban cada vez más importancia. Existen diversos mecanismos de acción, pero por lo general ejercen su efecto alterando la función normal del sistema nervioso o alterando características estructurales del parásito (Taylor, 2001; Picco, 2005). A continuación, se mencionará los principales grupos farmacológicos.

### **3.1.1. Organofosforados**

Los Organofosforados son compuestos orgánicos derivados de la estructura química del ácido fosfórico, descubiertos en el año 1935. El mecanismo de acción, es mediante la unión e inhibición de las enzimas colinesterasas de manera irreversible. El antiparasitario imita la estructura de la Acetilcolina (Blagburn y Lindsay, 2003), esto conlleva a que ésta última no se degrade y se acumule en el espacio sináptico, produciendo sobreestimulación de los receptores colinérgicos del Sistema Nervioso Central y Periférico. El uso más frecuente es en la agricultura, principalmente como insecticida (Cardona, 2008). Su espectro de acción abarca formas larvarias y adultas de moscas, piojos y ácaros del ganado, pulgas y garrapatas en caninos (Taylor, 2001).

### **3.1.2. Carbamatos**

Los Carbamatos, son un grupo de ectoparasiticidas derivado del ácido carbámico, que poseen igual mecanismo de acción que los Organofosforados, ya que inhiben las enzimas colinesterasas (Machemer y Pickel, 1994; Taylor, 2001), pero de forma

reversible. Compiten con la Acetilcolina por los receptores, mediante un mecanismo llamado carbamilación, lo que lleva al bloqueo de la enzima sin modificar su estructura. Dos ejemplares de estos antiparasitarios son el Carbamil, usado en champús, aerosol, polvos, como pulguicida y garrapaticida en perros y gatos y el Propoxur usado en collares anti pulgas y garrapatas (Blagburn y Lindsay, 2003).

### **3.1.3. Piretrinas y Piretroides**

Las Piretrinas son de origen natural, derivadas de la flor del Crisantemo y los Piretroides son de origen sintético. Tanto unos como otros, ejercen su acción abriendo los canales de sodio, provocando la despolarización de la membrana y muerte del parásito en cuestión. También se ha estudiado, que ejercerían acción sobre los receptores Ácido Gamma Amino Butírico (GABA) y Glutamato (Blagburn y Lindsay, 2003).

### **3.1.4. Formamidinas**

El principal representante de este grupo es el Amitraz. Ejerce su efecto al estimular los receptores de octopamina, produciendo una hiperexcitabilidad neuronal y la posterior muerte del ectoparásito. Está indicado para el control de piojos (ovinos), garrapatas (bovinos y caninos) y sarna (caninos y ovinos) (Taylor, 2001).

### **3.1.5. Cloronicotilos**

Los representantes más usados en Medicina Veterinaria son el Imidacloprid y el Nytempiran, derivados sintéticos clorado de la nicotina. Se unen a los receptores nicotínicos de Acetilcolina en el Sistema Nervioso Central de los artrópodos, produciendo la inhibición de la transmisión colinérgica que resulta en la parálisis y por último la muerte del parásito (Taylor, 2001).

### **3.1.6. Benzoilfenilureas**

Los representantes más usados son: Lufenurón (pequeños animales) y Fluazurón (bovinos). Actúan inhibiendo la formación de la quitina e interrumpiendo efectivamente la evolución de huevos y larvas (Taylor, 2001).

### **3.1.7. Lactonas Macroclícas**

Las Lactonas Macroclícas son compuestos clasificados como Endectocidas. Se dividen en dos grandes grupos según sus características farmacocinéticas: Avermectinas (Abamectina, Doramectina, Eprinomectina, Ivermectina, Selamectina) y Milbemicinas (Moxidectina y Milbemicina Oxima). Su espectro de acción, abarca una amplia gama de nematodos y artrópodos. Pueden ser administrados por vía oral, parenteral o tópica, dependiendo del hospedador y del parásito para el que estén destinados. Son fármacos lipofílicos por lo que se almacenan en el tejido graso, desde donde se liberan, metabolizan y excretan (Taylor, 2001).

### 3.1.8. Fenilpirazoles

Son un grupo relativamente nuevo de antiparasitario con acción en Medicina Veterinaria y en la Agricultura (Tingle *et al.*, 2000; Simon-Delso *et al.*, 2014). El principal exponente es el Fipronil, el cual es el objetivo de este trabajo.

## 3.2. FIPRONIL

Es un fármaco ectoparasiticida, insecticida y acaricida de amplio espectro, de aplicación tópica con actividad residual (Gant *et al.*, 1998; Taylor, 2001).

### 3.2.1. Historia

Fue descubierto y desarrollado por *Rhône-Poulenc Agro Company* entre 1985 y 1987 (Tingle *et al.*, 2003) y lanzado al mercado en 1993 bajo patente de Estados Unidos de América nro. 5.232.940 B2 (Colliot, 1992). Desde 2003, la empresa BASF de Alemania, mantiene los derechos de patente para muchos países del mundo (Levot, 2007).

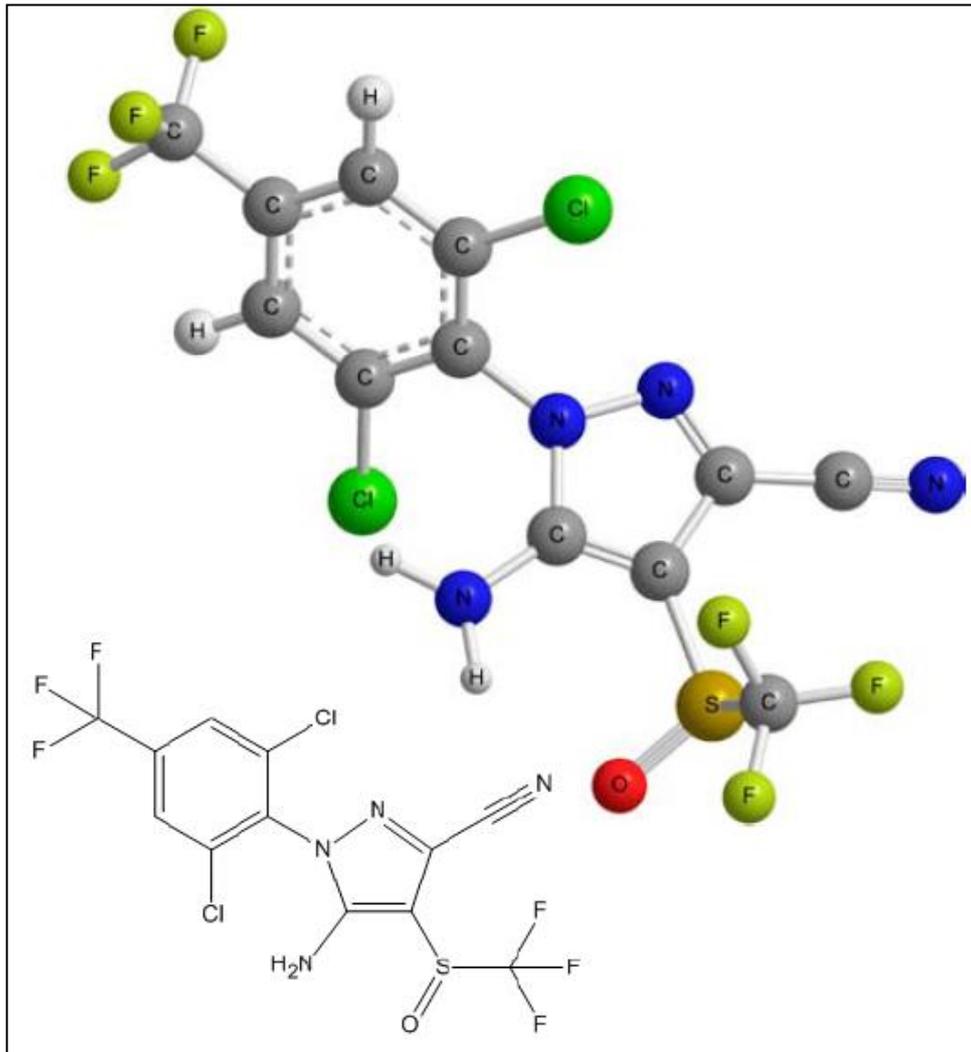
En un principio fue empleado como insecticida en agricultura (Woodward, 2012), debido a que muchas plagas de artrópodos generaron resistencias a fármacos como Organofosforados, Carbamatos y Piretroides, los Neonicotinilos y el Fipronil cobraron mucha importancia tras su descubrimiento gracias a sus atributos, lo que llevo a su rápida implementación en ambientes agrícolas y urbanos. Dichos atributos, incluyen la menor afinidad de unión a los receptores de vertebrados en comparación con los de los invertebrados, lo que indica toxicidad selectiva hacia los artrópodos, alta persistencia, versatilidad en aplicaciones (principalmente como tratamiento de semillas) (Simon-Delso *et al.*, 2014).

Entre los años 1987 y 1996, se realizaron evaluaciones en más de 250 plagas de artrópodos en 60 plantas en todo el mundo, demostrando ser eficaz contra parásitos de los cultivos (*Anthonomusgrandis*, *Helicoverpa virescens*, *Spodoptera spp.* y *Alabama argillacea*) (Tingle *et al.*, 2000).

Su uso en el mundo ha ido en aumento y se comercializa activamente en muchos países (Tingle *et al.*, 2000).

### 3.2.2. Propiedades Físico-Químicas

La fórmula química del Fipronil es: (5-amino-1-[2,6-dichloro-4- (trifluoromethyl) phenyl]-4-[(trifluoromethyl) sulfinyl]-1H-pyrazole) (Anadon y Gupta, 2012) y su estructura química es: C<sub>12</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>OS (Baynes, 2009), como se ilustra en la Figura 1.



**Figura 1:** Estructura Molecular del Fipronil. Extraído de: Jackson *et al.*, 2009.

Actúa por contacto y por acción en el sistema digestivo luego de que es ingerido por el parásito (Tingle *et al.*, 2000), siendo efectivo tanto en estadio larvario como en adultos (Baynes, 2009).

Es de bajo a moderadamente soluble en agua (Tingle *et al.*, 2000; Tingle *et al.*, 2003; Gunasekara *et al.*, 2007), altamente lipofílico (Taylor, 2001; Gunasekara *et al.*, 2007; Baynes, 2009), prefiere matrices tales como lípidos, aceites, lignina, proteínas y disolventes orgánicos (Gunasekara *et al.*, 2007) y es estable a temperatura ambiente (Tingle *et al.*, 2000, Gunasekara *et al.*, 2007).

Se fija en las glándulas sebáceas, folículo piloso y el estrato córneo de la piel donde queda almacenado, liberándose poco a poco durante un mínimo de 30 días, lo que le confiere un largo periodo de residualidad a la molécula (Baynes, 2009). El principal metabolito que se encuentra en el tejido graso, es el Fipronil-Sulfona (Tingle *et al.*, 2000; FAO, 2001).

El Fipronil como producto puro, es un polvo blanco, cuyo punto de fusión es de 203°C (FAO, 2001), volatilidad baja (FAO, 2001; Gunasekara *et al.*, 2007). Tiene un

$P_{ow}$  (coeficiente de reparto octanol-agua, o coeficiente de partición) para la droga madre y sus metabolitos de 3,5-4, lo que puede producir bioacumulación (FAO, 2001). Existen estudios de que el Fipronil y algunos de sus productos de degradación, pueden bioacumularse en animales, principalmente en peces (Tingle *et al.*, 2003). No se acumula en el medio ambiente abiótico, pero, debido a la relativamente mayor persistencia de algunos metabolitos, como el Fipronil-Desulfinil, es probable que ocurran ciertos niveles de acumulación, en sitios donde se hacen aplicaciones repetidas año tras año (Tingle *et al.*, 2000).

Tiene una baja a moderada afinidad para los entornos de carbono orgánico (por ejemplo, suelos). Es más denso que el agua y tiene diferentes tiempos de degradación microbiana, dependiendo de la condición del medio ambiente del suelo (es decir, aeróbico o anaeróbico) (Gunasekara *et al.*, 2007). No es estable en presencia de iones metálicos (Tingle *et al.*, 2000).

El Fipronil sufre una ligera degradación cuando es expuesto a la luz solar directa, proceso llamado fotólisis (Tingle *et al.*, 2000; Gunasekara *et al.*, 2007), produciendo una amplia variedad de metabolitos, uno de los cuales, el Fipronil-Desulfinil, es considerablemente estable y más tóxico que la droga madre. Luego de ser almacenado durante un día a 100°C y por siete días a 50°C, se observó que la descomposición era de menos del 0,5% (Tingle *et al.*, 2000).

En condiciones de agua ligeramente ácida (pH 5-6) a neutro (pH 7) y oscuridad, es estable a la hidrólisis. Estudios realizados, manifestaron que en solución acuosa, en ausencia de luz, a temperatura ambiente de 22°C, la droga no manifestó cambios aún luego de 100 días. En cambio, en condiciones alcalinas, se degrada más rápido y la velocidad de degradación incrementó al aumento de pH, teniendo a un pH de 9 una vida media de 28 días, generando como principal producto de degradación, una amida, el menos tóxico de los metabolitos (Tingle *et al.*, 2000, Gunasekara *et al.*, 2007).

### **3.2.3. Farmacocinética**

La Farmacocinética es la parte de la Farmacología, que estudia el desplazamiento de los fármacos en los organismos vivos (Sumano y Ocampo, 2006), estudia la relación entre la dosis administrada y la duración de su efecto (Boggio, 2005a). Se ha estudiado las diferentes etapas de la farmacocinética del Fipronil en animales (FAO, 2001).

#### **3.2.3.1. Absorción**

En mamíferos, en caso de ingestión accidental, el Fipronil se absorbe pasivamente a través del sistema digestivo y es ampliamente distribuido, concentrándose mayormente en los tejidos grasos (Rose *et al.*, 1999), alcanzando concentraciones sanguíneas máximas después de 6 horas aproximadamente (Woodward, 2012).

Se ha administrado Fipronil radiomarcado en alimentos a cabras, a dosis de 0,05; 2,00 y 10,0 ppm en un lapso de siete días y se encontró que la absorción varió entre 15 y 33% (Jackson *et al.*, 2009).

Diferentes autores estudiaron la absorción oral del Fipronil en ratas, mientras que para Mohamed *et al.*, 2004, a una dosis de 4 a 40mg/kg tuvo un porcentaje de absorción es de entre un 80-90%, para Jackson *et al.*, 2009, la tasa fue de entre 30 a 50%.

La absorción de la sustancia activa a través de la piel, no supera el 5% de la cantidad administrada. Una formulación en base a Fipronil actuando como pulguicida al 0,25 % así como al 10% aplicada en cachorros mayores de 2 meses, respetando la posología, es segura para los pacientes veterinarios, eliminando los parásitos desde el momento de la aplicación del producto (Laforé, 2005).

Luego de la aplicación experimental de una solución al 79% de Fipronil (radiomarcado), en el dorso de ratas rasuradas, se vio la presencia del mismo en la sangre, la canal, orina, heces y en la jaula y se detectó que luego de las 24 horas post aplicación, solo el 1% de la dosis había sido absorbida (Jackson *et al.*, 2009; Woodward, 2012).

