

Revisiones Bibliográficas

USO RACIONAL DE FIPRONIL

Vergara Constanza¹ – Dib Alicia¹

¹Facultad de Veterinaria, Área Farmacología, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

Autor de referencia: aliciadib2014@gmail.com

RESUMEN

El control de ectoparásitos en todas las especies domésticas es un objetivo muy importante para el profesional veterinario. El objetivo de este trabajo, fue hacer una revisión bibliográfica actualizada de diferentes investigaciones sobre el ectoparasiticida Fipronil y su uso racional en las especies domésticas. Se han destacado los aspectos farmacológicos fundamentales, así como las consecuencias de su uso indebido en seres humanos.

SUMMARY

External parasitic diseases in small animals are relevant in clinical practice. The aim of this study was to make an updated literature review of different researches about Fipronil and its rational use in domestic species. Fundamental pharmacological aspects and the consequences of the use of this drug in humans have been highlighted.

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, pulgucidas y mosquicidas) y acaricidas (garrapaticidas y sarnicidas).
- Antiparasitarios internos o endoparasiticidas: combaten los parásitos internamente, atacando a nematodos, cestodos, trematodos 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).

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

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.

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 sobre-estimulación 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).

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 carbamiliación, lo que lleva al bloqueo de la enzima sin modificar su estructura. Dos ejemplares de estos antiparasitarios, son el Carbamil, usado en champús, aerosoles, polvos, como pulgucida y garrapaticida en perros y gatos y el Propoxur, usado en collares anti pulgas y garrapatas (Blagburn y Lindsay, 2003).

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).

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).

Cloronicotinilos

Los representantes más usados en Medicina Veterinaria son el Imidacloprid y el Nytempiran, derivados sintéticos clorados de la nicotina. Ambos, 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 en la muerte del parásito (Taylor, 2001).

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).

Lactonas macrocíclicas

Las Lactonas Macrocíclicas, 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).

Fenilpirazoles

Es un grupo relativamente nuevo de antiparasitarios, 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.

Fipronil

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

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. Esto llevó 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).

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: C₁₂H₄Cl₂F₆N₄OS (Baynes, 2009), como se ilustra en la Figura 1.

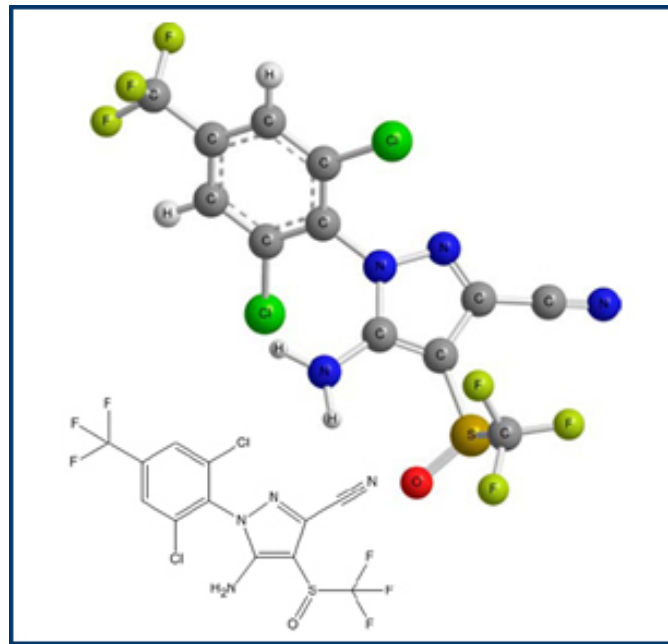


Figura 1. Estructura Molecular del Fipronil. Extraído de: Jackson et al., 2009.

Actúa por contacto y por ingestión en el parásito (Tingle et al., 2000), siendo efectivo tanto en estadio larvario como en los 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 Pow (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, que demuestran 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).

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).

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-Desulfinitil, 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).

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 músculo, 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).

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.

