



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

EFFECTOS DE TERATOGENICIDAD DE LA MEZCLA  
CLORFENVINFOS - TIFATOL EN CONEJOS DE RAZA  
NUEVA ZELANDA.

T E S I S

Que para obtener el Título de  
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

p r e s e n t a

TERESITA DEL ROCIO CARDOSO VILLEGAS



Asesores: M.V.Z. LUIS OCAMPO CAMBEROS  
M.V.Z. HECTOR SUMANO LOPEZ

México, D. F.

1986



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

EFFECTOS DE TERATÓGENICIDAD DE LA MEZCLA  
CLORFENVINFOS-TIFATOL EN CONEJOS DE RA-  
ZA NUEVA ZELANDA.

Tesis presentada ante la  
División de Estudios Profesionales de la  
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia  
de la  
Universidad Nacional Autónoma de México  
Para la obtención del título de  
Médico Veterinario Zootecnista  
por

Teresita del Rocío Cardoso Villegas

Asesores: M.V.Z. Luis Ocampo Camberos .

M.V.Z. Héctor Sumano López.

México, D.F.

1986

## DEDICATORIA

- A DIOS NUESTRO SEÑOR: Porque me ha dado a quienes mas amo: Mi Familia.
- A mis Papas SANTIAGO y MA. TERESA, hermanos SANTIAGO y MAYTE, FRANCISCO JAVIER, JOSE LEONARDO y SILVIA y con mucho cariño para mis sobrinos: GABY y GERARDO.

" Como cambiaron los colores  
al perderse la luz,  
la luz del sol  
que iluminó este día.

Cambió el tono,  
el matiz  
y las formas de lo bello.  
Se vuelven informes  
las formas.  
Siguen bellas, si,  
pero informes.

El horizonte se pierde,  
el azul se vuelve negro,  
el amarillo,

el vérdé,  
el rojo,  
todo es negro.

La luz del día,  
ha muerto.

El amor no,  
el esta vivo,

Vivamos,  
Amemos el momento,  
Vivamos el amor,  
nosotros estamos vivos,  
nosotros,  
no estamos muertos.

- A Enrique Sánchez Hernández M. Sp. S. por sus consejos y apoyo, mil Gracias.
- A Tí Marco, con muchísimo cariño.
- A mis Tíos: Carlota y Jorge, Blanca y Fernando, Rodrigo y Marcela, por su ejemplo y cariño, Gracias.
- A Angelica, Ana y Maru, quienes han sido mas que amigas, hermanas.
- A Lourdes, Tere, Laura, David y Armando con quienes he pasado momentos increíbles.

Al amor, a la vida, a la naturaleza...  
a la naturaleza de la vida y del amor.

## A G R A D E C I M I E N T O

A M.V.Z. Gilberto Lobo Martínez,  
por su calidad humana, y en quien  
he encontrado mas que un maestro,  
a un buen amigo.

A M.V.Z. Rosaura Franco Gutierrez,  
por su amistad y apoyo. Gracias.

A los M.V.Z Ana Ma. Auró de Ocampo y  
Luis Ocampo Camberos por su valiosa-  
colaboración en la realización de es  
ta tesis.

## EL CONOCIMIENTO

Es la mejor adquisición que puedes hacer en tu vida, -  
pues a diferencia de las cosas materiales:

- Puedes usarlo cuanto quieras, y cuanto mas lo uses, -  
mas lo acrecientas.
- No se gasta, no se termina y si tienes una mente -  
abierta nunca pasará de moda.
- Es una propiedad inviolable, nunca te lo podrán qui-  
tar, ni robar y mucho menos impedir que lo poseas.
- No te envanece el poseerlo, al contrario, te vuelve-  
mas sencillo de espíritu.
- Si lo compartes con otros, se convierte en un venero  
inagotable.
- Para adquirirlo no necesitas de la suerte o de actos  
deshonestos.
- No te esclaviza como los bienes materiales, al con-  
trario te hace mas libre.
- No le dice a los demás lo que tienes; pero si lo que  
vales; porque lo importante en la vida no es tener -  
mas, sino ser mas.

El conocimiento es la mejor arma de la vida, tanto de  
defensa como de ataque.

Es la escalera mas segura hacia la grandeza, pues te -  
permite tomar conciencia de tus defectos.

A través de él conocerás la belleza de la vida y su sen-  
tido. Te asombrarás de los misterios del universo y de -  
la mente humana.

Pero sobre todo, te enseñará a ser humilde, sano y jus-  
to, y te acercará poco a poco a tu Creador.

CONTENIDO

Página

RESUMEN.....	1
INTRODUCCION.....	2
MATERIAL Y METODO.....	18
RESULTADOS.....	20
DISCUSION.....	22
LITERATURA CITADA... ..	23

## RESUMEN

CARDOSO VILLEGAS TERESITA DEL ROCIO. Efectos de teratogenicidad de la mezcla Clorfenvinfos-TifatoI en conejos de raza Nueva Zelanda (bajo la dirección de Luis Campo Camberos y Héctor Sumano López).

Se evaluaron los efectos teratogénicos de la mezcla de 2 Organofosforados (O-F) (Clorfenvinfos-TifatoI) en conejas gestantes, divididas en 3 lotes de 10 conejas c/u.; así mismo, se evaluaron tanto efectos de embriogénesis, gametogénesis, fertilidad y de comportamiento materno.

Los resultados obtenidos indicaron que la mezcla de Clorfenvinfos-TifatoI, no causaron efectos teratogénicos; las hembras presentaron un comportamiento reproductivo normal.