En un estudio de absorción *in vitro*, en membranas epidérmicas de rata, conejo y humana, se observó que después de ocho horas, los porcentajes de penetración eran de 0,08% (rata), 0,07% (conejo) y 0,01% (humanos) de la dosis aplicada de solución Fipronil 200 g/l. En cambio, en otro estudio *in vitro* midieron la penetración del fármaco luego de 24 horas, a través de membranas epidérmicas humanas (al 0,15-3,00%) y de rata (al 1-35%). Con esto se observó que la absorción, varía dependiendo de la tasa de dilución del Fipronil (Jackson *et al.*, 2009).

El uso de Fipronil radiomarcado en una presentación *spot-on* en perros y gatos, dio como resultado que el mismo se distribuyó principalmente en las capas superficiales de la piel y no se detectó en la dermis o la hipodermis (Jackson *et al.*, 2009).

La administración del fotoproducto del Fipronil, Fipronil-Desulfinil, a dosis de 0,08 a 7,30 mg en piel de ratas, aproximadamente el 0,2-7,0% de la dosis aplicada penetró la piel luego de 24 horas (Jackson *et al.*, 2009).

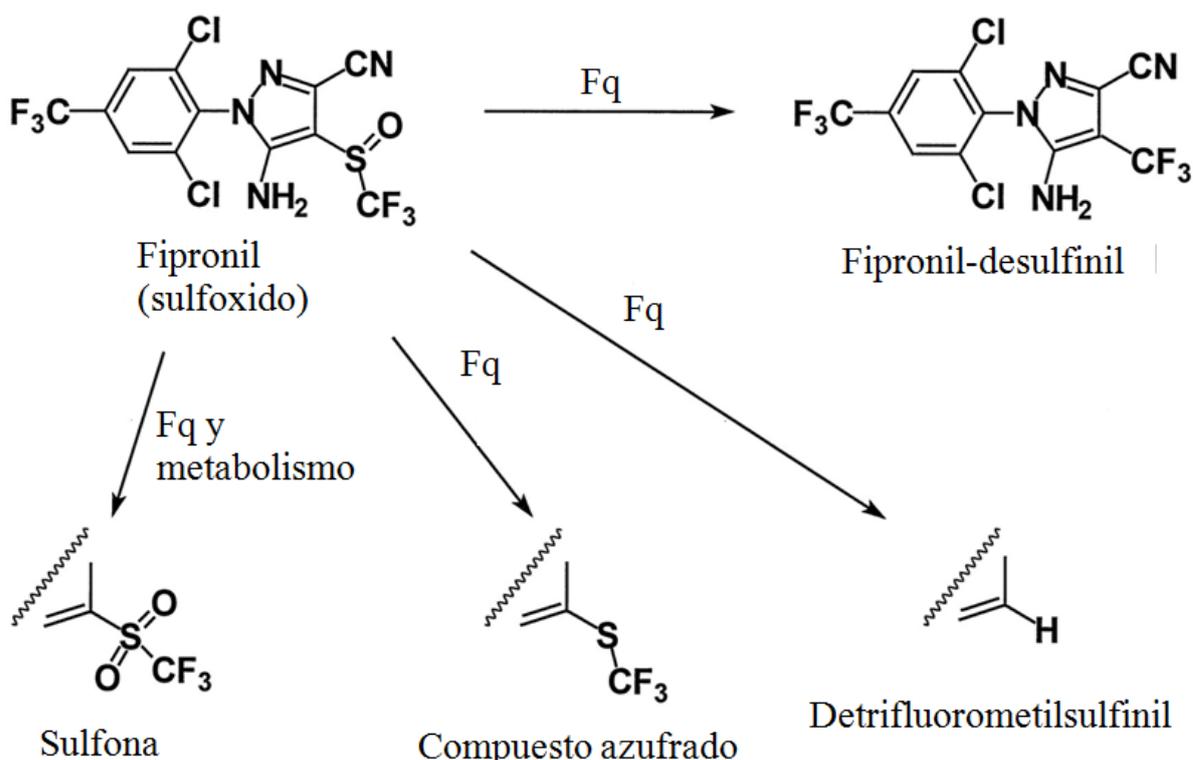
### **3.2.3.2. Distribución**

El Fipronil se distribuye ampliamente y se deposita preferentemente en los tejidos grasos. En ratas que recibieron el fármaco por vía oral, las mayores concentraciones fueron encontradas en estómago, tracto gastrointestinal, grasa y glándulas suprarrenales; niveles moderados en hígado, páncreas, tiroides y los ovarios. Los más bajos niveles en musculo, cerebro, corazón y sangre (Jackson *et al.*, 2009).

En un estudio realizado mediante la aplicación *spot-on* en perros y gatos, se detectó el fármaco concentrado en las glándulas sebáceas, capas epiteliales que rodean los pelos y parte expuesta del pelo dos meses después del tratamiento, demostrándose así la difusión pasiva a través del sebo que recubre la piel y el pelo (Jackson *et al.*, 2009).

### 3.2.3.3. Metabolismo

El Fipronil sufre la degradación fotoquímica en condiciones ambientales, al metabolito principal Fipronil-Desulfinitil y a metabolitos menores, como son el compuesto Sulfona, el Detrifluorometilsulfinitil y un compuesto azufrado (Hainzl y Casida, 1996), como se ilustra en la Figura 2.

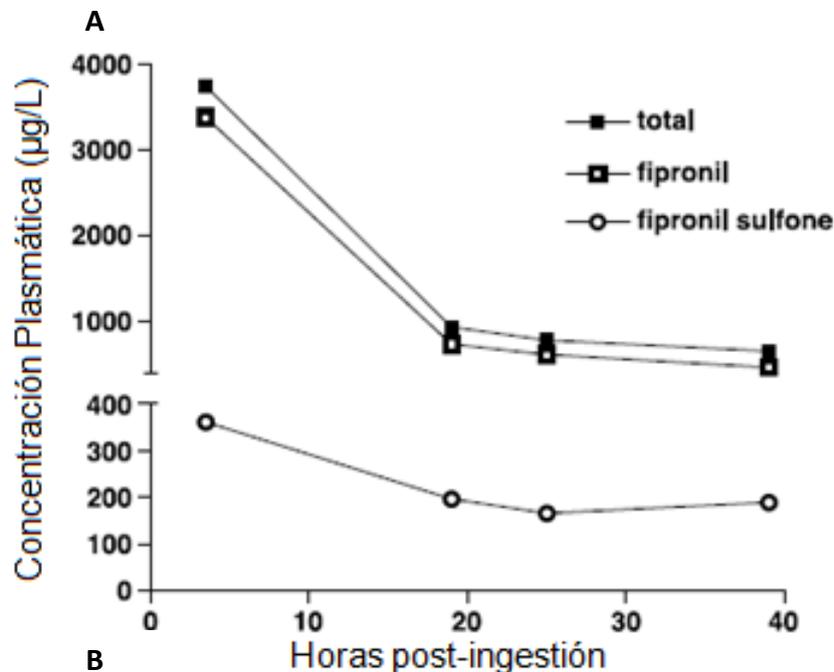


**Figura 2:** Metabolitos del Fipronil. Se degrada Fotoquímicamente (Fq) en condiciones ambientales, como principal fotoproducto el Fipronil-Desulfinitil; Detrifluorometilsulfinitil, Sulfona y Compuestos azufrados como productos menores. Extraído y modificado de: Hainzl y Casida, 1996.

En experimentos realizados en ratas mediante la administración oral del Fipronil, se observó que luego de la absorción, se metaboliza amplia y rápidamente a su metabolito Sulfona y se distribuye por todo el cuerpo (FAO, 2001; Mohamed *et al.*, 2004), encontrando niveles más altos en grasa aún luego de 7 días post ingestión, sin cambios en orina o tejidos (FAO, 2001; Mohamed *et al.*, 2004).

Se han realizado estudios para evaluar la Farmacocinética del Fipronil en el humano. Para ello, se extrajo sangre de pacientes que habían ingerido productos en base a Fipronil y fueron analizados por dos técnicas diferentes: ELISA, que no diferencia al Fipronil de sus metabolitos y Cromatografía líquida de alta performance, que sí los diferencia (Mohamed *et al.*, 2004). La droga se absorbió rápidamente en los pacientes evaluados, esto se relaciona con la toxicidad clínica que alcanza un máximo en las primeras horas en pacientes sintomáticos. Se observó que el Fipronil, desaparece rápidamente de la sangre en las primeras 15-20

horas post ingestión. A partir de entonces, las concentraciones totales de Fipronil son debidas al lento metabolismo y la eliminación del metabolito Sulfona. Se observó que luego que la concentración de Fipronil había descendido, las concentraciones de Sulfona fueron en aumento (Mohamed *et al.*, 2004). Esto se ilustra en la Figura 3.



**Figura 3:** Estudio Farmacocinético en Humanos. Comparativa Farmacocinética Plasmática de: Formulación de Fipronil, Principio Activo y Metabolito Sulfona. Extraído y modificado de: Mohamed *et al.*, 2004.

En los mamíferos, el metabolismo del Fipronil es a través de la reducción, oxidación e hidrólisis. El principal producto del metabolismo reductor hepático, es el Sulfinilo, que se encuentra en las heces de ratas y como conjugado en la orina. A través del metabolismo oxidativo, se forma el Sulfóxido, también encontrándose en las heces y como conjugado en la orina de ratas y además en tejidos y leche de cabras. Este compuesto, puede pasar por un metabolismo adicional, mediante la escisión del anillo de Pirazol o por pérdida de la fracción de Sulfóxido. Además, la hidrólisis del grupo carbonitrilo genera productos que luego se encuentra en las heces y orina de ratas, y en tejidos de cabra (Woodward, 2012).

El principal metabolito del Fipronil, es el Fipronil-Sulfona. Se detectó niveles de este metabolito en cerebro, hígado, riñones, grasa y heces, luego de la inyección en ratones de Fipronil (Jackson *et al.*, 2009). La vida media de este metabolito, es de 34 días (Dikshith, 2013).

El Fipronil-Desulfinitil, es el principal producto fotodegradado y se encontró en grasa, cerebro, hígado, riñones, piel y heces de ratones, ratas y cabras lactantes, luego de la administración oral o inyección (Jackson *et al.*, 2009).

En ratones, el metabolismo tanto del Fipronil- Desulfinitil como para el Fipronil-Sulfona, es lento en relación con la de Fipronil (Hainzl *et al.*, 1998).

En ratas, la vida media del Fipronil en sangre fue de aproximadamente 6,2 a 8,3 días después de una dosis oral única de 4 mg/kg y disminuyó significativamente a 2,1 a 2,3 días luego de una dosis oral de 50 mg/ kg (Jackson *et al.*, 2009).

En el metabolismo fotoquímico, se degrada en varios metabolitos, dependiendo las condiciones en que esté sin volatilidad. Cuando se encuentra en condiciones aeróbicas, se degrada lentamente pasando por diferentes etapas como son oxidación, reducción y vías hidrolíticas, obteniéndose así tres principales metabolitos: Amida, Fipronil-Desulfinitil y el producto de la oxidación, la Sulfona (Figura 2). En el caso que esté bajo condiciones anaeróbicas, solo se ve degradado a un Compuesto azufrado y el Amida. Se degrada más rápido en condiciones tropicales que templadas (Tingle *et al.*, 2000).

Cuando el Fipronil es usado en el suelo, se produce como principal vía de degradación la Fotólisis lenta y/o la unión al suelo y luego seguido de procesos bióticos lentos. Los residuos de la droga, permanecen por lo general en los 15 cm superiores del suelo y tienen un bajo poder de lixiviación a las aguas subterráneas (Rose *et al.*, 1999; Tingle *et al.*, 2000).

#### **3.2.3.4. Excreción**

La principal vía de eliminación del Fipronil y sus metabolitos es por las heces (Rose *et al.*, 1999; Mohamed *et al.*, 2004). Al recibir dosis oral de Fipronil, las ratas excretan en heces un 45-75% y entre 5-25% en la orina. Tanto el compuesto original y el Fipronil-Sulfona se encontraron en ambos medios (Jackson *et al.*, 2009).

Estudios indicaron que la vida media de eliminación de la droga madre con dosis oral de 4 mg/kg, fue de alrededor de 8,5 horas, en comparación con 208 horas para la Sulfona (Mohamed *et al.*, 2004) y según Jackson *et al.*, 2009, para ratas machos y hembras fue de 183 y 245 horas respectivamente. Esta lenta eliminación, se puede deber a la participación de la grasa y la recirculación enterohepática (Mohamed *et al.*, 2004)

La utilización de Fipronil radiomarcado, fue útil para identificar la eliminación en las heces de la droga madre y sus metabolitos sin cambios, sugiriendo así la eliminación vía biliar del Fipronil absorbido y metabolizado y del que no se absorbe. Esto indica que algunos de los metabolitos posiblemente sean excretados por la bilis (FAO, 2001).

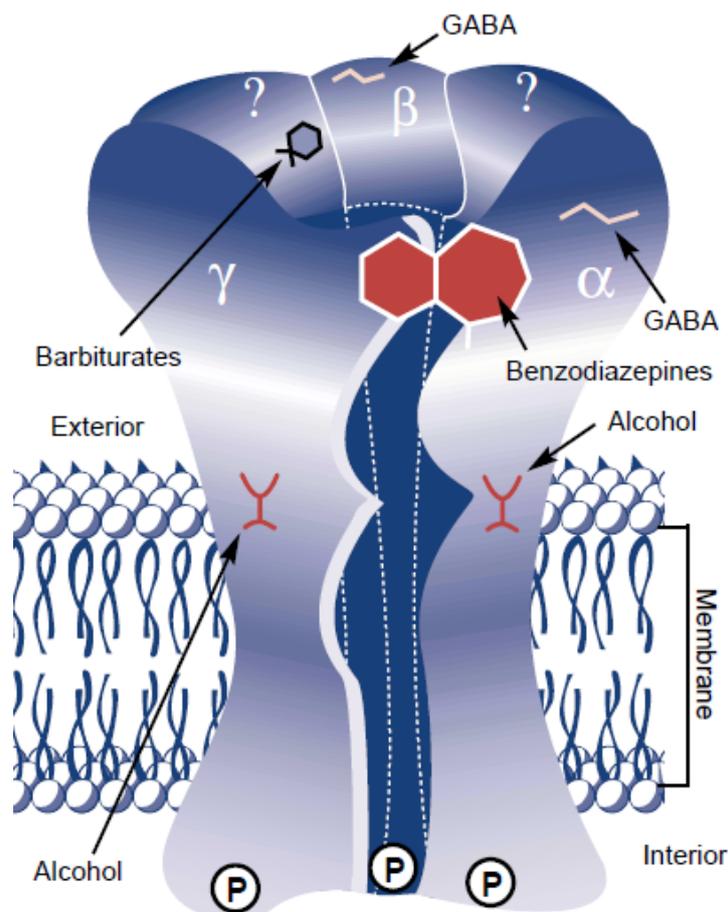
Cuando cabras lactantes ingirieron Fipronil radiomarcado por un lapso de siete días, se vio que excretaron entre un 18-64% del compuesto por heces, 1-5% en la leche y 8-25% permaneció en los tejidos corporales. En cambio, si se dosifican con Fipronil-

Desulfinil, se excreta entre el 20-50% en heces y entre 3-7% en orina (Jackson *et al.*, 2009).

### 3.2.4. Farmacodinamia

La Farmacodinamia, es la parte de la Farmacología que estudia el mecanismo por el cual los fármacos, causan reacciones biológicas en los organismos vivos (Sumano y Ocampo, 2006).