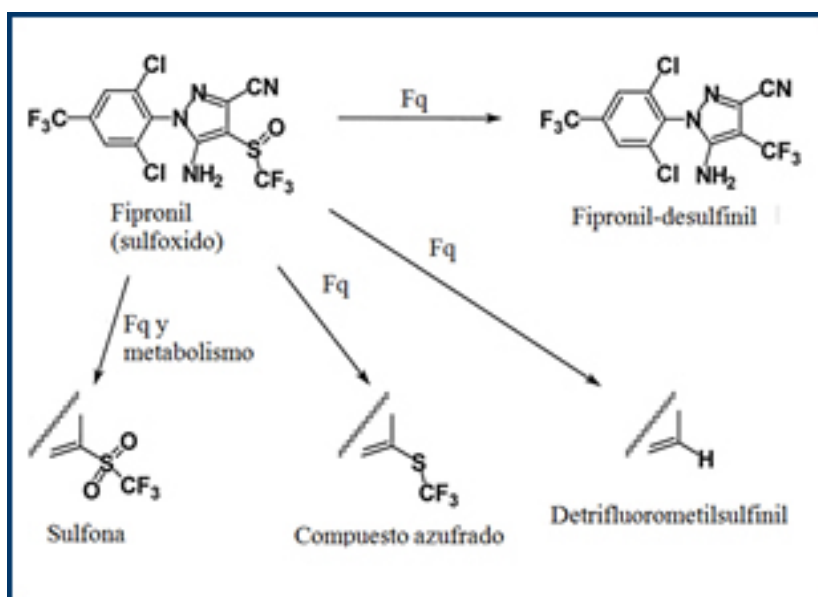


Figura 2. Metabolitos del Fipronil. Se degrada Fotoquímicamente (Fq) en condiciones ambientales, como principal fotoproducto el Fipronil-Desulfinitil; Detrifluorometilsulfinitil, Sulfona y Compuestos azufrados como productos menores.

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.

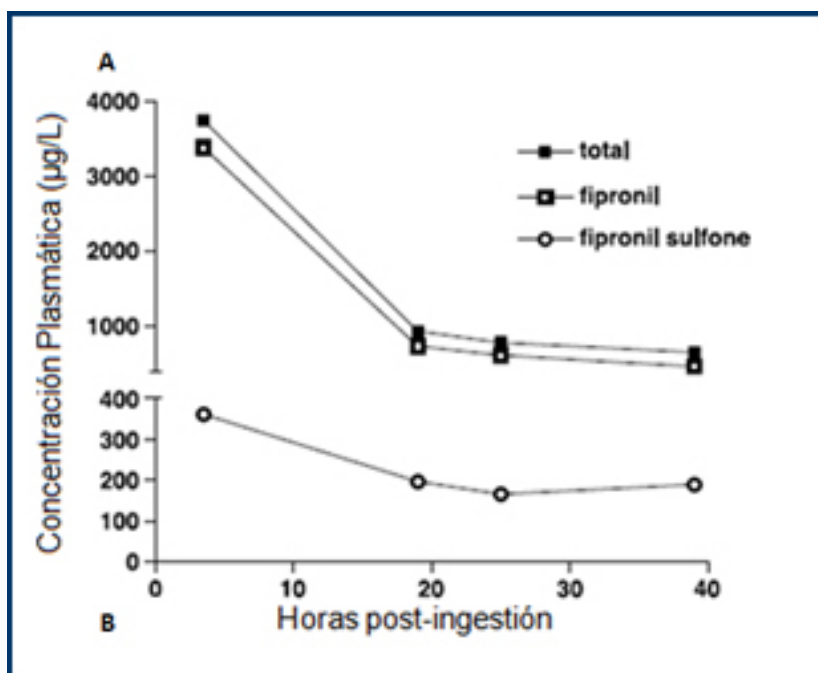


Figura 3. Estudio Farmacocinético en Humanos. Comparativa Farmacocinética Plasmática de: Formulación de Fipronil, Principio Activo y Metabolito Sulfona. Extraído y modificado de: Mohamed et al., 2004.

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-Desulfinil, 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- Desulfinyl 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-Desulfinil 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 a una 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 Fotolisis 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 15cm superiores del suelo y tienen un bajo poder de lixiviación a las aguas subterráneas (Rose et al., 1999; Tingle et al., 2000).

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).

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 potently 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 Gonçalves, 2008; Baynes, 2009; Gupta y Milatovic, 2014).