En los cortes histológicos practicados tanto en hembras gestantes y no gestantes, así como en las crías que murieron en el transcurso del experimento revelaron una notable degeneración grasa hepática difusa generalizada, aunado a una degeneración turbia del epitelio tubular de los riñones, presentándose también en algunos túbulos necrosis del epitelio; la imagen de los úteros tanto gestantes como no gestantes revelaron únicamente que la submucosa se encontraba infiltrada por polimorfonucleares eosinófilos.

## INTRODUCCION

El descubrimiento de los compuestos organofosforados (O-F) como parasiticidas, constituye un verdadero adelanto de la farmacología veterinaria y agrícola al hacer posible una eficiente lucha contra los vectores de las enfermedades de los animales y el control de plagas de los vegetales (4,5). A estos compuestos O-F se les llamó así, porque son derivados de los ácidos orto, piro y tiofosfórico (15). Es de mencionarse que este grupo ha sustituido casi por completo a los compuestos organoclorados ya que se ha logrado modificar su estructura básica, hasta convertir a los compuestos originales, en compuestos menos tóxicos que se pueden utilizar como insecticidas de una efectividad equivalente a la de los organoclorados (15). En 1944 Schrader, mencionado por Sumano (15), buscando un O-F menos tóxico logró la síntesis del Parathión.

La prevención de las parasitosis se realiza aplicando fármacos antiparasitarios potentes; por largo tiempo el descubrimiento de los antihelmínticos fue empírico, la observación de los parásitos fue nula, posteriormente se usaron plantas medicinales, después se inició el consumo de antihelmínticos apropiados y dió principio la era de la investigación para el descubrimiento de las propiedades de los antihelmínticos que fue en los primeros años del siglo XX. Los productos que inicialmente se investigaron fueron el Sulfato de Cobre y la mezcla de Arsénico y Cobre (10).

El propósito de los O-F fue y es el de obtener parasiticidas muy activos y poco tóxicos para los animales; sin embargo, ninguno de los compuestos hasta ahora, está completamente desprovisto de toxicidad, tanto para los animales en que se aplican, como para las personas que los manejan; no obstante, es un hecho comprobado que los compuestos O-F usados en el tratamiento de los animales domésticos figuran entre los menos tóxi

cos para el hombre y los demás mamíferos, gracias a los fenómenos de hidrólisis que sufren rápidamente en el organismo animal y a su eliminación en pocas horas por orina, heces, leche, etc. (15).

Como característica común destaca su facilidad de absorción por piel, mucosas y tracto digestivo, ya que son muy liposolubles, lo que a pesar de ser una ventaja es también un factor limitante para su uso, ya que ante todo son compuestos que pueden calificarse de venenos y por tal razón se deben utilizar con cuidado (15,\*). La mayor parte actúa directamente sobre la acetilcolinesterasa y algunos requieren de previa bioactivación como el parathión, que se biotransforma en paraxón para poder actuar (8,15). Una vez en el sistema, los O-F, se distribuyen en todo el organismo sin acumularse en ningún tejido en particular. La persistencia de diversos compuestos O-F en tejidos animales ha dado lugar a una serie de estudios que reportan efectos de teratogenicidad, de disminución de la fertilidad y de aumento de muerte embrionaria, de ahí que se recomienda un cuidado especial si se van a utilizar en hembras gestantes (15).

Generalmente, es difícil encontrar residuos en leche, sangre u orina, aunque algunos reportes mencionan el hallazgo de residuos de parathión que penetran a través de la placenta para inhibir hasta en un 85% de la acetil colinesterasa del feto (15).

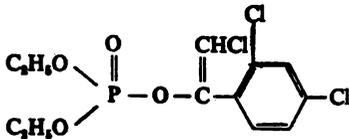
Debido a su lenta degradación y a que sus metabolitos llegan a integrarse a otras vías metabólicas en el organismo, es difícil precisar sus vidas medias y velocidades de excreción; empero, se dice como regla general que la acetilcolinesterasa se regenerará por completo en aproximadamente 2 meses, aunque en realidad este dato solo es relativo, pues los niveles de inhibición son muy variables (\*).

(\*) Sumano L. Comunicación personal 1985.

Así mismo, se han observado signos de toxicidad local, desarrollada por contacto con el O-F. Sobre todo a nivel respiratorio, por inhalación de estos compuestos; otros efectos locales son sobre el ojo, donde hay miosis y en piel se observan fasciculaciones y temblores. Otro efecto local y crónico es el de las neuropatías que se manifiestan por degeneración mielínica y del axón (15).

Dentro de los compuestos O-F hay 5 de gran uso hoy en día: Diclorvos, Triclorfón, Haloxón, Naftalofos, y Coumafos, pero la resistencia que se ha ido adquiriendo de estos a través de los años a obligado a la utilización de nuevos compuestos, o bien, a la mezcla de éstos para disminuir la resistencia, y las consecuencias teratológicas, a la vez que den una respuesta farmacológica óptima (7,10). Dentro de estos nuevos compuestos cabe mencionar a los siguientes:

- a) Clorfenvinfos (fosfato de O,O-dietil-O-[1-2', 4,-diclorofenil-2-clorovinil]).



.El clorfenvinfos es un O-F típico que actúa inhibiendo la colinesterasa; a este producto se le considera entre moderado y altamente tóxico para los mamíferos según la especie animal, cuando se aplica por vía oral o cutánea, pero altamente tóxico por inhalación. Los estudios de toxicidad crónica en la dieta con ratas y perros han confirmado la posibilidad de emplear este producto con seguridad.

Su uso está indicado para controlar las siguientes especies de garrapatas: Amblyoma spp, Boophilus spp, Rhipicephalus spp, entre otras. También está indicado para ganado ovino, siendo a su vez bien tolerado en caballo y perro.