El Fipronil es una molécula activa, que interrumpe potentemente el Sistema Nervioso Central (SNC) del artrópodo (Tingle *et al.*, 2000), mediante el bloqueo no competitivo del canal de cloro regulado por el GABA y por tanto, impide la interferencia del pasaje de los iones de cloro a través del mismo (Figura 4). Una vez que el parásito entra en contacto con el Fipronil o su principal metabolito (Sulfona), la unión con el GABA hace que se cierre dicho canal, lo que ocasiona una acumulación de iones cloro en pre-sinapsis, bloqueando de este modo su acción inhibitoria y por lo tanto, provoca fuertes disturbios en el SNC, que finalmente producen la muerte del artrópodo por una parálisis espástica o por hiperexcitación (Hainzl *et al.*, 1998; Tingle *et al.*, 2000; Gómez y Gonçaves, 2008; Baynes, 2009; Gupta y Milatovic, 2014).



**Figura 4:** Representación esquemática de como algunas drogas afectan el receptor Ácido Gamma Amino Butírico (GABA).  $\alpha$   $\beta$   $\gamma$  : Sitios moleculares. P: Grupos fosfatos. Extraído de: Mihic y Harris, 1994.

El GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio, se sintetiza por la acción de una enzima, la Glutamato descarboxilasa a partir de Glutamato. Se conocen dos receptores para el GABA, el GABA<sub>A</sub> y el GABA<sub>B</sub>. El acople del neurotransmisor al sitio activo del receptor, produce la apertura de éste, permitiendo el pasaje de cloro hacia el interior de la célula. El resultado de esta activación, depende del potencial de membrana en el cual ocurra. La apertura de canales de cloro, tendrá como consecuencia que el potencial de membrana, se acerque al potencial de equilibrio para el cloro (O'Donnell, 2010).

Aunque existen diferencias entre los receptores GABA, según la especie y los tejidos, la estructura general de los mismos se compone por un complejo de cinco subunidades individuales, que se disponen formando un poro central por el cual, cuando es activado por el GABA, permite el paso de iones de cloro en la célula. Este canal en artrópodos, es uno de los más estudiados, debido a su variación y la comparación del mismo entre los vertebrados y diferentes especies de invertebrados (Gant *et al.*, 1998) (Figura 4).

El Fipronil actúa más precisamente sobre el receptor GABA<sub>A</sub> (Mohamed *et al.*, 2004; Marrs y Dewhursts, 2012; Woodward, 2012) y se cree que es más selectiva en este receptor a través de la subunidad b3 en los artrópodos que en los mamíferos, aunque esta selectividad puede ser menos pronunciada con el metabolito Sulfona y con el metabolito Desulfonil, producto de la fotodegradación (Woodward, 2012).

El receptor GABA de los invertebrados, difiere en su estructura molecular y los perfiles farmacológicos de los que se encuentran en los vertebrados (Narahashi *et al.*, 2007), siendo altamente específico para los invertebrados, lo que da un gran margen de seguridad para el uso en los vertebrados (FAO, 1997; Gunasekara, 2007; Pages, 2008; Baynes, 2009).

En los últimos años, se ha descubierto que el Fipronil además bloquea los canales de cloro activados por Glutamato, receptores que solamente se encuentran en los invertebrados. Son considerados por esto último, un buen sitio destino de los ectoparasitocidas, lo que sería el responsable, por lo menos parcialmente, de la falta de resistencia cruzada y la toxicidad selectiva para los artrópodos con respecto a los mamíferos (Narahashi *et al.*, 2007).

El Glutamato es considerado como transmisor sináptico de tipo excitatorio en mamíferos y de tipo inhibitorio en los artrópodos. En estos últimos, la excitación en las uniones neuromusculares de los parásitos, se transmite por los receptores de Glutamato. La inhibición de la sinapsis central en los artrópodos, se transmite por ambos receptores, Glutamato y GABA, volviéndose ambos, permeables a los iones cloro (Narahashi *et al.*, 2007).

### **3.2.5. Espectro de acción**

Los perros y gatos se ven afectados frecuentemente con uno o más de los siguientes ectoparásitos: Pulgas (*Ctenocephalides felis*, *Ctenocephalides spp* y similares), Garrapatas (*Rhipicephalus spp.*, *Ixodes spp.*, *Dermacentor spp.*, *Amblyoma spp.* y similares), Ácaros (*Demodex spp.*, *Sarcoptes spp.*, *Otodectes spp.*

y similares), Piojos (*Trichodectes spp.*, *Cheyletiella spp.*, *Lignonathus spp.* y similares), Mosquitos (*Aedes spp.*, *Culex spp.*, *Anopheles spp.* y similares) y moscas (*Hematobia spp.*, *Musca spp.*, *Stomoxys spp.*, *Dematobia spp.*, *Cochlyomia spp.* y similares) (Rose *et al.*, 1999; Gentile *et al.*, 2004; Picco, 2005; Soll y Boeckh, 2006).

Las pulgas y garrapatas no solo afectan negativamente a la salud tanto del animal como del humano, sino que además, provocan un gran estrés psicológico, sumado a todo esto, que son potenciales vectores para agentes patógenos para animales y humanos, como por ejemplo de *Dipylidium caninum* para las pulgas y Borreliosis (Enfermedad de Lyme causada por *Borrelia burgdorferi*), Babesiosis (o Piroplasmosis causados por *Babesia spp.*) y Rickettsiosis (también conocidos como Fiebre de las Montañas Rocosas) para las garrapatas. Además las garrapatas, liberan toxinas que son causantes de inflamación o parálisis en el huésped, siendo éstas ocasionalmente fatales (Soll y Boeckh, 2006).

Los animales de granja, son susceptibles a las infestaciones por parásitos. Por ejemplo, los bovinos se ven afectados por un gran medida, entre ellos el más frecuente es la especie de Garrapata *Rhipicephalus microplus*. Éstas, son particularmente, difíciles de controlar debido a que una parte de su vida, es en los pastos donde los animales se alimentan. Otros parásitos importantes en bovinos y ovinos son: *Dermatobia hominis*, *Cochlyomia hominivorax*, *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (en Australia, Nueva Zelanda y Sudáfrica) productoras de miasis. Por otra parte, existen moscas que en su fase adulta son parásitas, como *Haematobia irritans* (mosca de los cuernos); además de piojos tales como *Linognathus vitulorum* y ácaros de la sarna como *Sarcoptes scabiei* y *Psoroptes ovis* (Soll y Boeckh, 2006).

Para el tratamiento de parásitos, se cuenta con muchos fármacos ectoparasiticidas, que varían en su eficacia y costo. No obstante, los resultados no siempre son satisfactorios, dado el desarrollo de resistencia por parte del parásito hacia el fármaco. Además, hoy en día no existe un método ciertamente eficaz para el control tanto de garrapatas como helmintos y menos aún una manera eficiente para controlar el conjunto de parásitos descritos anteriormente. Por esto, es una necesidad el encontrar formulaciones terapéuticas de antiparasitarios más eficaces, para el tratamiento y protección de animales así como el uso racional de los mismos (Soll y Boeckh, 2006).

En la agricultura, es eficaz contra artrópodos resistentes o tolerantes a insecticidas Piretroides, Organofosforados y Carbamatos (Gentile *et al.*, 2004). Las virtudes que se le conceden a este fármaco, son una actividad de amplio espectro, la falta de resistencia cruzada con los productos comerciales existentes, buena persistencia en el suelo y hojas, eficacia en dosis bajas, excelente tolerancia del cultivo, selectividad frente a especies de plagas, repelencia de aves, movilidad limitada en el suelo, actividad sistemática vegetal, mejora en el crecimiento de la planta (Rose *et al.*, 1999).

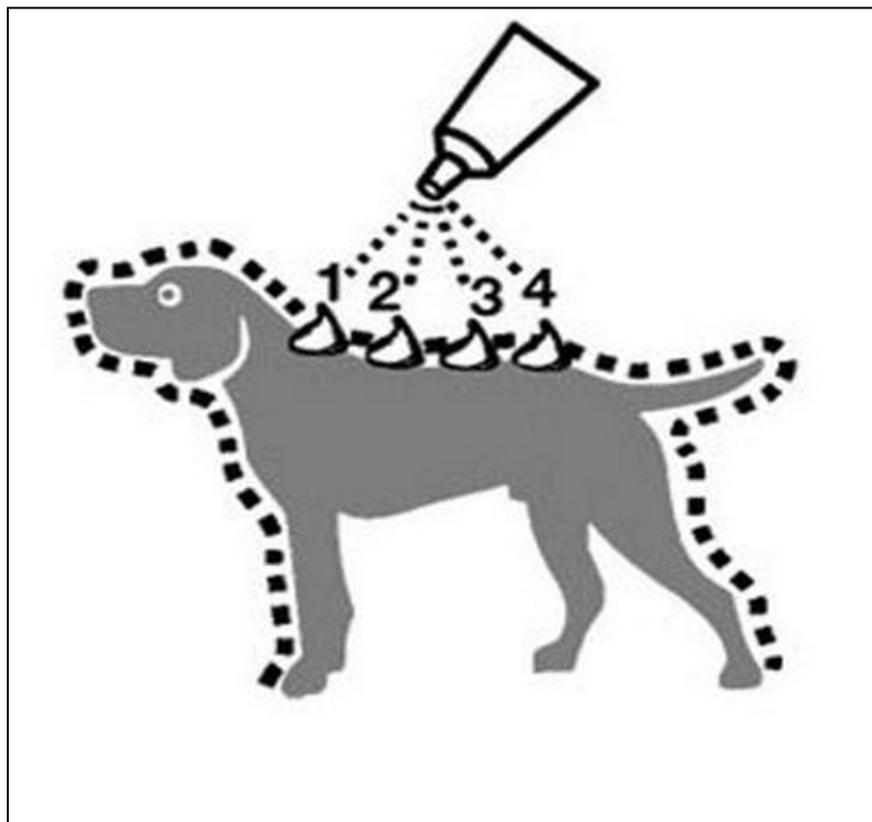
### **3.2.6. Vías de Administración**

Existen diferentes maneras en la que un fármaco ingresa al organismo. Una es aquella en que se administra una droga sin efracción de tejidos, es decir, que no se

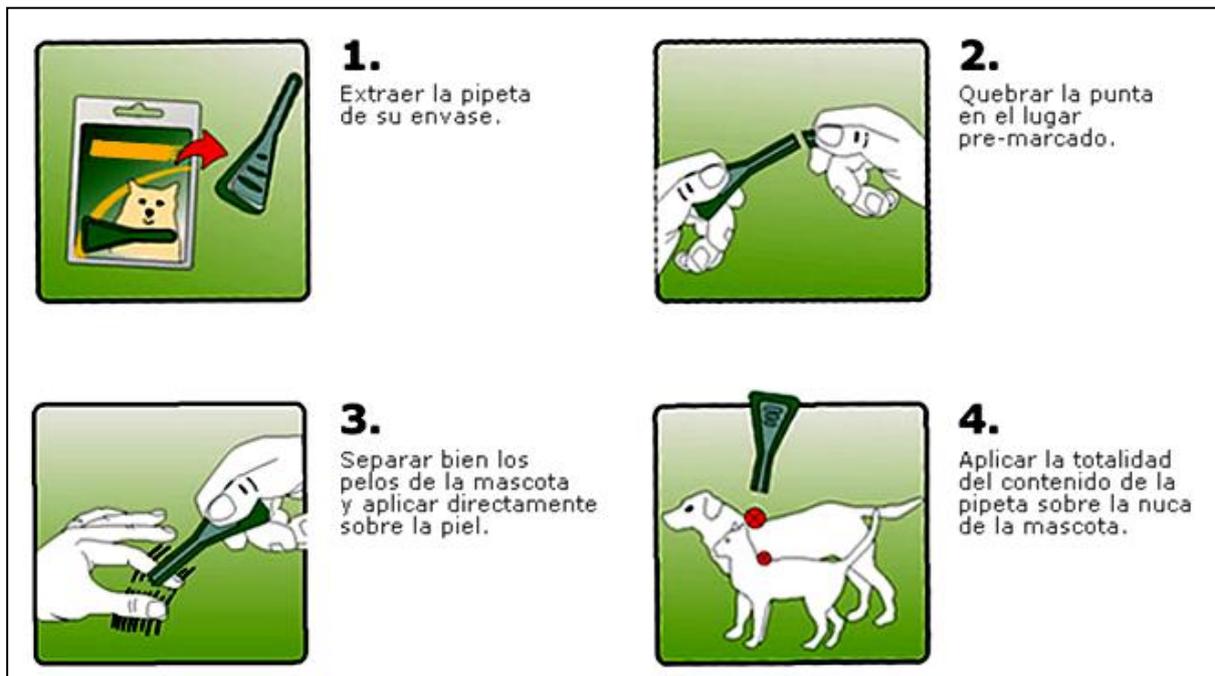
vencen las barreras defensivas corporales para su aplicación. La utilización de la piel es un ejemplo de éstas, donde se pueden administrar tanto forma sólidas (polvos), semisólidas (pomadas, pastas y geles) y líquidas (baños de inmersión y aspersión). Por esta vía, se pueden aplicar los fármacos en forma parenteral tópica, es decir, en un área particular de la superficie y que no es exclusiva de la piel, sino que también incluye las mucosas, con lo que se asegura que se concentre en ese sitio el fármaco, teniendo un mejor efecto y casi sin efecto sistémico indeseable (Litterio, 2005).

Fipronil se puede aplicar de tres formas sobre la piel: *spot-on*, spray (aspersión) y *pour-on*, teniendo como objetivo que se mantengan en concentraciones efectivas en la piel para controlar ectoparásitos (Tingle *et al.*, 2000; Litterio, 2005).

La aplicación *spot-on* (para pequeños animales), hace referencia a la aplicación puntual del fármaco en uno o varios sitios (Figura 5), de preferencia en la zona de la cruz. Es de importancia que el fármaco contacte con la piel, por lo que se debe despejar los pelos en la zona de aplicación (Huet *et al.*, 2002; Litterio, 2005; Soll y Boeckh, 2006; Ankich, 2014). La Figura 6, ilustran los pasos a seguir para dicha aplicación. La forma farmacéutica es una pipeta de única dosis, según el peso de cada animal.