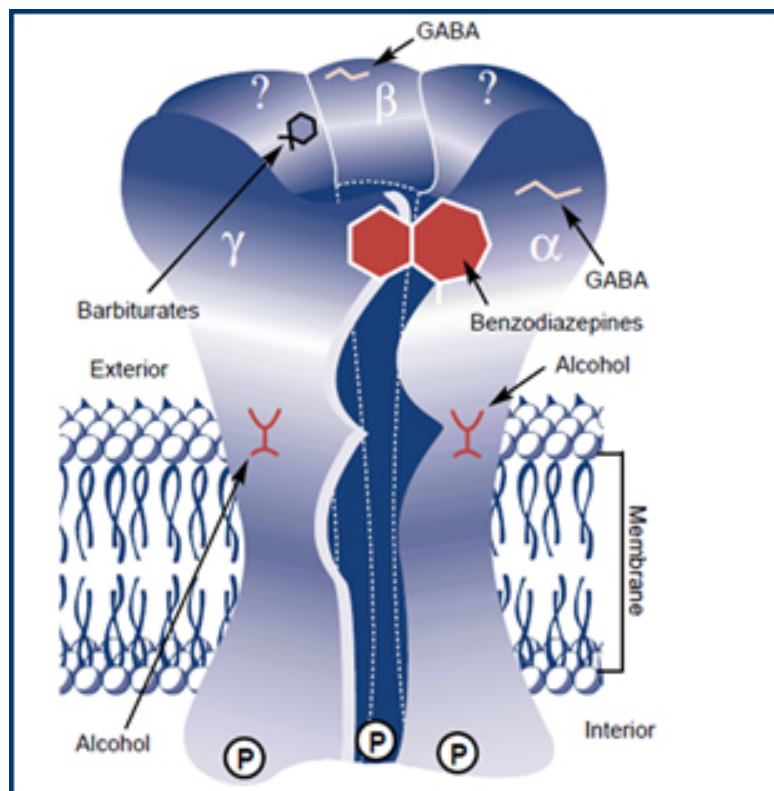


Figura 4. Representación esquemática de como algunas drogas afectan el receptor Ácido Gamma Amino Butírico (GABA) $\alpha\beta\gamma$: Sitios moleculares. P: Grupos fosfatos. Extraído de: Mihic et al., 1994.

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 A y el GABA B . 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 GABAA (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 Desulfenil, 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 inhibitor 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).

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* sp.) 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*, *Cochlyomyia 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).

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 aspersion). 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 (aspersion) 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.