En estudios realizados en ganado bovino y ovino, solo se observaron trazas en residuos en el tejido graso (maximo 0.1 ppm tres días después del tratamiento). Tampoco se encontraron residuos en la carne o en otros tejidos no grasos, solamente se detectaron pequeñas cantidades después del tratamiento en la leche poco antes de ordeñar (por ejemplo, 0.05 ppm al cabo de 4 horas ). Estas trazas de residuos disminuyen rapidamente en los siguientes ordeños.

b) Tifatol (dimetilfenil amino-metil-tiazol). Es un garrapaticida y piojicida derivado del grupo iminotiazol; que permite lograr una acción eficaz en las distintas fases evolutivas del parásito presente en el momento del baño, interrumpiendo así su ciclo biológico. Al igual que el anterior, está indicado para uso en el ganado bovino y ovino (\*).

Por otro lado, desde la tragedia de la talidomida, en 1961, el interés dado a la teoría teratológica y al estudio de la toxicidad fetal de los medicamentos ha aumentado considerablemente (3); a tal grado que la búsqueda de la toxicidad fetal, constituye uno de los factores escen-

(\*) Laboratorios Ciba-Geigy Mexicana S.A. de C.V.

ciales de prueba toxicológica previa a la demanda de autorización de colocar en el mercado una especialidad farmacológica (2).

Los roedores (conejo, rata, etc) son los animales mas utilizados para pruebas de laboratorio, debido a su utilización fácil y económica, su estructura placentaria, fecundidad elevada, la brevedad de la gestación, la disponibilidad a diversos agentes teratógenos, siendo todos estos elementos favorables para su uso en el laboratorio; dentro de ello el conejo en particular es muy interesante, en razón a su gran sensibilidad a diversas sustancias teratogénicas (9).

Es sabido, que la placenta no es mas que una serie de membranas permeables selectivas; hay sin embargo propiedades de las drogas, las cuales pueden afectar su grado de difusión a través de las membranas, algunas de estas propiedades importantes son: (9)

1. **Peso molecular:** Drogas con un peso molecular de menos de 600 difunden fácilmente a través de la placenta y drogas por encima de 1000 tienen una difusión muy pobre. La mayoría de las drogas tienen un peso molecular menor de 600 (9).
2. **Solubilidad lipídica:** Drogas que son altamente liposolubles, atraviezan mas fácilmente la placenta que drogas hidrosolubles (9).
3. **Ionización:** Drogas en la forma no ionizada ( no disociada )- atraviezan la membrana placentaria mas facilmente que drogas en forma ionizada (9).
4. **Disponibilidad de la droga:** factores tales como el flujo sanguíneo al órgano ( en este caso el útero ), la cantidad de la droga unida a las proteínas, el % de metabolismo y/o excreción de la droga, afectan la cantidad de la droga disponible para su difusión (9).

Aún, si una droga atraviesa la placenta, hay varios factores - mas que determinan el nivel de droga disponible en la sangre fetal para producir un efecto, por ejemplo: el rápido metabolismo, y/o excreción de la droga por la madre, puede causar la difusión de la droga de parte del feto a la circulación de la madre, antes de que los niveles en sangre fetal lleguen a una cantidad efectiva; además, el agua total del cuerpo - contenida en un feto, es mayor que la de un adulto, por lo tanto, hay - una mayor distribución relativa de drogas solubles en el agua (9).

Así mismo, se han observado efectos teratogénicos en el desarrollo del embrión que pueden ser producidos por factores intrínsecos, como son: genéticos, hormonales, metabólicos, nutricionales de la madre, - o bien factores extrínsecos, dentro de los cuales se consideran: fármacos agentes químicos, radiaciones, agentes antimicrobianos, (en particular - virus); el ejemplo óptimo es la talidomida, medicamento antiemético y - somnífero, que en 1962 ocasionó en Alemania Occidental un aumento brusco de la frecuencia de amelia y meromelia, anomalías hereditarias muy poco-frecuentes; ello motivó que se investigaran las historias prenatales, y se descubrió que muchas mujeres habían recibido talidomida al comienzo - de la gestación. Esto ha conducido a una reducción considerable en la - prescripción de medicamentos (11,12).

Dentro de los agentes químicos que producen efectos tóxicos en el embrión o el feto durante la fase crítica de gestación y que traen como consecuencia malformaciones congénitas que afectan la integridad estructural y funcional del organismo se tienen los siguientes: anticonvulsivos, (fenobarbital, primidona, difenilhidantoína), insecticidas (carbaryl, lindano, diclorvos), antibióticos (tetraciclinas, penicilinas, clo-ranfenicol) etc (10).

Existen varias consideraciones en el concepto teratogénico que

afecta la producción actual de anomalías en el feto: en primer lugar, entre éstos está la susceptibilidad del neonato a los agentes teratogénicos o embriotóxicos que varían y dependen de la edad gestacional en el momento de la exposición. Existen a grosso modo, tres períodos críticos de desarrollo entre la concepción y el parto:

1. Período de prediferenciación anterior a la formación de la capa germinal.
2. Período de diferenciación temprana y organogénesis (etapa embrionaria).
3. Período de organogénesis avanzada (etapa fetal).

Durante el período de pregastrulación, el huevo es relativamente refractario a la teratogénesis. En esta etapa se esperaría que todas las células indiferenciadas, reaccionarían a un agente teratogénico en una forma semejante. Si la exposición afecta a una porción suficientemente grande de la población celular, se manifestaría una embriotoxicidad más que una teratogenicidad, ya sea como embrioletalidad o retardo del crecimiento (11).

