

24.39



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

“CONTRIBUCION AL ESTUDIO DEL EFECTO DEL
FENTHION POR APLICACION TOPICA (CUTANEA)
SOBRE LA ACETILCOLINESTERASA SANGUINEA
EN CABRAS”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

P R E S E N T A :

AUTOR: CARLOS BERTONI BARCENAS

ASESOR: M.V.Z. VICTOR O. FUENTES H.

COASESOR: M.V.Z. EMILIO SUBERBIE AGUIRRE

MEXICO, D. F.

1984





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.

INDICE

	hoja #
RESUMEN.....	3
INTRODUCCION.....	4
OBJETIVO.....	6
HIPOTESIS.....	6
MATERIAL Y METODO.....	7
RESULTADOS.....	8
Cuadro 1.....	8
Cuadro 2.....	9
Gráfica 1.....	10
Cuadro 3.....	11
Gráfica 2.....	12
DISCUSION.....	13
CONCLUSIONES.....	15
LITERATURA CITADA.....	16

RESUMEN

Para el estudio del comportamiento de los niveles de colinesterasa sanguínea en las cabras, tras la aplicación tópica del compuesto organofosforado disuelto en disulfuro de metilo Fenthión, se realizó el presente trabajo.

A 40 cabras Nubias en producción láctea, se les determinaron los valores normales de colinesterasa sanguínea, encontrando un rango de 0.021 a 0.045 U/ml, un promedio (\bar{x}) de 0.031 U/ml, una varianza (s^2) de 0.0000328, una desviación estandar (σ) de \pm 0.0057 y con un error estimativo de 0.0009012. De éstas se escogieron 4 al azar y se les aplicó el Fenthion disuelto en disulfuro de metilo, a dosis de 10 mg/Kg sobre la piel de la región dorso-lumbar, observando que los niveles de colinesterasa sanguínea descendieron hasta un 64.8% a los 3 días post-aplicación y a los 6 días post-aplicación hasta 64.5%. La recuperación hacia los valores de los registros basales, entre los 18 y los 24 días post-aplicación, superó el valor del rango inferior en los 4 casos.

Posteriormente a 2 machos adultos y a 2 hembras en desarrollo de la raza Saanen, se les aplicó el medicamento a la misma dosis sobre la región dorso-lumbar y las disminuciones fueron para el día 3 post-aplicación de 59.5% y para el día 6 post-aplicación de 54.1%.

Las 8 cabras medicadas con el Fenthión, en ningún momento presentaron signo alguno de toxicidad.

INTRODUCCION

Es conocido el uso del Fenthión, compuesto organofosforado, como insecticida usado para combate y control de ectoparásitos como moscas (1,2,5,23,25,27,28,29), piojos (20,21,27), pulgas (7), garrapatas (6) y de endoparásitos como la Dirofilaria immitis (8,10).

Los organofosforados son compuestos que deben su toxicidad a que inactivan a la colinesterasa en forma "irreversible"* por lo que son denominados como anticolinesterásicos ó parasimpaticomiméticos de acción indirecta. Las colinesterasas son de 2 tipos, la acetilcolinesterasa (ACE; también llamada colinesterasa específica ó verdadera) que hidroliza los ésteres acetílicos más rápidamente que los butíricos, y la butirilcolinesterasa (BuCE; llamada colinesterasa no específica ó pseudocolinesterasa) que hidroliza los ésteres butíricos y otros de la colina más rápidamente que el éster acetílico, siendo la butirilcolinesterasa (BuCE) la más sensible a la inactivación de los organofosforados. La colinesterasa sanguínea es del tipo no específico ó pseudocolinesterasa (BuCE), por lo que su baja concentración es un método útil para diagnosticar tales intoxicaciones (11,13,14).

La utilización de algunos medicamentos antiparasitarios con el objeto de reducir el nivel de infestación a niveles aceptables para la producción animal eficiente, obliga a realizar pruebas para determinar las dosis que no causan efectos tóxicos, lo que evita las pérdidas económicas producidas por parásitos (11,26).

El disulfuro de metilo se ha utilizado como solvente para medicamentos tales como el Fenthión (Tiguvon Spot-on, Bayer^R) y el Levamisol (Citarin L Spot-on, Bayer^R), formando parasiticidas de aplicación tópica sobre la piel y con acción sistémica.

*Las oximas como el PAM (piridin aldoxima metilyoduro), actúan como reactivadores de la colinesterasa en las primeras horas de intoxicación (17).

Las especies en las que el Fenthión ha sido usado y en las que se han observado sus efectos antiparasitarios y tóxicos son: bovinos (1,3,6,18,19,23,24,25,28), ovinos (5), re--nos (27,29), cerdos (21), caninos (7,8,10), felinos (7) y al--gunas especies de aves (15,16,31). En estos animales se ob--serva un efecto parasimpático que puede llegar a ser tóxico si la dosis aplicada no se mide con exactitud.