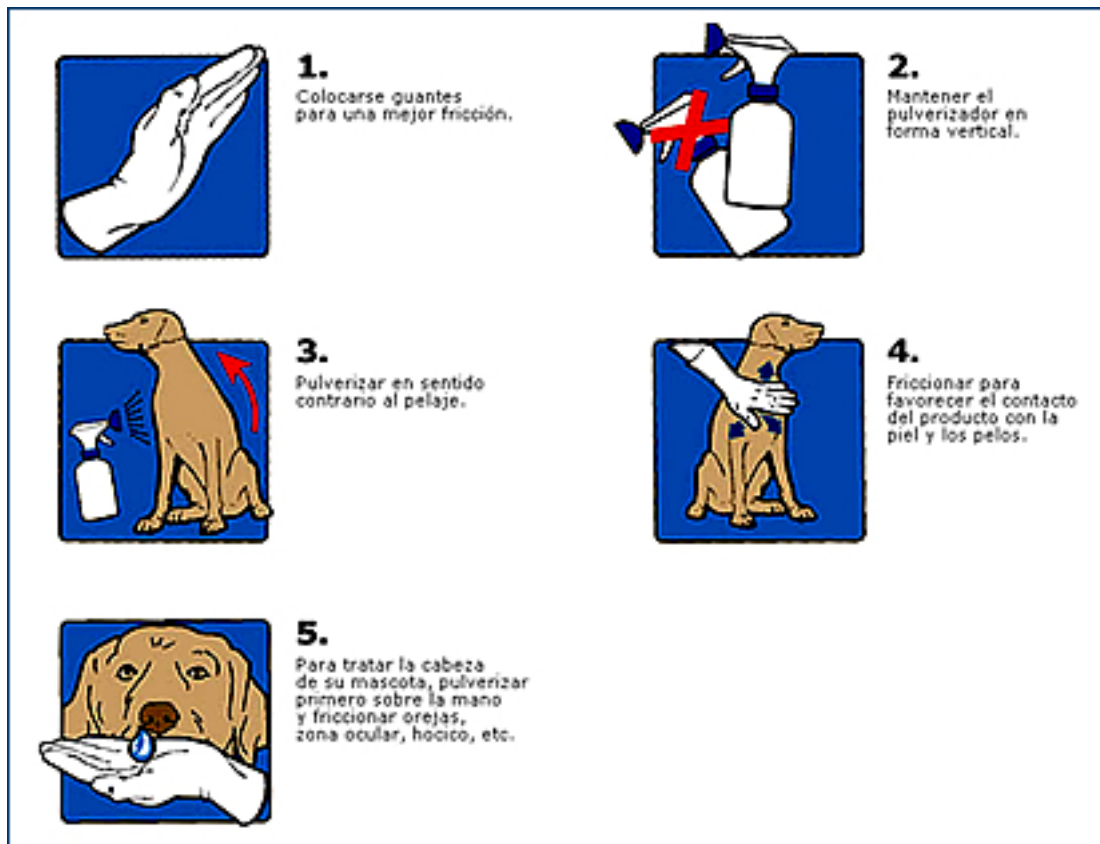


Figura 7. Forma de aplicación de Fipronil en spray para caninos.

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.

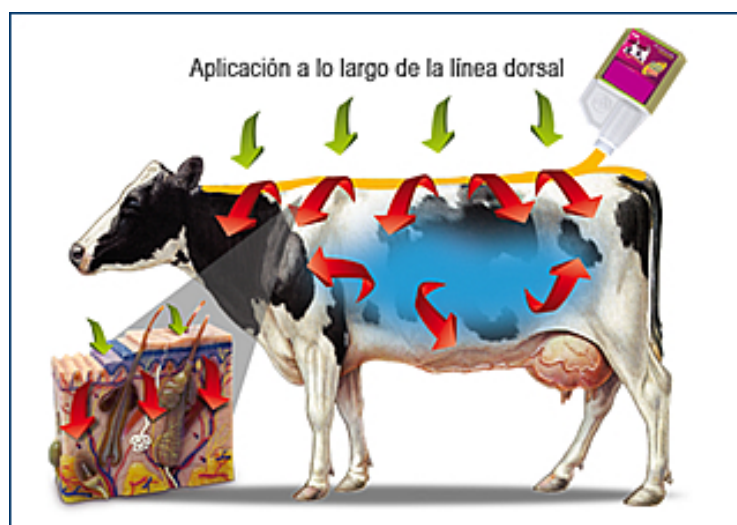


Figura 8. Forma de aplicación pour-on en grandes animales.

Extraído de: <http://www.eprimec.com/penetracion.html>.

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 acetil tributilo, ésteres de ácidos grasos tales como el éster de dimetilo, adipato de diisobutilo, acetona, acetonitrilo, alcohol bencílico, butildiglicol, dimetilacetamida, dimetilformamida, dipropilenglicol n-butil 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; dodecilbencenosulfonato 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 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).

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).

Preacciones 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 (DL50) y la Concentración Letal 50 (CL50). 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 CL50, 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 DL50oral aguda para las ratas es de 97 mg/kg (Pesticides New, 2000; Jackson et al., 2009).

Clase Toxicológica	Frase de advertencia	DL ⁵⁰ 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	

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.

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).

Estudio	Categoría I	Categoría II	Categoría III	Categoría IV
Oral Aguda	Menor o igual a 50 mg/kg	> 50 a 500 mg/kg	> 500-5000mg/kg	> 5000mg/kg
Dermal Aguda	Menor o igual a 200 mg/kg	> 200 a 2000 mg/kg	> 2000 a 5000 mg/kg	> 5000 mg/kg
Inhalatoria Aguda ¹	Menor o igual a 0,05 mg/litro	> 0,05 a 0,5 mg/litro	> 0,5 a 2 mg/litro	> 2 mg/litro
Irritación Ocular Primaria	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
Irritación Dermal Primaria	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)
¹ 4 horas de exposición				
Tabla 3. Clasificación de Pesticidas de acuerdo a la Toxicología Aguda. Extraído y modificado de: Environmental Protection Agency(EPA), 2014.				

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 tóxicas para aves y peces y altamente tóxicas 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).

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 DL50 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).

Se vio que la aplicación dérmica en ratas, resulta menos tóxica, obteniéndose valores de DL50 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 DL50 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 tiroidea. 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).

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 (DL50 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 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).

Toxicidad en humanos

El 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-Desulfinil, 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).

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).