Antes de la implantación las altas concentraciones de agentes teratogénicos o embriotóxicos también pueden inhibir la placentación, resultando la reabsorción del cigoto y el cese de la preñez (11).

La etapa embrionaria es el período de mayor vulnerabilidad prenatal a los agentes teratogénicos. Esta etapa embrionaria principia con la implantación y diferenciación de la capa germinal y continúa a través de la organogénesis y el principio de la histogénesis. La organogénesis se presenta en varios tiempos durante la gestación, dependiendo de las especies animales (en el conejo, el período aproximado de organogénesis es entre los 6 y 20 días). En el principio de este período, mientras mayor es la agresión teratogénica, es más probable que el efecto se mani -

fieste como reabsorción y mortalidad embrionaria, mas que por sobreteratogénesis, especialmente si no se presenta poco después de la implantación y la placentación. Los embriones que sobreviven a la agresión teratogénica, se deforman fácilmente y tienen la mayor frecuencia de defectos estructurales; la susceptibilidad a ambas, teratogenicidad y muerte embrionaria declina a medida que la organogénesis avanza, sin embargo, - ambos tipos de respuestas pueden presentarse todavía si la agresión es grave. Se sabe que los períodos críticos de aumento de sensibilidad a influencias dañinas ocurren también durante etapas relativamente tardías del sistema de desarrollo de órganos y repetidas exposiciones sobre el período total de organogénesis, que puede resultar en malformaciones múltiples. (11).

Durante la etapa fetal del desarrollo, aumenta la resistencia a los agentes teratogénos y embriotóxicos. La actividad funcional y la maduración, progresan continuamente a través del período fetal. Conforme el embrión se diferencia hacia feto, es poco probable que los defectos del desarrollo manifestados por efectos estructurales macroscópicos ocurran, excepto en aquellas estructuras que experimentan crecimiento y maduración, como el paladar, el cerebelo, y algunas otras cardiovasculares y urogenitales. Los efectos del mal desarrollo en las estructuras solo puede detectarse a nivel del microscopio y puede no reconocerse en el joven superviviente hasta bien avanzado el período juvenil cuando surgen las anomalías funcionales (11).

Para los efectos teratogénicos y embriotóxicos prevalece una relación dosis-respuesta en la misma forma que la existente para otros efectos tóxicos; algunas malformaciones que se observan bajo ciertas condiciones (dosis bajas, limitada duración del tratamiento, etc) se pueden convertir en letales a futuro, la mortalidad embrionaria precoz, seguida

de reabsorción pueden enmascarar el efecto teratógeno (3).

Se cree que los agentes teratógenicos actúan por medio de un mecanismo específico en el desarrollo de células induciéndoles una evolución anormal, aunque no todos los mecanismos que actúan para producir anomalías se entiende claramente, sin embargo, la mutación, los cambios metabólicos, las inhibiciones enzimáticas y otras alteraciones bioquímicas, son algunas de las reacciones celulares que se cree inician eventos que culminan en el desarrollo de anomalías (tabla # 1) (14).

Normalmente, y una vez terminado el proceso de la fecundación, el óvulo adquiere la capacidad de dividirse o fragmentarse en células cada vez mas numerosas; este proceso recibe el nombre de segmentación, que comienza en el oviducto y no termina por lo general, hasta que el huevo llega al útero. Como respuesta de estas divisiones, el huevo exhibe los blastómeros que terminan formando un acúmulo celular llamado mórula. En el interior de ella se origina una cavidad, por admisión de líquido proveniente del útero, llamado blastocelo y de este modo se transforma la mórula en una esfera hueca llamada: vesícula blastodérmica o blástula, esta vesícula presenta una pared sencilla (de un estrato), el trofoblasto, que dará lugar al corion y que ha de envolver al embrión, con un nódulo de células que destaca hacia el interior, el embrioblasto o nódulo embrionario a partir del cual se desarrollará el embrión (12,13).

La segmentación se caracteriza por una multiplicación rápida de las células, no obstante quedan agrupadas de una manera mas o menos desordenada; los procesos de gastrulación son formativos y ordenados, en virtud de los cuales se establece una organización de grupos celulares definidos. Por lo general, la disposición que adoptan las células es de orden superficial y las comunidades celulares resultantes se denominan hojas germinativas. La formación de éstas representa una transición ha-

cia el desarrollo del embrión tridimensional a partir de la blástula desorganizada. Se distribuyen las zonas germinales que han de formar órganos y conduce al establecimiento de las reglas fundamentales en el plan de construcción del embrión, como son las relativas a la simetría y a la fijación del eje corporal (13).

En primer lugar, se forma la hoja germinativa externa, ectoblasto o ectodermo, y la interna endoblasto o endodermo; entre estas dos se extiende la hoja germinativa media, mesoblasto o mesodermo (10,11).

Como ha podido comprobarse en algunas experiencias, las tres hojas germinativas están ya presentes potencialmente en la blástula. En la gastrulación no hacen más que adoptar su situación definitiva, prevista en el plan de construcción del organismo. En las hojas germinativas de estructura aparentemente homogénea, existe una repartición territorial que condiciona el desarrollo de determinados órganos o de partes orgánicas (13).