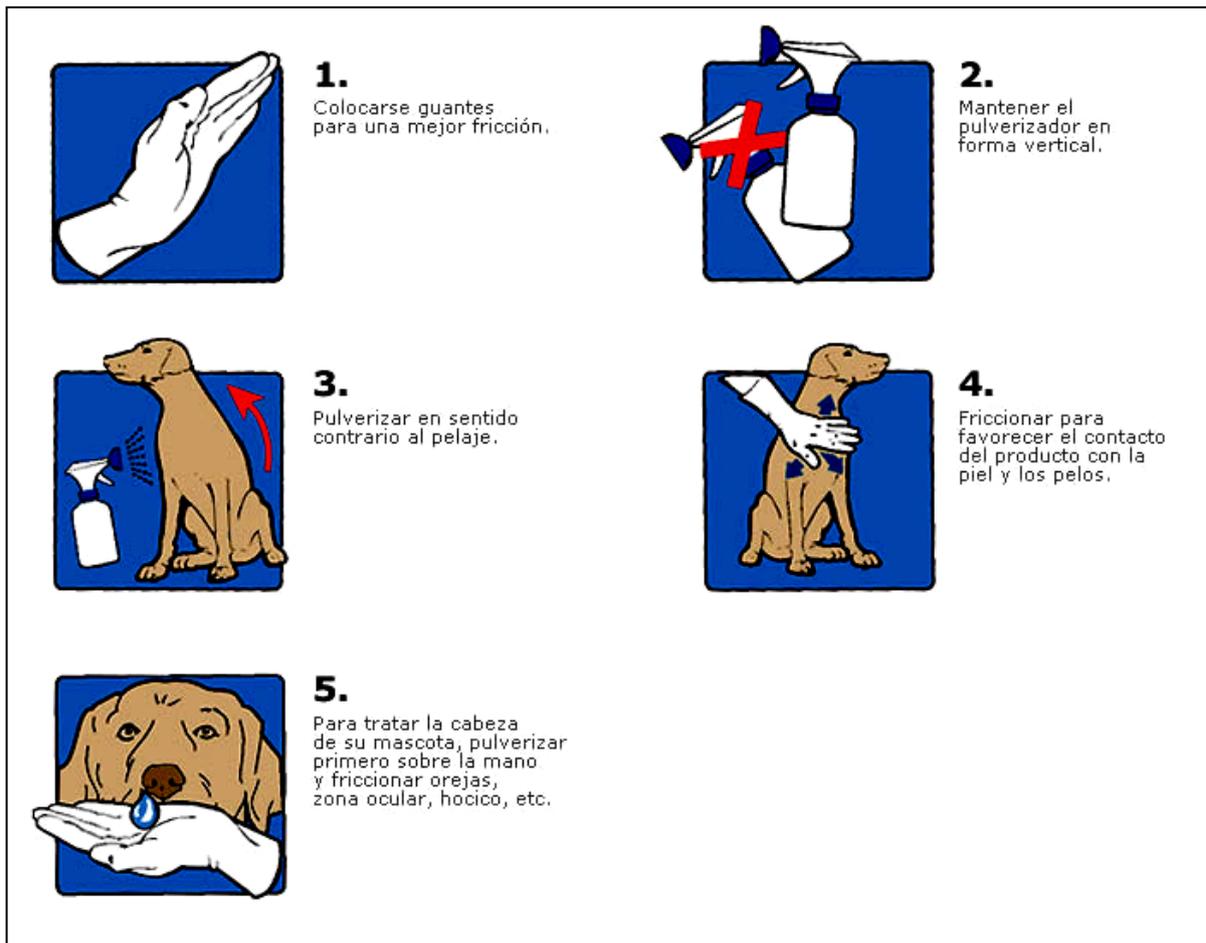
**Figura 5:** Forma de aplicación *spot-on* en varios sitios sobre el lomo de un perro. Extraído de:  
<http://www.nuestroperro.es/advantix-spot-on-para-perros>.



**Figura 6:** Forma de aplicación de Fipronil *spot-on* en caninos y felinos. Extraído de:  
<http://frontline.com.ar/productos/linea-frontline/Pages/aplicacion.aspx>.

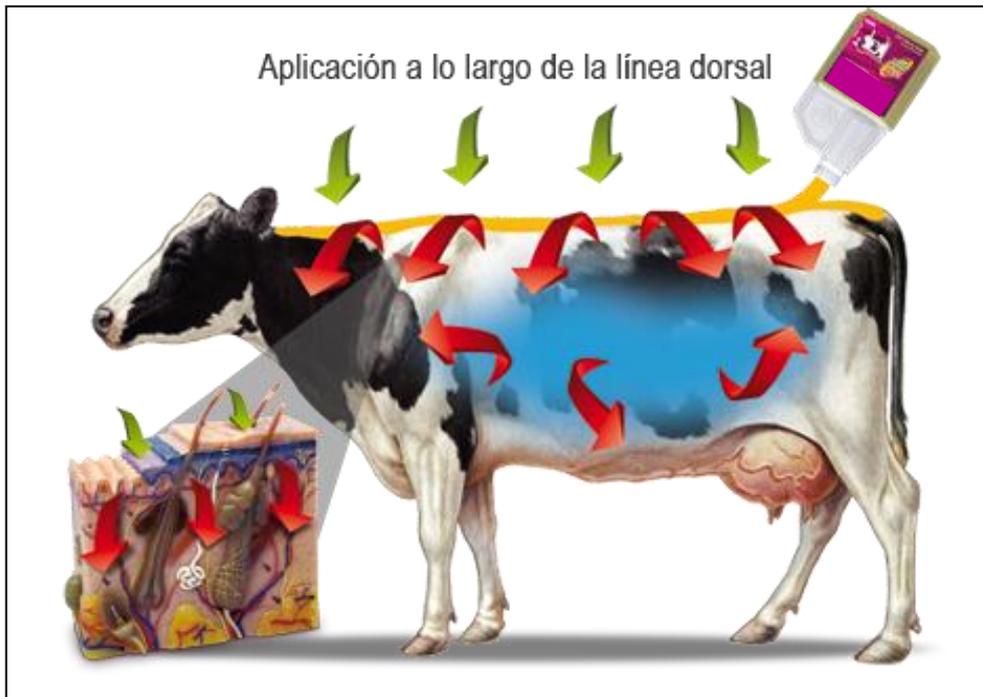
Cuando se aplica localmente, la formulación difunde por todo el cuerpo del animal y una vez seco, no cristaliza, característica que no afecta a la apariencia de la capa después del secado, sin la formaciones de cristales o dejando la capa pegajosa (Soll y Boeckh, 2006).

La forma farmacéutica como spray, se debe aplicar en sentido contrario al crecimiento del pelo, cerciorándose de que todo el pelaje o manto quede bien impregnado de producto y en la zona de la cabeza en los animales nerviosos o jóvenes, se debe aplicar en la mano y frotar sobre la zona (Figura 7) (Ankich, 2014). Esta figura ilustra el uso de guantes, que debe utilizarse en todas las formas de aplicación de este fármaco.



**Figura 7:** Forma de aplicación de Fipronil en spray para caninos. Extraído de:  
<http://frontline.com.ar/productos/linea-frontline/Pages/aplicacion.aspx>.

La forma de aplicación *pour-on* (reservada para grandes animales), es aquella en donde se hace correr el fármaco sobre la piel, todo a lo largo de la columna vertebral (Litterio, 2005), como ilustra la Figura 8.



**Figura 8:** Forma de aplicación *pour-on* en grandes animales. Extraído de:  
<http://www.eprimec.com/penetracion.html>.

### 3.2.7. Composición de las Formulaciones *Pour-on* y *Spot-on*:

Tomando en cuenta el documento de la Patente Nro. 6.010.710 de fecha 04/01/2000, del producto de solución *pour-on* antiparasitaria para uso en bovinos y ovinos, según Etchegaray (2000), es una solución oleosa compuesta por un diluyente o vehículo y un solvente orgánico, no pudiendo ser este último soluble en el primero.

Se pueden utilizar como Solvente uno o una mezcla de al menos 2 de los siguientes compuestos: citrato de acetiltributilo, ésteres de ácidos grasos tales como el éster de dimetilo, adipato de diisobutilo, acetona, acetonitrilo, alcohol bencílico, butildiglicol, dimetilacetamida, dimetilformamida, dipropilenglicol n-butyl éter, etanol, isopropanol, metanol, etilenglicol monoetil éter, éter monometílico de etilenglicol, monomethylacetamide, éter monometílico de dipropilenglicol, polioxietilenglicoles líquidos, propilenglicol, 2-pirrolidona, en particular, N-metilpirrolidona, dietileno glicol monoetil éter, etilen glicol y ftalato de dietilo. Se emplea en proporción con la concentración del compuesto (Etchegaray, 2000).

Por otro lado como vehículo o diluyente pueden usarse: diferentes aceites vegetales tales como: de soja, de cacahuete, de ricino, de maíz, de algodón, de oliva, de semilla de uva, de girasol, etc.; aceites minerales tales como vaselina, parafina, silicona, etc.; hidrocarburos alifáticos o cíclicos o alternativamente, por 10 ejemplo, de cadena media (C8 a C12, en particular) los triglicéridos (Etchegaray, 2000).

Se adiciona además un emoliente o agente formador de película, como por ejemplo:

- Polivinilpirrolidona, alcoholes de polivinilo, copolímeros de acetato de vinilo y de vinilpirrolidona, polietilenglicoles, alcohol bencílico, manitol, glicerol, sorbitol, ésteres de sorbitán polioxietilenados, lecitina, carboximetilcelulosa de sodio, aceites de silicona, aceites de polidiorganosiloxano, en particular, los aceites polidimetilsiloxano (PDMS), por ejemplo los que contienen funcionalidades silanol, o un aceite 45V2,
- Tensioactivos aniónicos tales como estearatos alcalinos, en particular sodio, potasio o amonio; estearatos de estearato de calcio, estearato de trietanolamina; abietato de sodio, sulfatos de alquilo, en particular, sulfato de lauril sodio y sulfato de cetilo de sodio; dodecylbencenosulfonato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio; ácidos grasos, en particular los derivados de aceite de coco,
- Tensioactivos catiónicos tales como sales de amonio cuaternario solubles en agua
- Sales de amina
- Tensioactivos no iónicos tales como ésteres de sorbitán, que están opcionalmente polioxietilenados
- Agentes tensioactivos anfóteros tales como los compuestos sustituidos de lauril betaína;
- Una mezcla de al menos dos de estos agentes.

Por otra parte, las formulaciones *spot-on* destinados para la aplicación en caninos y felinos, están compuestas por derivado de Fenilpirazol y en ocasiones, en combinación con un agente antihelmíntico o antiparasitario macrólido y un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable para la veterinaria. Con esto se proporciona también a un método mejorado para la erradicación, control y prevención de la infestación de parásitos en aves y mamíferos (Huet *et al.*, 2002; Soll y Boeckh, 2006).

### **3.2.8. Posología**

Las aplicaciones en forma *spot-on* y *pour-on* se administra como monodosis y la dosis está calculada por cada fabricante de acuerdo al peso del animal. Por ejemplo para bovinos, se administra 10ml/100kg que equivale a 1mg de Fipronil cada kilogramo de peso animal (Ankich, 2014).

En las presentaciones spray, por ejemplo FRONTLINE® Spray (0,25%) la dosis es de 3 a 6 ml/kg de peso y en caso de alto riesgo parasitario o en los animales de pelo muy largo y/o muy grueso, se puede usar una dosis más alta (Ankich, 2014).

Con su uso, se logra eliminar una gran cantidad de pulgas antes de las 4 horas, impidiendo la puesta de huevos, e interrumpiendo el ciclo de vida del parásito. Su efecto sobre las pulgas se extiende por dos meses en perros y un mes en gatos y para la garrapata se mantiene durante un mes (Picco, 2005). Esto último, puede ser controversial por la resistencia que ha ido generando esta droga en los pequeños animales.

No debe ser aplicado en bovinos lecheros y en los bovinos de carne tiene un periodo de restricción pre-faena de 110 días (Picco, 2005).

### **3.2.9. Reacciones Adversas y Efectos Toxicológicos**

Los productos terapéuticos, son generalmente causas de intoxicaciones tanto en pequeños como en grandes animales. No se han encontrado cifras estadísticas, debido a que en muchos países, no existe un centro de registro de casos de intoxicaciones en animales. Es conocido que los fármacos más frecuentemente reportados como causas de intoxicaciones o de efectos adversos, son los antimicrobianos, antiparasitarios y antiinflamatorios no esteroides (Siroka y Svobodova, 2013).

Todo producto antiparasitario, debe en su etiqueta, advertir sobre el empleo de muchos compuestos en determinados animales o en ciertas circunstancias, hacer referencias a la toxicidad tanto aguda como crónica, o el peligro de los residuos en carne leche u otro producto animal. Por lo tanto, es importante que siempre se lean y se sigan las instrucciones que vienen implícitas en las etiquetas de los productos. Sin tener en cuenta cuan breve o reducida sea la exposición, cierta parte del compuesto será absorbida y tal vez se almacene en alguna región del organismo (Boggio, 2005b; Picco, 2005).

A parte del efecto que tienen los antiparasitarios orgánicos sobre los animales, hay que tener en cuenta que se pueden producir efectos adversos importantes en peces y fauna silvestre, así como también en especies domésticas. No debe usarse una cantidad superior a la descrita y se debe de prevenir al máximo para que no haya drenaje hacia terrenos, pastos, chacras o estanques, arroyos o lugares vecinos, fuera de donde el tratamiento sea esencial (Boggio, 2005b; Picco, 2005).

Las intoxicaciones con fármacos en los animales se pueden dar por muchas causas. Por lo general, se trata del uso *off-label* o extra-rótulo (aplicación de productos veterinarios para especies diferentes a las que son destinadas los fármacos, administración para otra indicación distinta a la detallada en las características del producto, aplicación de productos destinados a humanos), negligencia, desconocimiento del propietario o manejo inadecuado de los medicamentos. También, puede darse por la ingestión accidental de medicamentos indebidamente almacenados, siendo esto más frecuente en animales de compañía. Aunque, la toxicidad de los Medicamentos Veterinarios puede darse al usar una dosis terapéutica generando efectos adversos (Siroka y Svobodova, 2013).

Otro tipo de intoxicación, es debida a la exposición crónica a dosis muy bajas de fármacos. Ésta es posible gracias a que el medio ambiente, se encuentra contaminado con trazas de muchas sustancias medicinales depositadas en suelo, sedimentos, agua, plantas y animales que sirven como fuente de alimento y por ende entran en la cadena alimentaria. La contaminación de este tipo, es debida al gran consumo de drogas, el desconocimiento del comportamiento de las mismas en el medio ambiente, tratamiento deficiente de aguas residuales que permita descomponer o eliminarlos del agua. Por lo general, estas exposiciones de tipo crónica, no generan la muerte o graves problemas de salud, aunque sí puede influir,

por ejemplo, en tasas de natalidad, ganancias de peso y producción de leche (Siroka y Svobodova, 2013).

La presencia de este tipo de sustancias, que pueden ser inductores o inhibidores de diferentes enzimas importantes en el organismo animal, pueden generar interacciones con otros fármacos administrados o con procesos bioquímicos de los animales (Siroka y Svobodova, 2013).

Con referencia a la toxicidad que produce un determinado fármaco, es necesario el conocimiento de algunos términos que se utilizan para referirse a tal efecto. Algunos de ellos son la Dosis Letal 50 (DL<sub>50</sub>) y la Concentración Letal 50 (CL<sub>50</sub>). La primera, se refiere a la cantidad mínima de una sustancia que debe ser administrada por una determinada vía, a un grupo de animales de ensayo definido, que provoca la muerte en el 50% de los mismos. En cambio, la CL<sub>50</sub>, se refiere a la concentración ambiental que es sometido un grupo de animales de ensayo determinado, que provoca la muerte al 50% de los mismo y se expresa en mg de sustancia por litro de aire y un tiempo de exposición (en horas) (Menéndez, 2009).

El Fipronil está clasificado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un plaguicida de Clase Toxicológica II (Tabla 2), moderadamente peligroso y su DL<sub>50</sub> oral aguda para las ratas es de 97 mg/kg (Pesticides New, 2000; Jackson *et al.*, 2009).

**Tabla 2:** Clasificación Toxicológica y etiquetado de plaguicidas de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS). Extraído y modificado de: *World Health Organization*, 2010.

Clase Toxicológica	Frase de advertencia	DL <sub>50</sub> de ratas(mg/kg de Peso Vivo)	
		Oral	Dermal
Ia	Extremadamente peligroso	<5	<50
Ib	Altamente peligroso	5-50	50-200
II	Moderadamente peligroso	50-2000	200-2000
III	Ligeramente peligroso	>2000	>2000
U	Productos que normalmente no presentan peligro en el uso	5000 o mayor	

Tomando en cuenta la clasificación según la Toxicología Aguda de un Pesticida (Tabla 3), el Fipronil tiene una toxicidad aguda moderada por vía oral (Categoría II) y por inhalación en ratas. Por vía cutánea es de una toxicidad moderada en conejos y baja toxicidad (Categoría III) en ratas. Es relativamente no irritante para la piel (Categoría IV) y ojos (Categoría III), de conejos y no es un sensibilizador dérmico (EPA: *Environmental Protection Agency*, de Estados Unidos) (EPA, 2011).