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 terapéu-

tica, 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 cuál de dichos procesos se vea alterado (Oates, 2007).

Ejemplo 1

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).

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).

Ejemplo 3

Las Lactonas Macrocíclicas, 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 (Nota de autores).

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).

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.

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

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

NOMBRE COMERCIAL	LABORATORIO
ADIMAX POUR ON®	Doralben
FIBAND®	Cherry
FINOX POUR ON®	Microsules
Tabla 5. Diferentes productos existentes en el mercado uruguayo, en base a Fipronil en asociación con Abamectina. Extraído de: 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 aspersion (Tabla 6).

NOMBRE COMERCIAL	LABORATORIO
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

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.

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).

NOMBRE COMERCIAL	LABORATORIO	PRINCIPIOS ACTIVOS
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®	Microsules	Fipronil + Imidacloprid + Fenoxicarb
CERTIFECT®	Merial	Fipronil + Methoprene + Amitraz
EFFINOL PLUS®	Calier	Fipronil + Methoprene
EFFIPRO®	Universal Lab	Fipronil
FIPRO®	Labyes	Fipronil
PIPETOON®	Deribal	Fipronil + Flumetrina + Piriproxifen

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

Palabras Clave: Ectoparasitocida, actualización terapéutica

Keywords: Ectoparasitocidal, update in therapeutics.

Referencias

- Anadon A, Gupta RM. (2012). Fipronil. En: Gupta RC (Ed.). Veterinary toxicology: basic and clinical principles. 2° ed. Oxford, Elsevier. pp 604-608.
- Ankich A. (2014). Guía V 2014-2015: Vademécum de especialidades veterinarias: grandes y pequeños animales. Montevideo, SINERGIA Comunicaciones Integrales. 640p.
- 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 .
Fecha de consulta: 14/07/15.
- Baynes RE. (2009). Ectoparasitocidas. En: Riviere JE, Papich MG (Eds.). Veterinary pharmacology and therapeutics. 9° ed. Iowa, Wiley-Blackwell, pp 1181-1202.
- Blagburn BL, Lindsay DS. (2003). Ectoparasitocidas. En: Adams HR (Ed.). Farmacología y terapéutica veterinaria. 2° ed. Zaragoza, Acribia. pp 1091-1115.
- Boggio J. (2005a). Farmacocinética. En: Rubio MR, Boggio JC (Eds.). Farmacología Veterinaria. Córdoba, Universidad Católica de Córdoba. pp 65-82.
- Boggio J. (2005b). Introducción a los Antiparasitarios. En: Rubio MR, Boggio JC (Eds.). Farmacología Veterinaria. Córdoba, Universidad Católica de Córdoba. pp 525-528.
- Bowman DD. (2011). Georgis: Parasitología para veterinarios. 9° ed. Barcelona, Elsevier. 464 p.
- Cardona DM. (2008). Neurotoxicidad de los organofosforados: efecto a corto y a largo plazo del Clorpirifos. Tesis Doctoral. Universidad de Almería, España. 225p.
- Colliot F, Kukorowski K, Hawkins D, Roberts D. (1992). Fipronil: a new soil and foliar broad spectrum insecticide. En: Brighton Crop Protection Conference Pests and Diseases. Proceedings. November 23-26, Brighton, England. pp 29-34.
- Dikshith TSS. (2013). Hazardous chemicals: safety management and global regulations. Boca Ratón Florida, CRC. 680p.
- DILAVE. (2015). Comercios habilitados.
Disponible en: <http://www.mgap.gub.uy/dgsg/DILAVE/ProductosVeterinarios/ComerciosHabilitados.pdf> .
Fecha de Consulta: 27/03/15.
- Environmental Protection Agency (US 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.
- Environmental Protection Agency (US 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.

Etchegaray JP. (2000). United States Patent. Patent Number: 6,010,710 Direct pour-on skin solution for antiparasitic use in cattle and sheep. 9p. Disponible en: <file:///C:/Documents%20and%20Settings/Usuario/Mis%20documentos/Downloads/US6010710.pdf> Fecha de consulta: 09/04/15

FAO. (1997). Fipronil (T)*. Pesticide residues in food. Report. Joint Meeting of the Fao Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group. Lyon (IARC), 22 September-1 October. 258 p. Disponible en: <http://www.fao.org/docrep/W8141E/w8141e0s.htm#4.15> Fipronil (t)*. Fecha de consulta: 06/11/13.