A continuación se expone brevemente los tejidos y órganos que suministran las tres hojas germinativas:

- a) El ectodermo proporciona la epidermis, así como los derivados epidérmicos y las glándulas cutáneas, incluida la mamaria, el epitelio de las fosas nasales, del ano, del vestíbulo vaginal, de la cavidad bucal en parte y de la uretra en el macho, el esmalte dentario, el sistema nervioso y parte de los órganos de los sentidos, la médula adrenal, las células pigmentarias y el epitelio del corion y el amnios ( tabla # 2 ).
- b) Del endodermo, se forma el epitelio del tubo digestivo, el de sus glándulas parietales y anexas (hígado, páncreas), el epitelio de la laringe, de la tráquea, bronquios, y pulmón - así como de la tiroides, del timo, de las glándulas parati -

- roideas, trompas de eustaquio, cavidad timpánica, y de la -  
bolsa gular, la mayor parte del epitelio de la vejiga uri -  
naria, así como del saco vitelino y alantoides (tabla # 3).
- c) El mesodermo proporciona los tejidos conjuntivos, y de sostén  
derivados del mesenquima, el aparato circulatorio, la musculau  
tura (excepto la del iris), el aparato urinario y genital, la  
corteza adrenal, el mesotelio de las membranas serosas ( ta -  
bla # 4). (13).

## HIPOTESIS

Partiendo de la convicción de que ciertos agentes químicos en - especial algunos O-F producen efectos tóxicos en el embrión o el feto, - durante la fase crítica de gestación y que traen como consecuencia mal - formaciones congénitas, que afectan la integridad funcional y estructural del organismo, se comprobará también que la mezcla clorfenvinfos-tifato1 es capaz de producir los efectos antes mencionados.

## OBJETIVOS

Los objetivos de esta tesis son los siguientes:

1. Observar en que etapa de la gestación, la mezcla de clorfenvinfos-tifato1 produce efectos teratógenicos.
2. Estimar la influencia de la mezcla en estudio, sobre la embriogénesis y gametogénesis.

Tabla # 1: Causas de malformaciones o defectos en el desarrollo de el embrión, producidas por factores intrínsecos o extrínsecos.\*

CAUSAS	MECANISMOS	MANIFESTACIONES
<p>Acción de un agente por parte del medio ambiente, al embrión o a las células germinales:</p>	<p>Reacción dentro del embrión o a las células germinales, como una o mas de las siguientes:</p>	<p>Patogénesis iniciada por uno o mas de los siguientes:</p>
<p>Ejemplo: - Radiaciones.            - Agentes químicos.            - Deficiencias en la dieta.            - Infecciones.            - Hipoxia.            - Temperatura.            - Imbalance endocrino.            - Trauma físico.            - Debilitamiento de la placenta.</p>	<p>- Mutación.            - Interferencia mitótica.            - Alteración de la integridad del ácido nucléico o carencia de la función de precursores, substrato, etc.            - No hay división cromosomal.            - Alteración en la fuente de energía.            - Cambios característicos de la membrana.            - Imbalance electrolítico.            - Inhibición enzimática.</p>	<p>- Muerte celular.            - Cambio en el rol mitótico.            - Programas de diferenciación alterados.            - Movimiento morfo-genético limitado.            -- que conduce a un tejido anormal, así como en el desarrollo de los órganos. lo cual termina --            en la naturaleza o incidencia del defecto final.</p>

\*Tomado de: Mitruka, B.J.: Animals for Medical Research, Models for the Study of Human Disease.(14).