**Tabla 3:** Clasificación de Pesticidas de acuerdo a la Toxicología Aguda. Extraído y modificado de: *Environmental Protection Agency* (EPA), 2014.

Estudio	Categoría I	Categoría II	Categoría III	Categoría IV
<b>Oral Aguda</b>	Menor o igual a 50 mg/kg	> 50 a 500 mg/kg	> 500-5000mg/kg	> 5000mg/kg
<b>Dermal Aguda</b>	Menor o igual a 200 mg/kg	> 200 a 2000 mg/kg	> 2000 a 5000 mg/kg	> 5000 mg/kg
<b>Inhalatoria Aguda<sup>1</sup></b>	Menor o igual a 0,05 mg/litro	> 0,05 a 0,5 mg/litro	> 0,5 a 2 mg/litro	> 2 mg/litro
<b>Irritación Ocular Primaria</b>	Corrosivo (destrucción irreversible del tejido ocular) o daño a la córnea o irritación persistente durante más de 21 días	Daño a la córnea u otro daño ocular que desaparece en 8-21 días	Daño a la córnea u otro daño ocular que desaparece en 7 días o menos	Efectos mínimos que desaparecen en menos de 24 horas
<b>Irritación Dermal Primaria</b>	Corrosivo (destrucción de tejido en la epidermis y/o cicatrización)	Irritación severa a las 72 (eritema severo o edema)	Irritación moderada a las 72 horas (eritema moderado)	Leve a ligera irritación a las 72 horas (no irritación o ligero eritema)

<sup>1</sup> 4 horas de exposición

El Fipronil, está considerado como una droga antiparasitaria bastante segura en la administración tópica, pero aun así los casos de toxicidad son reportados (Siroka y Svobodova, 2013). Produce toxicidad tanto en artrópodos como en mamíferos mediante el mismo mecanismo, sin embargo, como la acción sobre el receptor es selectiva, dicha toxicidad es mucho más severa en los artrópodos que en mamíferos (Anadon y Gupta, 2012).

Las propiedades toxicológicas de Fipronil dependen del compuesto principal, el metabolito Sulfona y el fotoproducto Desulfinitil, es decir que cada compuesto es un componente bioactivo. La toxicidad selectiva del Fipronil se debe en parte a la mayor potencia del compuesto original en el artrópodo que en el receptor de GABA de mamífero, pero también depende de las velocidades de conversión en el metabolito Sulfona más persistentes y menos selectivo y el fotoproducto Desulfinitil (Hainzl *et al.*, 1998).

La EPA en el año 2011, a fin de mitigar los riesgos ecológicos, toma la decisión de que los principales productos que quedan de uso al aire libre se convirtieran en clasificación de uso restringido, para evitar el uso indiscriminado de los propietarios de viviendas. Además, no se recomienda para aplicaciones cerca de cuerpos de agua y se prohíbe aplicar cerca de áreas de drenaje, desagües pluviales, entre otros. También se incluyó la cancelación del tratamiento de maíz y en su uso en el surco de la tierra y semillas de maíz a utilizar (a excepción de los tratamientos de semillas de maíz destinadas a la exportación) (EPA, 2011).

En el 2009 la Dirección General de Servicios Agrícolas del Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca (MGAP), mediante la resolución número 12/009, prohibió el uso de productos fitosanitarios a base a Fipronil, como principio activo en flotación tanto para uso en cultivos como praderas y campos naturales. El MGAP, puso como prioridad el restringir y eliminar siempre que sea posible, el uso de estos productos siempre que se cuente con alternativas menos tóxicas para ciertas producciones como lo es la apicultura. Por eso, se prohibió el uso de productos fitosanitarios a base a Fipronil en determinada relación cultivo/plaga, autorizándose únicamente su uso en determinadas situaciones (Uruguay. MGAP, 2009a).

Posteriormente, el mismo organismo resolvió medidas más restrictivas respecto a este principio activo, disponiendo que solo se puede utilizar en la agricultura formulaciones como cebo granulado para el control de hormigas y como cura semilla en arroz (Uruguay. MGAP, 2009b).

En el año 2014, el MGAP resolvió la prohibición de la comercialización y aplicación de productos fitosanitarios en base a Fipronil en formulaciones como polvo mojable y concentrado emulsionable con uso de cura semilla, debido a que lo considera tóxico para las personas, muy tóxico para aves y peces y altamente tóxico para las abejas (Uruguay. MGAP, 2014).

Entre el 2002 al 2010, se registraron 4.243 incidentes relacionados con Fipronil. Aunque la frecuencia de los incidentes parece estar disminuyendo con el tiempo y la mayoría de los incidentes fueron de gravedad baja a moderada, había ocho incidentes clasificados como de mayor gravedad y un incidente provocado una muerte debido a una reacción alérgica (EPA, 2011).

Se han encontrados en la base de datos de la EPA, 49 incidentes con Fipronil en organismos a los que no es destinado el uso en el rótulo del mismo (uso extra-rótulo). Los incidentes reportados involucrados cultivos de cangrejo de río y de maíz. La probabilidad de que el Fipronil como la causa de los incidentes fue clasificado como altamente probable para un incidente. Se registraron dos incidentes

adicionales fuera de los Estados Unidos, en una especie de aves y termitas, pero no contenían los datos de análisis de confirmación y el otro incidente involucrados mortalidad de abejas, pero los resultados son inciertos ya que además de Fipronil había involucrado otro plaguicida (EPA, 2011).

### **3.2.9.1. Toxicidad en animales**

El Fipronil, se consideró altamente tóxico por ingestión. A la dosis de 7,5mg/kg en ratas, se presentó disminución en el ensanchamiento de los miembros posteriores en los ejemplares machos a las 7 horas luego de la administración. En las ratas hembra, se observó a la misma dosis 7 horas post administración, disminución del peso corporal, disminución del consumo de alimento y eficacia de los alimentos (Jackson *et al.*, 2009).

Desde el punto de vista dérmico, el Fipronil es considerado de baja a moderada toxicidad por contacto, con una DL<sub>50</sub> dérmica en ratas de > 2000 mg/kg y en conejos de 354 mg/kg. Se aplicó Fipronil en la piel intacta de conejos, a diferentes dosis (0,5; 1,0; 5,0 y 10,0 mg/kg/día) cada 6 horas por más de 21 días, observándose disminución de ganancia de peso y consumo de alimentos en la dosis más alta aplicada. Se puede ver ligera irritación de la piel, pero no resultó ser sensibilizador de la piel cuando se aplicó en conejillos de indias. Además, puede causar irritación ocular leve que desaparece por lo general en 24 horas (Jackson *et al.*, 2009). El Fipronil está contraindicado en los conejos, pudiendo ser víctimas mortales y casos de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAMs) con sintomatología como letargo, depresión e inapetencia. Los conejillos de indias parecen ser muy sensibles también (Pesticides New, 2000; Siroka y Svobodova, 2013).

La aplicación dérmica en ratas, se vio que resulta menos tóxica, obteniéndose valores de DL<sub>50</sub> superior a 2000mg/kg/pv, cuando se utiliza un vehículo acuoso. Por otra parte, fue más tóxico en el conejo por esta misma vía cuando se administra humedecido con aceite de maíz, lo que probablemente refleja una mayor absorción de este material en base lipídico (Woodward, 2012).

En cuanto a la inhalación, es considerado de baja a moderada toxicidad, con una DL<sub>50</sub> en ratas de 0,390 hasta 0,682 mg/l en 4 horas (Jackson *et al.*, 2009).

El Fipronil es considerado como altamente tóxico para los peces e invertebrados acuáticos (Rose *et al.*, 1999; Pesticides New, 2000; Dikshith, 2013), debido a su predisposición a unirse a los sedimentos y su baja solubilidad en agua, puede reducir el potencial peligro para la fauna acuática. (Dikshith, 2013). También lo es para las abejas y algunas aves, siendo bastante estable en el suelo: la vida media es de aproximadamente 125 días (Pesticides New, 2000). Al ser tóxico para las abejas, no debe aplicarse a la vegetación donde las abejas buscan alimento (Dikshith, 2013).

El Fipronil no es mutagénico ni teratogénico y no tiene efectos sobre la reproducción (Rose *et al.*, 1999).

Según Jackson *et al.*, 2009, la toxicidad a corto plazo del Fipronil en ratas, conejos, ratones y perros no sugirió ninguna actividad de disrupción endócrina. Aunque a largo plazo, se demostró que disminuyen los niveles de hormonas tiroideas. Sin embargo, los investigadores concluyeron en que este efecto sería el resultado de un aumento en la depuración y no un efecto directo sobre la glándula tiroides. Luego de dos años de alimentación en ratas con Fipronil, se vio la aparición de tumores de tiroides relacionados con la alteración del eje Hipófisis-Tiroides en las dosis más altas utilizadas (300ppm).

### **3.2.9.1.1. Sintomatología de toxicidad en animales**

En ratones que se les inyectó Fipronil vía intraperitoneal, mostraron convulsiones tónico-clónicas, clonus faciales o espasmos. En aquellas ratas y ratones que recibieron Fipronil en dosis únicas por exposición oral o inhalatoria, se vieron principalmente cambios en la marcha, apariencia encorvada, temblores y convulsiones (Jackson *et al.*, 2009; Anadon y Gupta, 2012; Siroka y Svobodova, 2013).

El Fipronil, tiene un amplio margen de seguridad (DL<sub>50</sub> dérmica en rata = 2000 mg / kg) y por eso se considera como un de toxicidad inferior cuando se utiliza en aplicaciones veterinarias hasta cinco veces la tasa de dosis máxima en perros y gatos, sin embargo, se han observado casos de ligera irritación en la piel y los ojos luego de la exposición al fármaco (APVMA, 1997).

Las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAMs), que se ven con mayor frecuencia en gatos luego del uso de Fipronil en forma de *spot-on*, es la caída del pelo (alopecia), con o sin prurito y eritema asociado, en o alrededor del sitio de aplicación del producto. Otros signos observados, son irritación local o dermatitis de contacto. En cuanto a signos neurológicos, se incluye inapetencia, letargo, sialorrea y signos gastrointestinales principalmente vómitos. De la misma manera, en perros se evidencia esencialmente reacciones de tipo cutáneo como por ejemplo alopecia, aunque no se evidenció alopecia asociada con prurito y eritema en la zona de aplicación como sucede en los gatos (Figura 9). Se apreció casos de reacciones en piel bastante severas y dermatitis aguda húmeda (parche caliente). Las lesiones de auto trauma o reacciones primarias de piel que afecten la integridad del estrato córneo, pueden aumentar la absorción sistémica de Fipronil. También se observó signos clínicos neurológicos como ataxia, letargo y agresión. Se observó además signos gastrointestinales como vómitos y diarrea (APVMA, 1997).



**Figura 9:** Alopecia luego de la aplicación tópica de Fipronil. Extraído de APVMA, 1997.

Se ha observado signos neurológicos luego del uso del spray, que pueden estar relacionados con la colocación del producto en un espacio cerrado y los vapores resultantes de la pulverización del Fipronil en la piel, lo que puede generar una dosis de inhalación accidental, por ello todo producto en esta presentación exhibe en la etiqueta la especificación de que debe de colocarse en un ambiente aireado o al aire libre (APVMA, 1997).

Ha habido una incidencia baja de reacciones severas de la piel tras el tratamiento con Fipronil (Frontline® Spray, Top Spot® para gatos y Top Spot® para perros); en la mayoría de los casos se produjo irritación de la piel y/o pérdida de pelo en el sitio de la aplicación (Pesticides New, 2000).

Después de la exposición dérmica, la toxicidad del Fipronil es más pronunciada en los conejos que en ratas y ratones (Gupta y Milatovic, 2014).

### **3.2.9.2. Toxicidad en humanos**

Fipronil, no debe ser usado en medicina humana debido a que sus metabolitos son de 6 a 10 veces más tóxicos y más persistentes que la molécula madre en esta especie, principalmente el metabolito Fipronil-Desulfenil, producto de la fotodegradación (FAO 1997, Tingle *et al.*, 2003).

Para las ACGIH (*American Conference of Industrial Hygienists*, de Estados Unidos), IARC (*International Agency for Research on Cancer*) y NTP (*National Toxicology Program*, de Estados Unidos), el Fipronil no está considerado como carcinógeno humano (categoría C) (Dikshith, 2013), sin embargo la EPA sí lo considera, apoyado por los estudios que dan aumento de células tumorales en tiroides en ambos sexos de ratas (Jackson *et al.*, 2009; EPA, 2011). Aunque no se han encontrado datos en humanos sobre efectos cancerígenos dado que no produjo mutaciones en linfocitos humanos (Jackson *et al.*, 2009).

#### **3.2.9.2.1. Sintomatología de toxicidad en humanos**

En ocasiones donde las personas queden expuestas al Fipronil, ya sea por inhalación, ingestión de alimentos contaminados y/o a través de la absorción por la

piel, se vieron efectos adversos para su salud (Dikshith, 2013). Los síntomas neurotóxicos del envenenamiento por Fipronil en los seres humanos son típicamente asociados con el antagonismo de los receptores de GABA centrales (Gupta y Milatovic, 2014). Luego de la ingestión accidental o intencional de Fipronil por parte de humanos, los síntomas que se observan incluyen sudoración, náuseas, vómitos, dolor abdominal, mareos, cefaleas, agitación, debilidad, convulsiones tónico-clónicas generalizadas que por lo general son reversibles y revierten espontáneamente, parestesias, neumonía y muerte (Jackson *et al.*, 2009; Gupta y Milatovic, 2014).

Según Mohamed *et al.*, hasta el año 2004 sólo se habían publicado dos casos de intoxicación con Fipronil en humanos. Uno de esos casos fue por ingestión accidental de un trozo de cebo para hormigas con Fipronil 0,01%, una dosis ingerida estimada menor de 0,1 mg y el otro caso por exposición repetida a la droga, en forma diluida, por un producto que se rocía en el campo. Por consiguiente, realizó un estudio prospectivo de ocho casos de personas con auto-envenenamiento con productos en base a Fipronil. Siete de esos casos presentaron sintomatología similar: sudoración, náuseas, vómitos, agitación, convulsiones, normalmente con una evolución favorable luego de recibido cuidado de apoyo y tratamiento precoz de las crisis. En el caso restante, el paciente evolucionó a la muerte, más allá de que se instaló el tratamiento correspondiente, presentando estado de inconsciencia, convulsiones generalizadas tónico-clónicas y por último desarrollo de neumonía (Mohamed *et al.*, 2004).

El Departamento de Conservación Ambiental de Nueva York (*New York State Department of Environmental Conservation*), determinó que dos productos en base a Fipronil, de la marca Top Spot®, no presentaban ningún riesgo significativo de exposición para los trabajadores que aplicaran el producto. Sin embargo, en 1996 surgieron preocupaciones acerca de la exposición humana a tratamientos de fumigación con un producto comercial en base a Fipronil (Frontline®), que llevaron a que no se autorizara el registro del producto en spray. Se consideró que los peluqueros de mascotas y los veterinarios corrían riesgo de exposición crónica vía inhalación y absorción dérmica durante la aplicación del spray, asumiendo que podrían tener que atender hasta 20 perros grandes al día (Pesticides New, 2000).