FAO. (2001). Fipronil. pp. 74-97. En : Pesticide residues in food. Report. 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. Geneva, Switzerland, 17-26 September.

Plant Production and Protection Paper, 167, 308 p.
Disponible en: http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/JMPR/Reports_1991-2006/REPORT2001.pdf
Fecha de consulta: 06/11/13.

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.

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.

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.

Forma de aplicación Pour-on en grandes animales.
Disponible en: <http://www.eprimec.com/penetracion.html>.
Fecha de consulta: 14/07/15.

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. pp 147-156.

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. Cad. Saúde Pública 20(5):1240-1248.

Gómez W, Gonçalves J. (2008). Toxicidad aguda y riesgo ambiental del Fipronil para guppy (*Poecilia Reticulata*). Biologist (Lima) 6(2):85-93.

Guevara M, García S, Gargiulo P. (2013). Indicación informal de productos veterinarios para tratar pediculosis humana. III 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. Universidad Nacional de Cuyo. 26- 28 setiembre. Cuyo, Argentina.

Disponible en: <http://www.fcm.uncu.edu.ar/jornadas2012/index.php/articulos/view/17>

Fecha de consulta: 09/04/15.

Gupta RC, Milatovic D. (2014). Insecticides. En: Gupta RC (Ed.). Biomarkers in toxicology. San Diego, Academic. pp 389-408.

Gunasekara AS, Truong T, Goh KS, Spurlock F, Tjeerdema RS. (2007). Environmental fate and toxicology of Fipronil. *J Pestic Sci* 32(3):189-199.

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. pp 609-619.

Hainzl D, Casida JE. (1996). Fipronil insecticide: novel photochemical desulfinylation with retention of neurotoxicity. *Proc Natl Acad Sci USA* 93(23): 12764–12767. Disponible en: <http://www.pnas.org/content/93/23/12764.figures-only>. Fecha de consulta: 13/11/2013.

Hainzl D, Cole LM, Casida JE. (1998). Mechanisms for selective toxicity of fipronil insecticide and its sulfone metabolite and desulfinyl photoproduct. *Chem Res Toxicol* 11(12): 1529-1535.

Huet AM, Julia B, Etchegaray JP, Weil A, Jeannin P. (2002). United States Patent: US 6426333 B1. 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.

Ingraham J, Ingraham C. (1998). *Introducción a la microbiología*. Barcelona, Reverté. V2, 803p.

Jackson D, Cornell CB, Luukinen B, Buhl K, Stone D. (2009). Jackson, D.; Cornell, C. B.; Luukinen, B.; Buhl, K.; Stone, D. 2009. Fipronil Technical Fact Sheet, National Pesticide Information Center, Oregon State University Extension Services. Disponible en: <http://npic.orst.edu/factsheets/fiptech.pdf> .

Fecha de Consulta: 26/01/15.

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. *Agroveter Market: Creativity in Veterinary*. Disponible en:

<http://www.agrovetermarket.com/pdf/antiparasitario/fipronex/Fipronex%20trabajo%20en%20cachorros%20menos%20de%208%20semana.pdf>

Fecha de consulta: 13/11/2013.

Lanusse CE, Lifschitz A, Imperiale FA. (2009). Macrocyclic lactones: endectocide compounds. En: Riviere JE, Papich MG (Eds.). *Veterinary pharmacology and therapeutics*. 9° ed. Iowa, Wiley-Blackwell. pp: 1119-1144.

Levot, G. (2007). Insecticidal control of small hive beetle: developing a ready-to-use product. Barton ACT, Australia: Rural Industries Research and Development Corporation. 27 p.

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

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

Machemer LH, Pickel M. (1994). Carbamates insecticides. *Toxicology* 91(1):29-36.

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

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. pp: 288-301.

Menéndez F. (2009). *Higiene industrial. Manual para la formación del especialista*. 10°ed. Valladolid, Lex Nova. 634p.
Mihic SJ, McQuilkin SJ, Eger EI 2nd, Ionescu P, Harris RA. (1994) Potentiation of gamma-aminobutyric acid type A receptor-mediated chloride currents by novel halogenated compounds correlates with their abilities to induce general anesthesia. *Mol Pharmacol*. 46(5):851-857.

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 GABAA-gated chloride channel blocker. *J Toxicol Clin Toxicol* 42(7): 955-963.