Tabla # 2 : DERIVACIONES DEL ECTODERMO

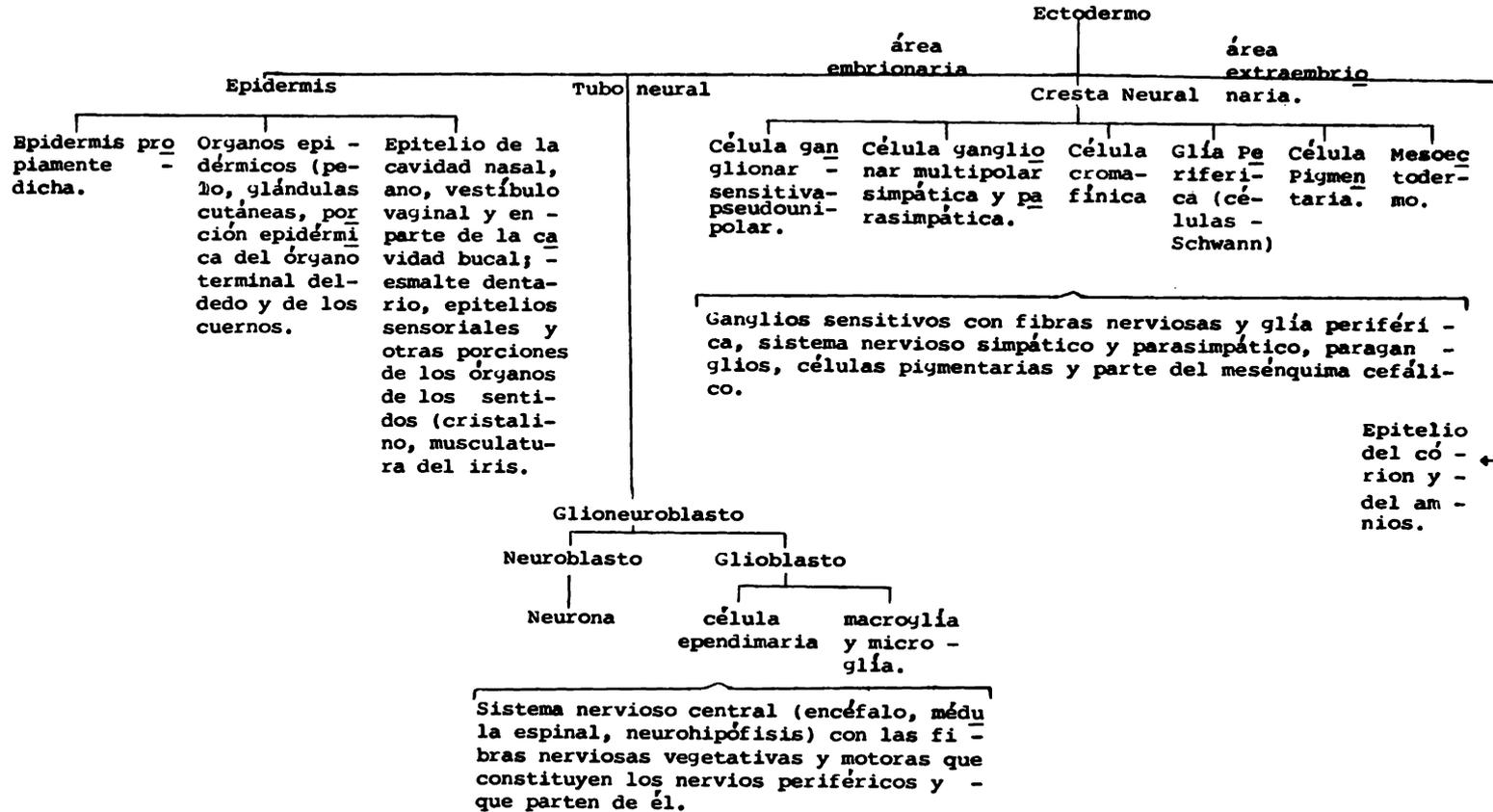
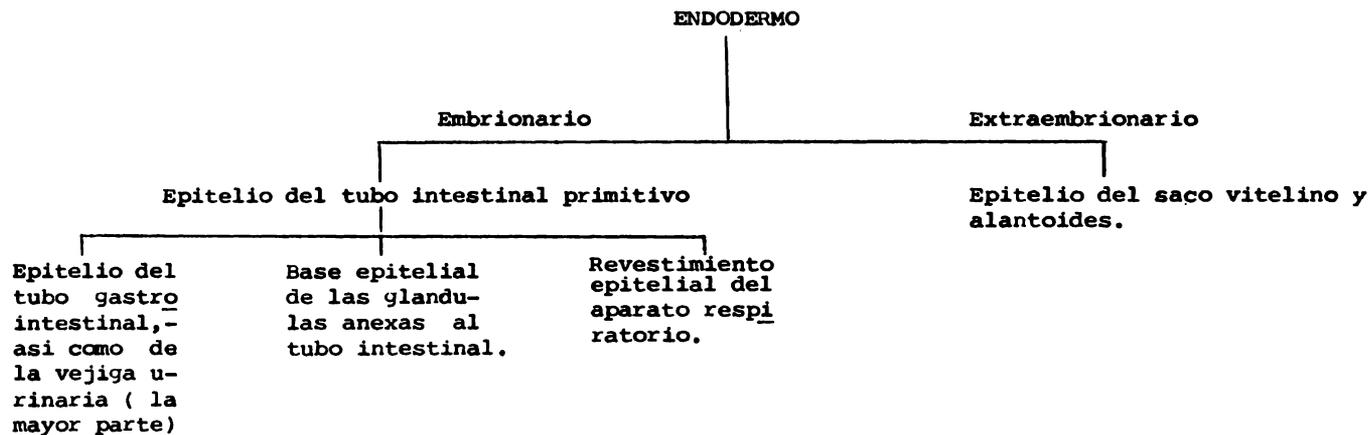


Tabla # 3:

DERIVACIONES DEL ENDODERMO.