El Departamento de Toxicología de la Facultad de Medicina de la Universidad de la Republica, Uruguay, realizó un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo entre los años 2002 y 2011 sobre casos de intoxicaciones por plaguicidas registrados por el Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT) y la Unidad de Toxicología Laboral y Ambiental (UTLA). En el mismo se obtuvo una tasa de intoxicaciones por plaguicidas a nivel nacional en dicho periodo de estudio de un 7,9 por 100.000 habitantes. Entre los herbicidas e insecticidas domisanitarios que se encontraron implicados en intoxicaciones, el Fipronil ocupó un 0,7% de los casos (Taran *et al.*, 2013).

### **3.2.10. Interacciones Medicamentosas**

Son alteraciones de la acción de un medicamento, por el uso conjunto con otro u otros medicamentos, sustancias fisiológicas o exógenas no medicamentosas en un

organismo, obteniéndose como resultado un efecto terapéutico o tóxico de mayor o menor intensidad que lo habitual, debido a dicha interacción (Linares *et al.*, 2002).

Pueden clasificarse según las consecuencias de la interacción, el sitio de interacción o el mecanismo por el que se produce la misma. Si se toma en cuenta la consecuencia de la interacción, a su vez se puede diferenciar en beneficiosas o adversas. Una interacción de tipo beneficiosa es aquella cuando se observa un aumento de la efectividad terapéutica, en cambio, una de tipo adversa es cuando se produce una disminución en la eficacia terapéutica. Por otro lado, se pueden estudiar según el sitio de interacción medicamentosa, obteniendo así las externas, aquellas en donde hay incompatibilidades fisicoquímicas en las mezclas por precipitado o inactivación; e internas, que son las que se dan en el tracto gastrointestinal, hígado o sitio de acción de la droga. Y por último, siendo la clasificación que se toma más en cuenta por ser la más útil, está la que toma en cuenta el mecanismo por el cual se produce la interacción.

En este caso, se puede subclasificar en interacciones de carácter: farmacéutico, farmacodinámico, farmacocinético (Linares *et al.*, 2002). Se refiere a carácter farmacéutico, cuando se dan incompatibilidades de tipo físico-químico, lo que imposibilita la mezcla de dos o más fármacos es una misma solución. Cuando las interacciones se producen por modificaciones en la respuesta del órgano efector, se las conoce como de carácter farmacodinámico y dan origen a mecanismos de sinergismo y antagonismo y se llevan a cabo en: los receptores farmacológicos; en los procesos moleculares que se dan luego de la activación de los receptores; en diferentes sistemas fisiológicos que se contrarrestan o se contraponen entre sí. Luego las interacciones de tipo farmacocinético, que son aquellas que se deben a alteraciones que un fármaco desencadena sobre los mecanismos de absorción, distribución y eliminación de otro fármaco modificando su efecto, en conclusión lo que cambia es la cantidad de la molécula en el órgano blanco dependiendo de cual de dichos procesos se ve alterado (Oates, 2007).

### **3.2.10.1. Ejemplo 1**

Cuando ciertos artrópodos pre-tratados con Butóxido de Piperonilo, son menos susceptibles al Fipronil (2.2 a 3.0 veces menor). Sin embargo, se estudió un marcado sinergismo con Verbutin (Tingle *et al.*, 2000).

### **3.2.10.2. Ejemplo 2**

El Citocromo P450 oxidasa, inhibidor del Butóxido de Piperonilo, aumenta la actividad insecticida del Fipronil en 7 veces, no viéndose afectado el metabolito Desulfinil, lo que propone que éste no se metaboliza fácilmente (Hainzl y Casida, 1996).

### **3.2.10.3. Ejemplo 3**

Las Lactonas Macroclínicas, como por ejemplo la Ivermectina, ejercen su acción mediante su alta afinidad por los canales de cloro activados por GABA y Glutamato. La unión a los receptores causa el aumento del transporte de cloro a través de la

membrana celular, resultando en la hiperpolarización y parálisis flácida en la musculatura de invertebrados terminando en la muerte (Lanusse *et al.*, 2009; Gwaltney-Brant *et al.*, 2012; Gupta y Milatovic, 2014).

Por la forma en que ejercen su acción, se podría esperar una interacción medicamentosa de tipo farmacodinámico aumentando el espectro de acción del Fipronil.

### 3.2.11. Presentaciones Comerciales

En Uruguay existen varias presentaciones comerciales, tanto para Bovinos como Pequeños Animales, con diferentes características particulares dependiendo de la especie destino.

Para Bovinos las presentaciones que existen en el mercado son todas de tipo *pour-on*, pudiéndose encontrar al Fipronil como único fármaco o en asociación con otros. Cuando es el único principio activo presente en la formulación, el Fipronil se encuentra en una concentración al 1%, es decir 1gr. de fármaco cada 100ml. En la Tabla 4, se expresan los diferentes productos existentes en el mercado (Ankich, 2014).

**Tabla 4:** Diferentes productos existentes en el mercado uruguayo, en base a Fipronil al 1%. Extraído de: Ankich, 2014.

<b>NOMBRE COMERCIAL</b>	<b>LABORATORIO</b>
ACTYL POUR ON®	Calier
ADIFIX ®	Aditivos
ECTOLINE®	Merial
FIPRO 100 POUR ON®	Agrocien
FIPROON POUR ON®	Mercomar
FIPROTOP®	Cibeles
FIPROTRÍN®	Santa Elena
FIPROXAN®	La Buena Estrella
IVULINE POUR ON®	Laboratorio Nimbra
FIPRO AC®	Laboratorio AC
NILBAL®	Deribal
FIPROCHERRY®	Cherry
FIPROSULES®	Microsules
TICK OFF®	Laboratorio Uruguay

En cambio hay algunas soluciones en el mercado que son asociaciones, como por ejemplo con Abamectina (endectocida), en este caso la composición es de Abamectina (0,5 %) y Fipronil (0,9%) (Ankich, 2014).

En la Tabla 5, se describen las marcas registradas en Uruguay en base a la asociación de Fipronil con Abamectina.

**Tabla 5:** Diferentes productos existentes en el mercado uruguayo, en base a Fipronil en asociación con Abamectina. Extraído de: Ankich, 2014.

<b>NOMBRE COMERCIAL</b>	<b>LABORATORIO</b>
ADIMAX POUR ON®	Doralben
FIBAND®	Cherry
FINOX POUR ON®	Microsules

Los productos antes descriptos se presentan en envases dosificadores de 1lt de volumen hasta bidones de 3 y 5 lts (Ankich, 2014).

Por otro lado, existen en nuestro mercado productos destinados a pequeños animales, que también se presentan como único fármaco o en asociación, existiendo grandes diferencias con respecto a los bovinos, principalmente en cuanto a la concentración. Se pueden encontrar soluciones en que el Fipronil está al 0,25% o al 10%. Por lo general, cuando está en concentración de 0,25% es el único principio activo presente en la formulación y se emplea en forma de baños de aspersión (Tabla 6).

**Tabla 6:** Diferentes productos existentes en el mercado uruguayo, en base a Fipronil al 0,25% para uso en Pequeños Animales. Extraído de: Ankich, 2014.

<b>NOMBRE COMERCIAL</b>	<b>LABORATORIO</b>
ADIFOSSIL SPRAY®	Aditivos
FIBAND PLUS®	Cherry
FIPRONIL SPRAY®	Cherry
FRONIL®	Biolab
FRONTLINE SPRAY®	Merial
GUARDIAN 7715 PET SPRAY®	Unimedical
TOP ACTION SPRAY®	Cibeles
IVULINE®	Niembra
SHOOTER®	Microsules

Por otro lado, cuando la presentación es al 10% puede ser el único fármaco presente o estar asociado y sus presentaciones son en forma *spot-on* (pipetas) (Tabla 7).

**Tabla 7:** Diferentes productos existentes en el mercado uruguayo, en base a Fipronil al 10% para uso en Pequeños Animales. Extraído de: Ankich, 2014.

<b>NOMBRE COMERCIAL</b>	<b>LABORATORIO</b>	<b>PRINCIPIOS ACTIVOS</b>
FRONTLINE TOP SPOT®	Merial	Fipronil
FRONTLINE TOP SPOT PLUS®	Merial	Fipronil + Methoprene
KAWU EFFINOL SPOT ON®	Calier	Fipronil
MIDAS®	Laboratorio Uruguay	Fipronil
SHOOTER PREMIUM CANINOS®	Microsules	Fipronil + Imidacloprid + Fenoxicarb
SHOOTER PREMIUM FELINOS®		
CERTIFECT®	Merial	Fipronil + Methoprene + Amitraz
EFFINOL PLUS®	Calier	Fipronil + Methoprene
EFFIPRO®	Universal Lab	Fipronil
FIPRO®	Labyes	Fipronil
PIPETOON®	Deribal	Fipronil + Flumetrina + Piriproxifen

#### 4. INVESTIGACIÓN DE SITUACIÓN PROBLEMA

La venta libre al público de medicamentos zoterápicos, para un uso diferente del que fueron formulados, presume de ser una práctica usual en Uruguay.

Las intoxicaciones en animales, suceden habitualmente debido al uso extra-rótulo, posología errónea, negligencia, ingestión accidental o envenenamientos intencionales. Por tanto, el uso extra-rótulo innecesario, constituye un peligro importante para las especies destino (incluida la humana), dado la aparición de graves reacciones adversas (Siroka y Svoboda, 2013).

Algunos de los antiparasitarios veterinarios que se aplican en forma errónea, en diferentes especies animales, no respetando las instrucciones del laboratorio fabricante, son productos en base a Fenilpirazoles (Fipronil), Formamidinas (Amitraz), Organofosforados, Piretroides y Cloronicotinilos (Imidacloprid).

En Uruguay, el Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca (MGAP), establece la prohibición de expendio de productos zoterápicos, en forma fraccionada, adulterada, fuera de sus envases originales o sin etiqueta de registro e indicaciones posológicas (Decreto 160/997) (Uruguay. MGAP, 1997).

Un trabajo realizado en Argentina (Guevara *et al.*, 2013), demostró mediante una encuesta realizada a veterinarios, que docentes y profesionales de la salud, indican en forma negligente, el uso de diferentes productos en base a Fipronil y también del carbamato Propoxur, para el tratamiento de la pediculosis en humanos.

Las formulaciones registradas para las diferentes especies domésticas, varían en su vehículo y concentración. Así en Uruguay, los diferentes productos para perros y gatos se formulan en base acuosa, con una concentración del 10% para administración *spot on* y 0,25% en spray (Ankich, 2014). Éstos, presentan relativa seguridad en esas especies, aunque la bibliografía ha reportado reacciones alérgicas y alopecias en el sitio de aplicación, sintomatología neurológica y alteraciones gastrointestinales por ingestión (Pesticides New, 2000; APVMA, 1997; Woodward, 2005; Jackson *et al.*, 2009; Anadon y Gupta, 2012; Siroka y Svobodova, 2013).

Las formulaciones para rumiantes, se presentan en vehículo oleoso, para aplicación *pour-on*, a una concentración del 1%, con el objetivo de lograr una mayor persistencia en el cuerpo del animal (Etchegaray, 2000).

El objetivo de este trabajo, fue evaluar la existencia de la venta fraccionada de productos zoterápicos en base a Fipronil con destino extra-rótulo, en Montevideo, Uruguay.

## **5. HIPÓTESIS**

Existen establecimientos veterinarios (clínicas veterinarias y agropecuarias) en Montevideo, que expenden productos zoterápicos en base a Fipronil con un destino extra-rótulo (*off-label*).

## **6. OBJETIVOS**

### **6.1. Objetivo General**

Evaluar la existencia de la venta al público de productos zoterápicos en base a Fipronil, con destino extra-rótulo, en forma fraccionada y/o fuera de sus envases originales, en el departamento de Montevideo.

### **6.2. Objetivos Específicos**

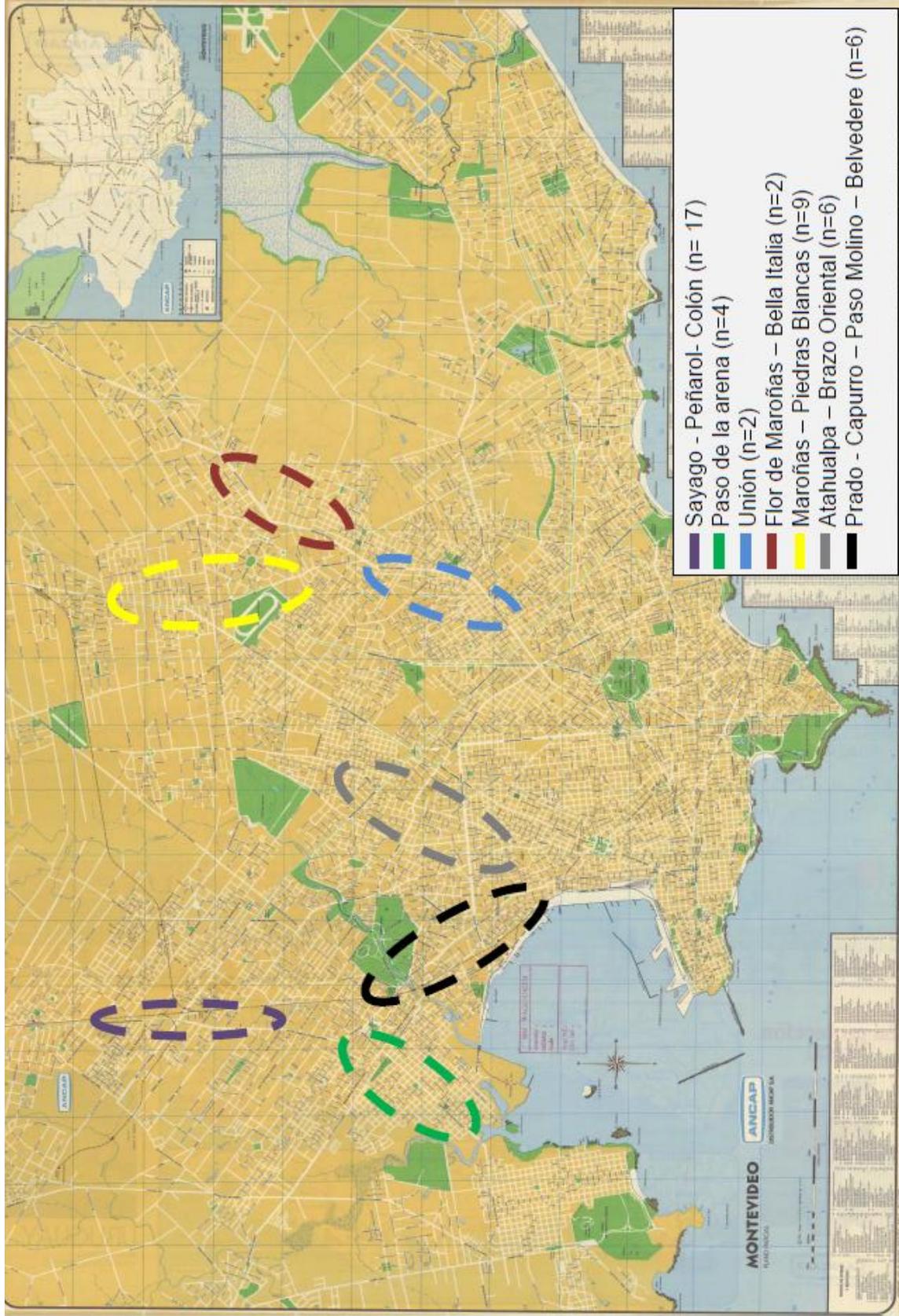
- Realizar un relevamiento de la venta de medicamentos veterinarios en base al antiparasitario Fipronil, en forma fraccionada o con objetivo extra-rótulo en establecimientos veterinarios.
- Identificar la existencia de Notificaciones de Reacciones Adversas, en pacientes veterinarios medicados en forma extra-rótulo con dichos productos.