Narahashi T, Zhao X, Ikeda T, Nagata K, Yeh JZ. (2007). Differential actions of insecticides on target sites: basis for selective toxicity. *Hum Exp Toxicol* 26(4): 361-366.

Oates JA. (2007). La ciencia de la farmacoterapia. En: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL (Eds.). *Goodman y Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 11° ed. México DF, McGraw-Hill Interamericana. pp: 117-136.

O'Donnell P. (2010). Génesis y transmisión del impulso nervioso. En: Dvorkin MA, Cardinali DP, Iermoli R (Eds.). *Best y Taylor: Bases fisiológicas de la práctica médica*. 14° ed. Buenos Aires, Médica Panamericana, pp: 851-872.

Offermanns S, Rosenthal W. (2008). *Encyclopedia of molecular pharmacology*. 2° ed. Berlin, Springer. 1505p.

Page SW. (2008). Antiparasitic drugs. En: Maddison JE, Page SW, Church DB (Eds.). *Small animal clinical pharmacology*. 2° ed. Philadelphia, Elsevier. pp: 198-260.

Pesticide Action Network UK (PAN UK) (2000) *Pesticides News*. Organic farming expert joins UK pesticides committee. Disponible en: <http://www.pan-uk.org/pestnews/Issue/pn48/pn48p10.htm> Fecha de consulta: 12/11/2015. *Pesticides News*. (2000).

Picco E. (2005). Ectoparasitoidas. En: Rubio MR, Boggio JC (Eds.). *Farmacología veterinaria*. Córdoba, Universidad Católica de Córdoba. pp: 65-82.

Quiroz H. (1999). *Parasitología y enfermedades parasitarias de animales domésticos*. México DF, Limusa. 876 p.
Rose RL, Hodgson E, Roe RM. (1999). Pesticides. En: Marquardt H, Schäfer SG, McClellan RO, Welsch F (Eds.). *Toxicology*. San Diego California, Academic. pp: 663-698.

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. *Environ Sci Pollut Res Int* 22(1): 5-34.

Siroka Z, Svobodova Z. (2013). The toxicity and adverse effects of selected drugs in animals—overview. *Pol J Vet Sci* 16(1): 181-191.

Soll MD, Boeckh A. (2006). United States Patent: US6998131 B2. 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. <http://www.google.tl/patents/US6998131>

Sumano HS, Ocampo L. (2006). Farmacología veterinaria. 3° ed. México DF, McGraw-Hill. 1082p.
Taran L, Ortega C, Laborde A. (2013). Intoxicaciones por plaguicidas agrícolas y veterinarios en el Uruguay. Montevideo. Departamento de Toxicología. Facultad de Medicina. UdelaR. Uruguay. 31 p.

Taylor MA. (2001). Review: recent developments in ectoparasiticides. Vet J 161(3): 253-268.
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.

Tingle CCD, Rother JA, Dewhurst CF, Lauer S, King WJ. (2003). Fipronil: environmental fate, ecotoxicology, and human health concerns. Rev Environ Contam Toxicol 176: 1-66.

Uruguay. Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca (MGAP). (1997). Decreto 160/997. Aprobación del Marco Regulatorio sobre productos veterinarios en el Mercosur.
Disponible en: <http://www.mgap.gub.uy/DGSG/PNRB/Marco%20Legal/Decreto%20160-997.pdf> Fecha de consulta: 29/08/13.

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: file:///C:/Documents%20and%20Settings/Usuario/Mis%20documentos/Downloads/USO_AGRICOLA_FIPRONIL__300709.pdf Fecha de consulta: 14/07/15.

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.

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.

Woodward KN. (2005). Veterinary pharmacovigilance: Part 1 The legal basis in the European Union. J Vet Pharmacol Ther. 28(2): 131-147.

Woodward KN. (2012). Veterinary pesticides. En: Marrs TC (Ed.). Mammalian toxicology of insecticides. Cambridge, Royal Society of Chemistry. pp: 348-426.

World Health Organization. (2010). The WHO recommended classification of pesticides by hazard and guidelines to classification 2009. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 81p.
Disponible en: http://www.who.int/ipcs/publications/pesticides_hazard_2009.pdf Fecha de consulta: 14/07/15.

Fecha de recibido: Agosto 2015

Aceptado para publicación: Noviembre 2015