---

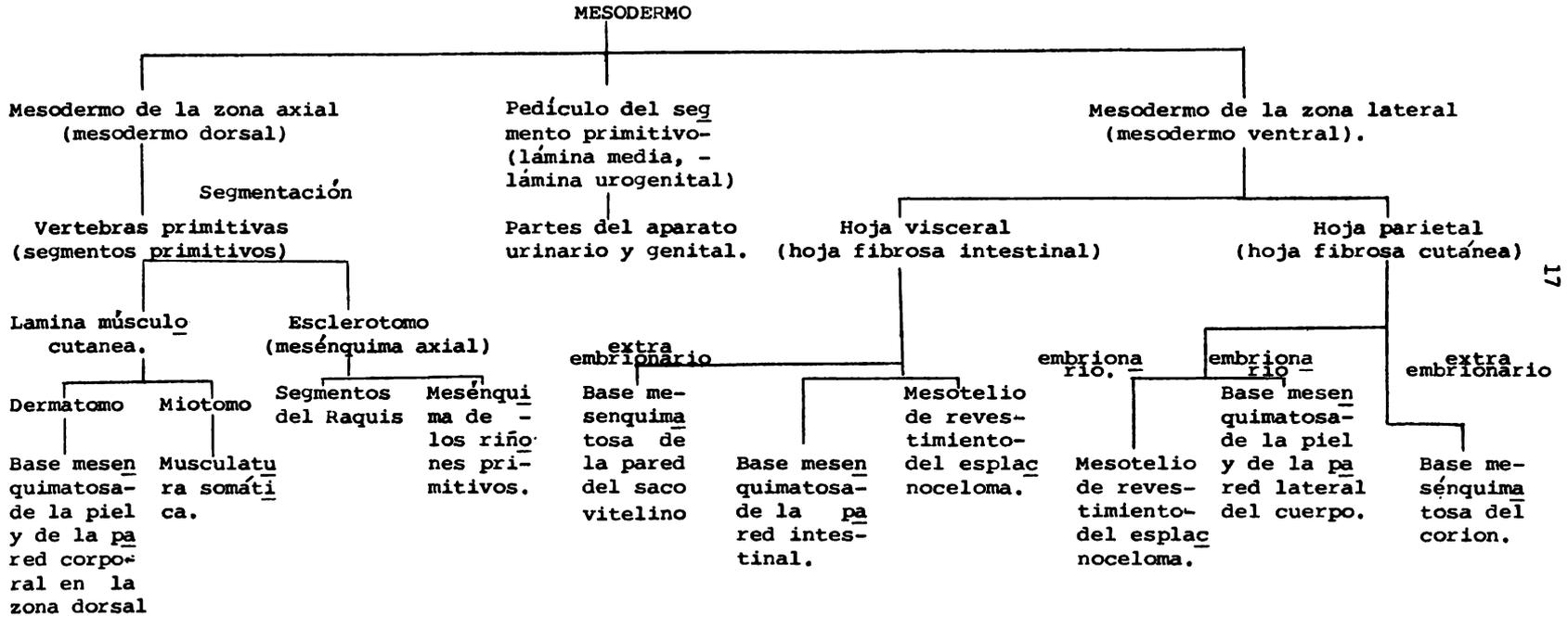


---

Tomado de: Michel, G.: Compendio de Anatomía Veterinaria, Volumen IV, Embriología.(13).

Tabla # 4:

DERIVACIONES DEL MESODERMO.



Tomado de: Michel, G.: Compendio de Anatomía Veterinaria, Volumen IV, Embriología (13).

## MATERIAL Y METODO

En el presente estudio se evaluó la posible teratogenicidad - que pudiera ejercer la combinación clorfenvinfos-tifatol de la siguiente manera:

Se utilizaron 30 conejas de raza Nueva Zelanda de 3,5 kg de - peso promedio c/u , divididas en 3 grupos de 10 animales c/u a los que - se les denominó como grupos A, B, y C. Todos los animales se alojaron - en jaulas adecuadas, recibiendo una dieta a base de alimento comercial - y agua ad-libitum.

El grupo A, sirvió como testigo y recibió solución salina dia - riamente por vía oral (3 ml) durante todo el experimento. Todas las hem - bras de este grupo se cubrieron al inicio del experimento por monta natu - ral.

El grupo B, recibió diariamente por vía oral 0.1 ml/kg de la - mezcla clorfenvinfos-tifatol y al igual que el grupo anterior se cubrie - ron un día antes de la primera dosificación; la cual duró un mes.

El grupo C, recibió la misma dosificación oral y diaria de la - mezcla clorfenvinfos-tifatol y las hembras se cubrieron al término de la primera semana de iniciada la dosificación.

En todos los grupos se evaluaron las siguientes variables:

- Número de gazapos ( vivos/ muertos )
- Peso de la camada al nacimiento.
- Evaluación morfológica de los neonatos.
- Comportamiento materno.
- Número de gazapos destetados.
- Peso de la camada al destete.

La inclusión del grupo B permitió estimar la influencia de la - mezcla sobre la embriogénesis y el grupo C permitió evaluar indirectamen

te el efecto de la mezcla sobre la gametogénesis-fertilidad.

Se esperó a que las hembras de cada grupo terminara su gestación y con los productos obtenidos -o bien la ausencia de los mismos- se pudo determinar el momento de la gestación en el que el fármaco - produjo efectos y grados de teratogenicidad y fertilidad, ya que las distintas fases del desarrollo prenatal del conejo están bien descritas ; así mismo, se pudo evaluar el número y morfología de sus productos. A su vez, se realizaron exámenes histopatológicos en muestras - de útero y riñón en conejas gestantes y no gestantes que murieron en el transcurso del experimento y en los órganos parenquimatosos de embriones y fetos.

## RESULTADOS

Los parámetros reproductivos en los que se basaron los resultados fueron los siguientes (6):

- Número de gazapos nacidos total: 8-10.
- Peso al nacimiento: 75g / gazapo.
- Comportamiento materno: Se tomaron en cuenta la formación de nido y aceptación de los gazapos por parte de la madre.
- Número de gazapos al destete: Se consideró una mortalidad menor al 10%.
- Peso al destete: 300 g/gazapo, considerando el destete a las tres semanas de edad.

El grupo control (A) tuvo un comportamiento reproductivo dentro de los parámetros antes mencionados; el estudio histopatológico no reveló alteración alguna, tanto en las hembras como de las crías.

En los grupos experimentales (B,C) se encontró lo siguiente:

1. Número de gazapos al nacimiento:
  - Grupo B: 6,6 gazapos/hembra/parto.
  - Grupo C: 6,2 gazapos/hembra/parto.
2. Peso al nacimiento:
  - Grupo B: 370g/camada; individualmente: 56g/gazapo.
  - Grupo C: 495g/camada; individualmente: 60g/gazapo.
3. Comportamiento materno:
  - En ambos grupos se consideró normal.
4. Número de gazapos destetados:
  - Grupo B: Se presentó un 24 % de mortalidad.
  - Grupo C: Se presentó un 26 % de mortalidad.

5. Peso de la camada al destete:

Grupo B: 521g/gazapo.

Grupo C: 424g/gazapo.

6. Evaluación morfológica de los neonatos.

No se encontraron efectos teratogénicos debido al medicamento; pero los exámenes histopatológicos revelaron una notable degeneración grasa hepática (esteatosis hepática) difusa generalizada.

Es importante señalar, el hecho de que esta degeneración también se encontró en las conejas adultas, siendo esta centrilobulillar, aunado a una degeneración turbia del epitelio tubular de los riñones, presentándose también en algunos túbulos, necrosis del epitelio.