## **7. MATERIALES Y MÉTODOS**

Se realizó un mapeo de los barrios de Montevideo, utilizando datos oficiales del Instituto Nacional de Estadística (INE).

Se identificó en cada barrio los establecimientos con habilitación para la venta de productos zoterápicos (n=275). Para esto, se utilizó el listado oficial de comercios habilitados por la División de Laboratorios Veterinarios (DILAVE) "Miguel C. Rubino" de la Dirección General de Servicios Ganaderos, perteneciente al Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca (MGAP) (DILAVE, 2015). Entre los mismos, solo se consideró a las clínicas veterinarias, agroveterinarias y agropecuarias.

Se hizo una selección (n=46), de los establecimientos antes mencionados. Para dicha selección se tuvo en cuenta un único parámetro de inclusión: que los establecimientos, estuvieran ubicados en zonas con una densidad de población importante de bajos recursos económicos (Figura 10).



**Figura 10:** Mapa de la ciudad de Montevideo. Se identifica las zonas donde se visitaron los establecimientos (n=cantidad de establecimientos).  
 Extraído y modificado de: <http://www.mapademontevideo.org/wp-content/uploads/2012/08/mapa-de-calles-de-montevideo.jpg>.

Se concurrió a los establecimientos seleccionados y se consultó en forma anónima para comprar productos de bajo costo, para el tratamiento de pulgas en perros. Se confeccionó una tabla con las respuestas obtenidas (Tabla 9).

Del total de los 46 establecimientos visitados, únicamente se accedió en forma anónima, a la compra de productos en 10 establecimientos diferentes.

Las muestras, procedentes de la compra de todos los productos, se analizaron en un laboratorio privado especializado en análisis químicos de Montevideo, para la identificación de la presencia del ectoparasiticida Fipronil, mediante Cromatografía Líquida de Alta Performance con detector de Diodo (HPLC/DAD). Se interpretaron los datos obtenidos.

Se consultó a DILAVE, sobre notificaciones de reacciones adversas en pequeños animales, que fueran medicados con Fipronil en forma extra-rótulo.

## 8. RESULTADOS

Las respuestas obtenidas en los establecimientos se expresan en la Tabla 8.

**Tabla 8:** Respuestas obtenidas en las visitas a establecimientos.

n=cantidad de respuestas y estadística descriptiva.

Número de Respuestas	(%)
1- "...Solo tenemos pipetas..." (n=28).	<b>61,0</b>
2- "...Nos prohibieron vender productos fraccionados y sueltos..." (n=1).	<b>2,2</b>
3- "...Vendemos pipetas para perros de más de 60 kg que se le puede dividir para varios animales..." (n=3).	<b>6,5</b>
4- "...Tenemos producto bovino <i>pour-on</i> , pero se vende el frasco de litro sin fraccionar..." (n=2).	<b>4,3</b>
5- "...Fraccionamos pipetas..." (n=2). (Figura 11)	<b>4,3</b>
6- "...Si vendemos..." (n=10). (Figura 12 y 13)	<b>21,7</b>

Los productos adquiridos estaban envasados en frascos de plástico transparente y en jeringas (10ml) que incluían la aguja. Los frascos plásticos estaban cerrados con tapa rosca y con tapa tipo gotero (10 ml, 30 ml y 50 ml). Todos los envases adquiridos contenían una solución amarilla, de consistencia oleosa (Figura 12 y 13).



**Figura 11:** Pipeta fraccionada en base a Fipronil, adquirida en uno de los establecimientos veterinarios visitados.



**Figura 12:** Productos adquiridos en los establecimientos veterinarios visitados.



**Figura 13:** Productos adquiridos en los establecimientos veterinarios visitados.

Cada producto envasado en frascos con tapa rosca, fue vendido acompañado de una jeringa graduada descartable (fuera de su envase original), sin aguja (Figura 14).



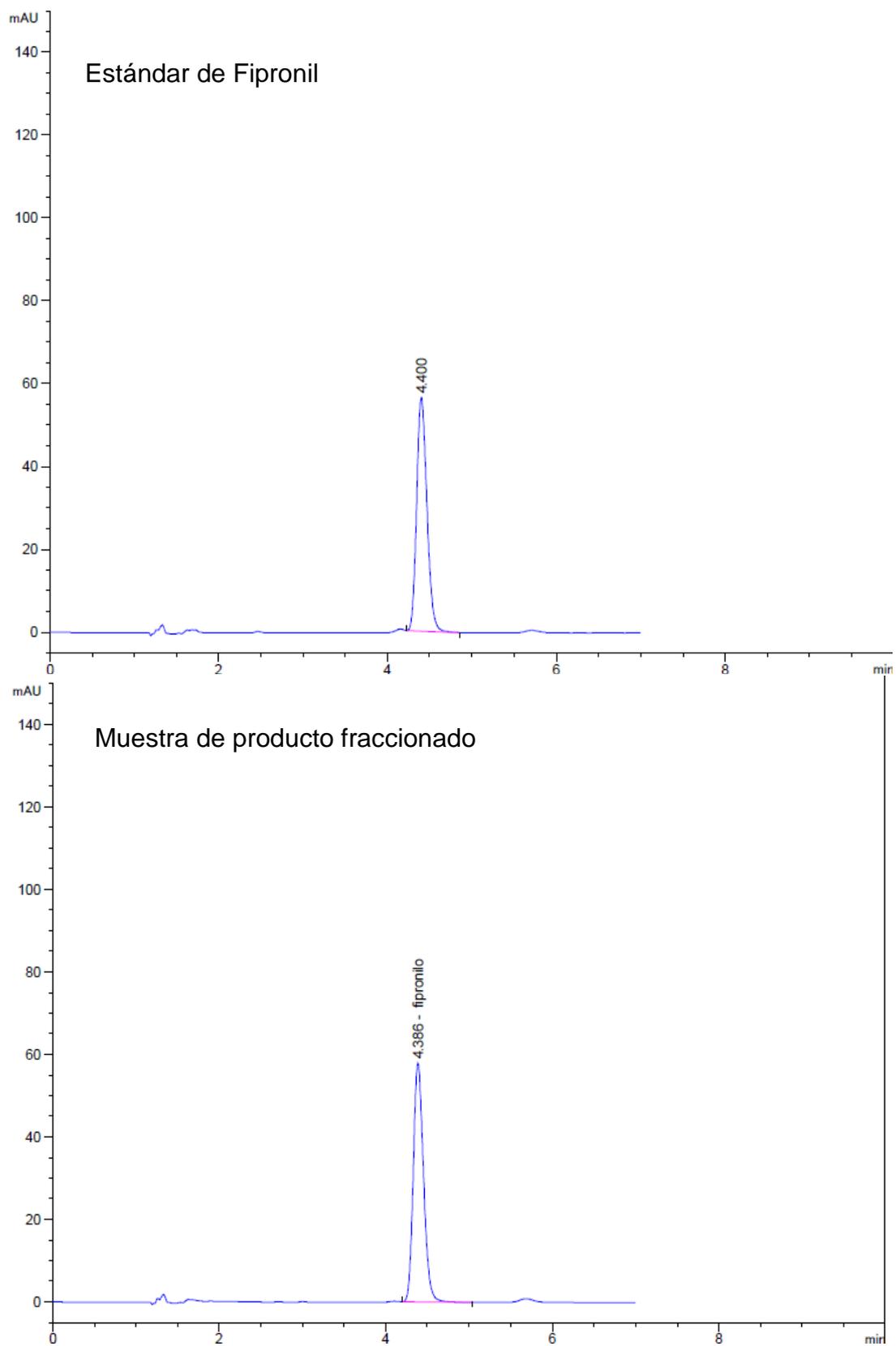
**Figura 14:** Jeringas que acompañaban los productos adquiridos.

En uno de los casos, el producto adquirido exhibía una etiqueta pegada en el mismo envase, en otros se proporcionaba la posología escrita en papel y los restantes casos, las instrucciones de aplicación se dieron en forma verbal.

Éstas últimas, fueron de aplicar el producto en la base del cuello de los animales, a la dosis de 1 ml/10kg de peso, o en algunos casos, las instrucciones fueron de aplicar la sustancia según el peso del animal, dejando a criterio del propietario la cantidad a colocar.

El análisis de las muestras mediante HPLC/DAD, procedentes de los productos adquiridos en los establecimientos veterinarios visitados, demostraron la presencia del ectoparasitocida Fipronil en cada uno de ellos. La especificación, fue de entre el 90% y 110%, según estándares exigidos por normativas ministeriales.

El método cromatográfico, identificó el estándar de Fipronil a los 4.40 minutos. Las muestras extraídas de los fraccionamientos, identificaron el fármaco a los 4.39 minutos (Figura 15).



**Figura 15:** Comparación cromatográfica (HPLC/DAD) de muestras de Fipronil con un estándar.

Con referencia a la aparición de reacciones adversas en pequeños animales, que hubieran sido medicados con Fipronil fraccionado, quien suscribe no accedió ni recibió notificaciones al respecto.

## 9. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El conocimiento de notificaciones de reacciones adversas, producidas por el uso extra-rótulo o interespecie, de medicamentos veterinarios fraccionados, es de difícil acceso, dada su condición de ilegalidad. Para la comprobación científica, se debería aplicar el producto adquirido en forma fraccionada en los pequeños animales, lo cual a juicio del autor, representa un problema ético para su bienestar.

A lo largo de la realización de este trabajo, no se recibió ni accedió, a notificaciones de reacciones adversas en pequeños animales, que hubiesen sido medicados con los productos fraccionados adquiridos. Lo cual se explica, por la prohibición de expendio de productos zoterápicos, en forma fraccionada, adulterada, fuera de sus envases originales o sin etiqueta de registro e indicaciones posológicas (Decreto 160/997 del MGAP).

Con el fraccionamiento de estos productos, no solo se está cometiendo una infracción a dicho decreto, sino que se está actuando de manera irresponsable para nuestra profesión. El hecho de dar indicaciones verbales, muchas veces da lugar a confusión en la interpretación por parte de los propietarios y eso puede terminar en la mal aplicación de un fármaco, produciendo intoxicaciones o reacciones adversas graves.

Es de destacar, sin embargo, que el uso extra-rótulo de algunos medicamentos registrados para uso humano, es común en veterinaria. Esta práctica, se realiza siempre y cuando, no existan productos con el/los mismo/s principio/s activo/s, formulados y registrados, para la especie veterinaria en concreto. Además, se debe contar con un respaldo científico acorde, desde trabajos experimentales éticamente controlados, en animales de experimentación.

El resultado obtenido mediante el análisis HPLC/DAD, confirmó la existencia del expendio al público de Fipronil, en forma fraccionada, para uso en pequeñas especies. Esto coincide ampliamente, con los resultados esperados por el autor.

Debido a la apariencia oleosa de los productos fraccionados, el autor supone que éstos podrían provenir de productos registrados para aplicación *pour-on* en rumiantes, formulados en base a Fipronil a una concentración del 1%. Sin embargo, esto no pudo ser confirmado con el análisis cromatográfico utilizado.

Se concluyó que podría existir una relación, entre la venta fraccionada de Fipronil formulado al 1% y su uso en seres humanos. Lo cual podría estar dado, por la mayor accesibilidad económica del fraccionamiento, a partir de esa concentración, cuando se le compara con los costos de los productos debidamente registrados para perros y gatos, ya sea de aplicación con pipeta *spot-on* o en spray.

La consulta a otros profesionales de la salud (CIAT), proporcionó un informe publicado en 2013, el cual realizó un estudio retrospectivo de las consultas recibidas por intoxicaciones por plaguicidas, realizado entre los años 2002 a 2011, en nuestro país (Taran et al., 2013). En este informe se constató un 0,7% de consultas por intoxicación por el uso de Fipronil. Sin embargo, no se pudo establecer, la relación de la concentración del fármaco, con los diferentes productos en base a Fipronil,

utilizados en cada oportunidad. Tampoco, se pudo comprobar el rango etario de la población humana de destino.

Tampoco se pudo establecer, la concentración de los diferentes productos de uso veterinario en base a Fipronil, utilizados en cada oportunidad. Por tanto, el uso de este fármaco en humanos, puede estar dado a partir de formulaciones para pequeñas especies (10%; 0,25%) o para rumiantes (1%).

Este uso indebido en seres humanos, se debe al desconocimiento de la población que accede a estos productos. La toxicidad de los metabolitos de Fipronil, la negligencia en su indicación por parte de profesionales de la salud humana y de educadores infantiles, es una práctica inadmisibles para la salud.

## 10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anadon A, Gupta RM. (2012). Fipronil. En: Gupta RC (Ed.). Veterinary Toxicology: Basic and Clinical Principles. 2° Ed. Oxford, Elsevier, pp: 604-608.
2. Ankich A. (2014). Guía V 2014-2015: Vademécum De Especialidades Veterinarias: Grandes y Pequeños Animales. Montevideo, SINERGIA Comunicaciones Integrales, 640p.
3. Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority (1997). Safety of Fipronil in Dogs and Cats. A review of literature. 21p. Disponible en: [http://apvma.gov.au/sites/default/files/publication/15191-fipronil-prf-vol2-animal-safety-literature\\_0.pdf](http://apvma.gov.au/sites/default/files/publication/15191-fipronil-prf-vol2-animal-safety-literature_0.pdf) . Fecha de consulta: 14/07/15.
4. Baynes RE. (2009). Ectoparasiticides. En: Riviere JE, Papich MG (Eds.). Veterinary Pharmacology & Therapeutics. 9° Ed. Iowa, Wiley-Blackwell, pp: 1181-1202.
5. Blagburn BL, Lindsay DS. (2003). Ectoparasiticidas. En: Adams HR (Ed.). Farmacología y terapéutica Veterinaria. 2° Edición. Zaragoza, Acribia, pp: 1091-1115.
6. Boggio J. (2005a). Farmacocinética. En: Rubio MR, Boggio JC (Eds.). Farmacología Veterinaria. Córdoba, Editorial de la Universidad Católica de Córdoba, pp: 65-82.
7. Boggio J. (2005b). Introducción a los Antiparasitarios. En: Rubio MR, Boggio JC (Eds.). Farmacología Veterinaria. Córdoba, Editorial de la Universidad Católica de Córdoba, pp: 525-528.
8. Bowman DD. (2011). Georgis: Parasitología para veterinarios. 9° Ed. Barcelona, Elsevier, 464 p.
9. Cardona DM. (2008). Neurotoxicidad de los Organofosforados: Efecto a corto y a largo plazo del Clorpirifos. Tesis Doctoral. Universidad Almeria, 225 p.
10. Colliot F, Kukorowski K, Hawkins D, Roberts D. (1992). Fipronil: a new soil and foliar broad spectrum insecticide. Brighton Crop Protection Conference Pests and Diseases, 1: 29-34.
11. Dikshith TSS. (2013). Hazardous Chemicals: Safety Management and Global Regulations. Boca Ratón Florida, CRC Press, 680 p.
12. DILAVE. (2015). Comercios habilitados. Disponible en: <http://www.mgap.gub.uy/dqsg/DILAVE/ProductosVeterinarios/ComerciosHabilitados.pdf> . Fecha de Consulta: 27/03/15.