La imagen de los úteros gestantes fué la siguiente:

La serosa sin cambios patológicos aparentes (SCPA); la muscular superficial y la muscular profunda, ambas presentaban infiltración grasa; la submucosa se encontraba notablemente infiltrada por polimorfonucleares eosinófilos, la mucosa en algunos casos se encontraba SCPA y en otros aparecieron células multinucleadas gigantes en el epitelio glandular, así como en el epitelio endometrial; En general el útero se encontraba congestionado.

La imagen general de los úteros no gestantes fué la siguiente:

La serosa, muscular superficial, muscular profunda, SCPA, la submucosa con muy ligera infiltración por polimorfonucleares eosinófilos, y la mucosa al igual que las capas anteriores, SCPA.

## DISCUSION

La administración de la mezcla clorfenvinfos-tifato, no causó efectos teratógenicos en el desarrollo de los productos, así como en lo referente a embriogénesis, gametogénesis ni fertilidad de las hembras; por otro lado, las alteraciones que se observaron en algunos parámetros reproductivos, se atribuyó a que las hembras adultas, tienden a mostrar una disminución en dichos parámetros conforme avanzan en edad.

Por otro lado, es bien sabido que, la degeneración grasa que aquí se observó se presenta con mayor frecuencia en el hígado, afectándose casi de manera uniforme, así como en riñón, siendo el daño casi exclusivamente en los túbulos proximales o bien, en las ramas ascendentes del asa de Henle (16).

Los resultados concernientes a la presentación de degeneración grasa tanto en las hembras como en las crías no coinciden con las observaciones de Greenburg (8), quien trabajó con embriones de pollo de 4-5 días de edad, inoculándoles 3.99 y 6.42 mg. de malathión, encontrando las siguientes alteraciones: deformación de los embriones, así como escaso plumaje de los mismos, aunado a un retardo total del crecimiento, micromelia y anomalías en el pico; así como Acciarri (1) quien utilizó pollos de 15 días de edad, alimentándolos con Malatox (50% malathión y 20% de parathión) observando: emaciación, distensión del estómago, necrosis de la mucosa gástrica y edema con hemorragias en varios órganos. La degeneración grasa se atribuye entre otras causas a: toxemias de origen químico, como resultado de la privación de la oxidación celular; se cree que la célula está tan lesionada (y degenerada) que no puede oxidar las grasas que absorbe de la sangre y líquidos que la rodean (16).

## LITERATURA CITADA

1. Acciarri, A., Restuccia, A., and Gramenzi, F.: Toxicity tests of some pesticides (organic phospho-esters, chlorinated insecticides, carbamates ) in chickens. Vet. Ital. 20: 609-621 (I.f.g.) and 622-630 (1969).
2. Bertrand, M.: Note sur les contrôles de Toxicité foetale. Bull. Soc. Sci. Vet. et Med. Comp., 77(3): 205-207 (1975).
3. Bertrand, M., Lapras, M.: L'experimentation Animale dans la Revision - du Fisque Teratogène des Medicaments. Rev. Med. Vet. 127 (6): 855 - 887. (1976).
4. Booth, H.N., Mc. Donald, E.L.: Veterinary Pharmacology and Therapeutics Fifth Edition The Iowa State University Press/Ames. U.S.A. (1982)
5. Brander, G.C. and Pugh, D.M.: Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics. 4 th. Ed. Balliere Tindall London (1982).
6. Climent, B.J.: Teoría y Práctica de la Explotación del Conejo. Primera Edición Compania Editorial Continental S.A. Mexico (1977).
7. Domínguez, J.P.: Efecto de Diferentes Concentraciones de Coumaphos y - Clorfenvinphos sobre ganado Naturalmente Infectado con Garrapatas - Boophilus microplus. Tesis Profesional Fac. Med. Vet. y Zoot. U.N.A.M. México (1984).
8. Greenbury, J. and Laham, Q.N.: Malathion Induced Dermatitsms in the Developing chick. Can. J. Zool. 47: 539-542 (1972).
9. Harris, H.W.: Hazards of Administering Drugs to Pregnant Animals. A Review. Ann. Vet. Jour. 18 (11) 309-312 (1977).
10. Hernández, O.J.: Estudio del Febantel N-2-2,3-bis (metoxicarbonil)-guanidino-5-(feniltiol)-2-metoxiacetamida Contra las Parasitosis Gastrointestinales en los Mamíferos Silvestres. Tesis Profesional Fac. Med. - Vet y Zoot. U.N.A.M. (1985).

11. Kirk, W.R., Oehne, F.W. and Scott., F.W.: Terapéutica Veterinaria. Práctica Clínica en Pequeñas Especies. Primera Edición. Compañía Editorial Continental S.A. de C.V. México (1984)
12. Langman, J.: Embriología Médica 3. edición. Nueva Editorial Interamericana S.A. de C.V. México (1976)
13. Michel, C., Schwarze, E.: Compendio de Anatomía Veterinaria Volumen IV Embriología . Primera Edición Editorial Acribia España (1970)
14. Mitruka, B.J., Rawnsley, H.M. and Vadehra, D.H.: Animals for Medical Research, Models for the Study of Human Disease. Ed. John Wiley and Sons, Inc. U.S.A ( 1976).
15. Ramírez, N.R. and Pijoán, A.C.: Diagnóstico de las Enfermedades del Cerdo. Ed. Ramiro Ramírez Necoechea y Carlos Pijoán Aguade. México (1982).
16. Smith, H.A. y Jones, C.T.: Patología Veterinaria. Unión Tipográfica - Editorial Hispano-Americana S.A. de C.V. México (1980).