13. EPA. (2011). Fipronil Summary Document Registration Review: Initial docket. Disponible en: <http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=EPA-HQ-OPP-2011-0448-0003> . Fecha de consulta: 02/08/14.
14. EPA. (2014). Label Review Manual. Chapter 7: Precautionary Statements. Disponible en: <http://www2.epa.gov/sites/production/files/2015-03/documents/chap-07-jul-2014.pdf> . Fecha de consulta: 09/04/15.
15. Etchegaray JP. (2000). United States Patent. Direct pour on skin solution for antiparasitic use in cattle and sheep.
16. FAO. (1997). Pesticide residues in food. Disponible en: [http://www.fao.org/docrep/W8141E/w8141e0s.htm#4.15\\_Fipronil\\_\(t\)\\*](http://www.fao.org/docrep/W8141E/w8141e0s.htm#4.15_Fipronil_(t)*) . Fecha de consulta: 06/11/13.
17. FAO. (2001). Pesticide residues in food – 2001. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticides Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group on Pesticide Residues. V. 167, 280 p.
18. Gant DB, Chalmers AE, Wolff MA, Hoffman B, Bushey DF. (1998). Fipronil: Action at the GABA receptor. En: Kuhr RJ, Motoyama N. (Eds.). Pesticides and the Future: Minimizing Chronic Exposure of Humans and the Environment. Amsterdam, IOS Press, pp: 147-156.
19. Gentile AG, Sartini JL, Campo MC, Sánchez JF. (2004). Eficacia del Fipronil en el control del ciclo peridomiciliario de *Triatoma infestans* en un área con resistencia a la Deltametrina. *Cadernos de Saúde Pública*, 20 (5): 1240-1248.
20. Gómez W, Gonçalves J. (2008). Toxicidad Aguda Y Riesgo Ambiental Del Fipronil Para Guppy (*Poecilia Reticulata*). *The Biologist* (Lima), 6 (2): 85-93.
21. Guevara M, García S, Gargiulo P. (2013). Indicación informal de productos veterinarios para tratar pediculosis humana. Tercer foro provincial de investigación para la salud, XII jornadas de investigación de la Facultad de Ciencias Médicas y I Primeras jornadas de investigación del hospital universitario de Cuyo. República Argentina.
22. Gupta RC, Milatovic D. (2014). Insecticides. En: Gupta RC (Ed.). *Biomarkers in Toxicology*. San Diego, Academic Press, pp: 389-408.
23. Gunasekara AS, Truong T, Goh KS, Spurlock F, Tjeerdema RS. (2007). Environmental fate and toxicology of Fipronil. *Journal of Pesticide Science*, 32 (3): 189-199.
24. Gwaltney-Brant SM, DeClementi Camille, Gupta RC. (2012). Macrocyclic Lactone endectocides. En: Gupta RC (Ed.). *Veterinary Toxicology: Basic and Clinical Principles*. 2° Ed. Oxford, Elsevier Inc, pp: 609-619.
25. Hainzl D, Casida JE. (1996). Fipronil insecticide: Novel photochemical desulfinylation with retention of neurotoxicity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93 (23): 12764–12767. Disponible en:

<http://www.pnas.org/content/93/23/12764.figures-only> . Fecha de consulta: 13/11/2013.

**26.** Hainzl D, Cole LM, Casida JE. (1998). Mechanisms for Selective Toxicity of Fipronil Insecticide and Its Sulfone Metabolite and Desulfinyl Photoproduct. *Chemical Research in Toxicology*, 11 (12): 1529-1535.

**27.** Huet AM, Julia B, Etchegaray JP, Weil A, Jeannin P. (2002). United States Patent: Spot-on formulations for combating parasites. Disponible en: <https://docs.google.com/viewer?url=patentimages.storage.googleapis.com/pdfs/US6426333.pdf> . Fecha de Consulta: 20/09/14.

**28.** Ingraham J, Ingraham C. (1998). *Introducción a la microbiología*. Barcelona, Ed. Reverté SA, V. 2, 803 p.

**29.** Jackson D, Cornell CB, Luukinen B, Buhl K, Stone D. (2009). Fipronil Technical Fact Sheet, National Pesticide Information Center. Disponible en: <http://npic.orst.edu/factsheets/fiptech.pdf> . Fecha de Consulta: 26/01/15.

**30.** Laforé E. (2005). Evaluación de la tolerancia y efectos colaterales de una dosis normal de una formulación a base de Fipronil al 0.25% (Fipronex®) en cachorros menores de 2 meses de edad. Agrovvet Market S.A.: Creativity in Veterinary. Disponible en: <http://www.agrovvetmarket.com/pdf/antiparasitario/fipronex/Fipronex%20trabajo%20en%20cachorros%20menos%20de%208%20semana.pdf> . Fecha de consulta: 13/11/2013.

**31.** Lanusse CE, Lifschitz A, Imperiale FA. (2009). Macrocyclic Lactones: Endectocide Compounds. En: Riviere JE, Papich MG (Eds.). *Veterinary Pharmacology & Therapeutics*. 9° Ed. Iowa, Wiley-Blackwell, pp: 1119-1144.

**32.** Levot, G. (2007). *Insecticidal Control of Small Hive Beetle*. Australian Government. Rural Industries Research and Development Corporation, 27 p.

**33.** Linares A, Milián PM, Jimenez L, Chala JM, Alemán H, Bentancourt BY, Rodríguez JM, Martín LM. (2002). Interacciones Medicamentosas. *Acta Farmacéutica Bonaerense*, 21 (2): 139-148.

**34.** Litterio N. (2005). Vías de Administración. En: Rubio MR, Boggio JC (Eds.) *Farmacología Veterinaria*. Córdoba, Editorial de la Universidad Católica de Córdoba, pp: 65-82.

**35.** Machemer LH, Pickel M. (1994). Carbamates Insecticides. *Toxicology*, 91: 29-36.

**36.** Madrigal CU. (2000). *Farmacología y manejo de productos veterinarios: Principios básicos*. San José, Universidad Estatal a Distancia, 179 p.

**37.** Marrs TC, Dewhurst IC. (2012). Toxicology of Some Insecticides not Discussed Elsewhere. En: Marrs TC (Ed.). *Mammalian Toxicology of Insecticides*. Cambridge, Royal Society of Chemistry Publishing, pp: 288-301.

- 38.** Menéndez F. (2009). Higiene Industrial: Manual para la formación del especialista. 10° Ed. Valladolid, Lex Nova, 634 p.
- 39.** Mihic SJ, Harris RA. (1994). GABA and the GABA<sub>A</sub> receptor. *Journal of Neurochemistry*, 62: 1635-1638.
- 40.** Mohamed F, Senarathna L, Percy A, Abeyewardene M, Eaglesham G, Cheng R, Azher S, Hittarage A, Dissanayake, Sheriff R, Davies W, Buckley N, Eddleston M. (2004). Acute Human Self-Poisoning with the N-Phenylpyrazole Insecticide Fipronil—a GABA<sub>A</sub>-Gated Chloride Channel Blocker. *Clinical Toxicology*, 42(7): 955-963.
- 41.** Narahashi T, Zhao X, Ikeda T, Nagata K, Yeh JZ. (2007). Differential actions of insecticides on target sites: basis for selective toxicity. *Human & Experimental Toxicology*, 26(4): 361-366.
- 42.** Oates JA. (2007). La ciencia de la Farmacoterapia. En: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL (Eds.). *Goodman & Gilman: Las bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 11° Ed. México DF, McGraw-Hill Interamericana, pp: 117-136.
- 43.** O'Donnell P. (2010). Génesis y transmisión del impulso nervioso. En: Dvorkin MA, Cardinali DP, Iermoli R (Eds.). *Best & Taylor: Bases Fisiológicas de la práctica médica*. 14° Ed. Buenos Aires, Médica Panamericana, pp: 851-872.
- 44.** Offermanns S, Rosenthal W. (2008). *Encyclopedia of molecular pharmacology*. 2° Edición. Berlin, Springer, 1505 p.
- 45.** Page SW. (2008). Antiparasitic drugs. En: Maddison JE, Page SW, Church DB (Eds.). *Small Animal Clinical Pharmacology*. 2° Ed. Philadelphia, Elsevier, pp: 198-260.
- 46.** Pesticides News. (2000). The Journal of Pesticide Action Network UK: An international perspective on the health and environmental effects of pesticides, 48. Disponible en: <http://www.pan-uk.org/pestnews/Contents/pn48.htm> . Fecha de consulta: 12/11/2013.
- 47.** Picco E. (2005). Ectoparasitoides. En: Rubio MR, Boggio JC (Eds.). *Farmacología Veterinaria*. Córdoba, Editorial de la Universidad Católica de Córdoba, pp: 65-82.
- 48.** Quiroz H. (1999). *Parasitología y enfermedades parasitarias de animales domésticos*. México DF, LIMUSA, 876 p.
- 49.** Rose RL, Hodgson E, Roe RM. (1999). Pesticides. En: Marquardt H, Schäfer SG, McClellan RO, Welsch F (Eds.). *Toxicology*. San Diego California, Academic Press, pp: 663-698.
- 50.** Simon-Delso N, Amaral-Rogers V, Belzunces LP, Bonmatin JM, Chagnon M, Downs C, Furlan L, Gibbons DW, Giorio C, Girolami V, Goulson D, Kreuzweiser DP, Krupje CH, Liess M, Long E, McField M, Mineau P, Mitchell EAD, Morrissey CA, Noome DA, Pisa L, Settele J, Stark JD, Tapparo A, Van Dyck H, Van Praagh J, Van

der Sluijs JP, Whitehorn PR, Wiemers M. (2014). Systemic Insecticides (neonicotinoids and Fipronil): trends, uses, mode of actions and metabolites. Environmental Science and Pollution Research, 22 (1): 5-34.

**51.** Siroka Z, Svobodova Z. (2013). The toxicity and adverse effects of selected drugs in animals—overview. Polish Journal of Veterinary Sciences, 16(1): 181-191.

**52.** Soll MD, Boeckh A. (2006). United States Patent: Spot-on formulations for combating parasites. Disponible en: <https://docs.google.com/viewer?url=patentimages.storage.googleapis.com/pdfs/US6998131.pdf> . Fecha de Consulta: 20/09/14.

**53.** Sumano HS, Ocampo L. (2006). Farmacología Veterinaria. 3° Ed. México DF, McGraw-Hill, 1082 p.

**54.** Taran L, Ortega C, Laborde A. (2013). Intoxicaciones por plaguicidas agrícolas y veterinarios en el Uruguay. Departamento de Toxicología. Facultad de Medicina. UDELAR. Uruguay. 31 p.

**55.** Taylor MA. (2001). Review: Recent Developments in Ectoparasiticides. The Veterinary Journal, 161: 253-268.

**56.** Tingle CCD, Rother JA, Dewhurst CF, Lauer S, King WJ. (2000). Health and environmental effects of Fipronil. Briefing paper Pesticides Action Network, London. 30 p. Disponible en: <http://www.pan-uk.org/archive/Publications/Briefing/fipronil.pdf> . Fecha de consulta: 14/07/15.

**57.** Tingle CCD, Rother JA, Dewhurst CF, Lauer S, King WJ. (2003). Fipronil: Environmental Fate, Ecotoxicology, and human Health Concerns. Reviews of Environmental Contamination and Toxicology, 176: 1-66.

**58.** Uruguay. Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca (MGAP). (1997). DECRETO 160/997. Disponible en: <http://www.mgap.gub.uy/DGSG/PNRB/Marco%20Legal/Decreto%20160-997.pdf> . Fecha de consulta: 29/08/13.

**59.** Uruguay. Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca (MGAP). (2009a). Resolución de la Dirección General de Servicios Agrícolas N° 12/009 de 27 de febrero de 2009. Disponible en: . Fecha de consulta: 14/07/15.

**60.** Uruguay. Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca (MGAP). (2009b). Decreto N° 001/2571/2009 de 30 de julio de 2009. Disponible en: <http://www.mgap.gub.uy/portal/agxppdwn.aspx?7,1,3,O,S,0,767%3BS%3B1%3B96> . Fecha de consulta: 14/07/15.

**61.** Uruguay. Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca (MGAP). (2014). Decreto N° 004/331/2014 de 9 de julio de 2014. Disponible en: <http://www.mgap.gub.uy/portal/afiledownload.aspx?2,1,751,O,S,0,8433%3BS%3B1%3B64> . Fecha de consulta: 14/07/15.

- 62.** Woodward KN. (2005). Veterinary pharmacovigilance: Part 1 The legal basis in the European Union. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 28: 131-147.
- 63.** Woodward KN. (2012). Veterinary Pesticides. En: Marrs TC (Ed.). *Mammalian Toxicology of Insecticides*. Cambridge, Royal Society of Chemistry Publishing, pp: 348-426.
- 64.** World Health Organization. (2010). *The WHO Recommended Classification of pesticides by Hazard and Guidelines to Classification 2009*. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 81 p.
- 65.** Forma de aplicación *spot-on* en varios sitios sobre el lomo de un perro. Disponible en: <http://www.nuestroperro.es/advantix-spot-on-para-perros> . Fecha de consulta: 14/07/15.
- 66.** Forma de aplicación del Fipronil *spot-on* en caninos y felinos. Disponible en: <http://frontline.com.ar/productos/linea-frontline/Pages/aplicacion.aspx> . Fecha de consulta: 14/07/15.
- 67.** Forma de aplicación del Fipronil spray en caninos. Disponible en: <http://frontline.com.ar/productos/linea-frontline/Pages/aplicacion.aspx> . Fecha de consulta: 14/07/15.
- 68.** Forma de aplicación Pour-on en grandes animales. Disponible en: <http://www.eprimec.com/penetracion.html> . Fecha de consulta: 14/07/15.
- 69.** Mapa de calles de Montevideo. Disponible en: <http://www.mapademontevideo.org/wp-content/uploads/2012/08/mapa-de-calles-de-montevideo.jpg> . Fecha de consulta: 14/07/15.

## 11. FINANCIACIÓN

Esta tesis fue financiada gracias al Proyecto de Apoyo a la Investigación Estudiantil (PAIE) de la Comisión Sectorial de Investigación Científica (CSIC) (2013-2014) y por los Fondos de Régimen de Dedicación Total de la Tutora de tesis.

## 12. PUBLICACIONES

El Trabajo de investigación de esta tesis fue presentado en formato poster en las siguientes jornadas técnico-científicas:

***“Relevamiento de la venta de Fipronil 1% para uso extra-rótulo en Montevideo, Uruguay”*** en las XVIII JORNADAS LATINOAMERICANAS Y XXII JORNADAS NACIONALES DE FARMACOTOXICOLOGÍA VETERINARIA (11/09/14 Santa Fé, República Argentina).

***“Uso extra-rótulo de ectoparasiticidas de uso veterinario en Montevideo, Uruguay”*** el 21 de mayo del 2015, en el Instituto Nacional de la Juventud (INJU). Correspondiente al informe final del Proyecto PAIE-CSIC (2013-2014).

Los resultados del Trabajo de Investigación fueron publicados con el nombre de: ***“Uso extra-rótulo de Fipronil en Montevideo, Uruguay”***, en la **Revista Veterinaria Argentina**, Vol. XXXII, Nº 326, Junio 2015. ISSN 1852-317X, Disponible en: <http://www.veterinariargentina.com/revista/2015/06/uso-extra-rotulo-de-fipronil-en-montevideo-uruguay/>