En la cabra no se han llevado a cabo estudios sobre el efecto del Fenthión sobre los niveles de colinesterasa san--guínea. En consecuencia sería de interés observar primero el efecto de éste medicamento a dosis terapéutica, sobre éstas enzimas orgánicas.

OBJETIVO

Estudiar el efecto de la aplicación tópica del Fenthión disuelto en disulfuro de metilo, a dosis terapéutica, sobre los niveles de colinesterasa sanguínea en el ganado caprino.

HIPOTESIS

Siendo la colinesterasa sanguínea sensible a la inactivación de los compuestos organofosforados, es posible que el Fenthión disuelto en disulfuro de metilo aplicado tópicamente y a dosis terapéutica, deprima la actividad de dicha enzima.

MATERIAL Y METODO

En éste trabajo se utilizaron cabras del Centro Nacional para el Estudio, Investigación y la Extensión de la Zootecnia (Rancho Cuatro Milpas) de la U.N.A.M. y las determinaciones enzimáticas se hicieron en el Departamento de Asesoría Técnica - de los Laboratorios Merck-México.

A 40 cabras en producción láctea de la raza Nubia, se les determinaron los valores normales de colinesterasa sanguínea, de éstas se escogieron 4 al azar (cabras 1,2,3 y 4), más 2 machos adultos (cabras A y B) y 2 hembras en desarrollo (cabras C y D) de la raza Saanen, a las que se les aplicó el Fenthión disuelto en disulfuro de metilo a dosis de 10 mg/Kg sobre la piel de la región dorso-lumbar.

Las muestras de sangre (5 ml por muestra) de las 4 cabras Nubias medicadas, fueron obtenidas de la siguiente manera: al momento de la aplicación del medicamento (registro basal); hora y media después y cada 3 días, hasta completar 30 días -- después de aplicado el Fenthión. Al terminar éstos muestreos, se trabajó con las cabras de la raza Saanen, tomando las muestras a los mismos tiempos, hasta 6 días después de la aplicación.

La concentración de colinesterasa sanguínea de cada muestra fué determinada con la prueba cinética Merck-1-Test^R para colinesterasa (12,22,30), usando suero, en la que se utiliza - el yoduro de S-butiriltiocolina como sustrato y el 5,5'-ditio-bis-2-nitrobenzoato como indicador. La tiocolina liberada por la acción de la colinesterasa del suero, reduce el indicador a 5-mercapto-2-nitrobenzoato de color amarillo. De la velocidad de desarrollo de color, que es medida fotométricamente (405 nm) se obtiene la actividad enzimática. Los aparatos que se utilizaron fueron el espectrofotómetro Carl Zeiss modelo PM2 DL, baño María y cronómetro. Como la actividad resultó ser baja, se utilizaron 0.1 ml de suero, en lugar de 0.01 ml como lo indica la técnica, por lo que el resultado se dividió entre 10 para - obtener el resultado final.

RESULTADOS

Los valores normales de la enzima para las 40 cabras Nubias en producción láctea, se encuentran en el cuadro 1. Los valores son bajos en comparación con los de otras especies (9). De éstas cabras se escogieron 4 al azar, mismas a las que se les aplicó el Fenthión.

Cuadro 1

Valores normales de colinesterasa sanguínea para las cabras de la raza Nubia en producción láctea							
Número	Valor	Número	Valor	Número	Valor	Número	Valor
1	0.021	11	0.027	21	0.030	31	0.034
2	0.021	12	0.028	22	0.031	32	0.035
3	0.022	13	0.028	23	0.031	33	0.037
4	0.022	14	0.029	24	0.032	34	0.038
5	0.025	15	0.029	25	0.033	35	0.039
6	0.025	16	0.029	26	0.033	36	0.039
7	0.026	17	0.029	27	0.033	37	0.040
8	0.026	18	0.029	28	0.033	38	0.042
9	0.026	19	0.029	29	0.033	39	0.045
10	0.027	20	0.030	30	0.033	40	0.045

Rango 0.021 - 0.045

Promedio \bar{X} = 0.031

Varianza S^2 = 0.0000328

Desviación estandar = \pm 0.0057

Error estimativo = 0.0009012

Valores en U/ml ó KU/l.

En el cuadro 2 se observa que desde hora y media después de aplicado el Fenthión hay disminución enzimática y que ésta es más marcada a los 3 días post-aplicación en las cabras 1, 2 y 4, y a los 6 días post-aplicación en la cabra 3. A los 18 días post-aplicación la cabra 1 alcanzó el valor del rango inferior del hato, y las cabras 2 y 3 superan éste mismo valor. La cabra 4 supera el valor del rango inferior hasta el día 24 post-aplicación. El porcentaje promedio de disminución fué más alto el día 3 post-aplicación, observándose además un porcentaje repetido a los 24 y 27 días post-aplicación, lo que se debe a que de las cabras 1 y 2 se obtuvo una actividad más baja el día 27 con respecto a la del día 24.

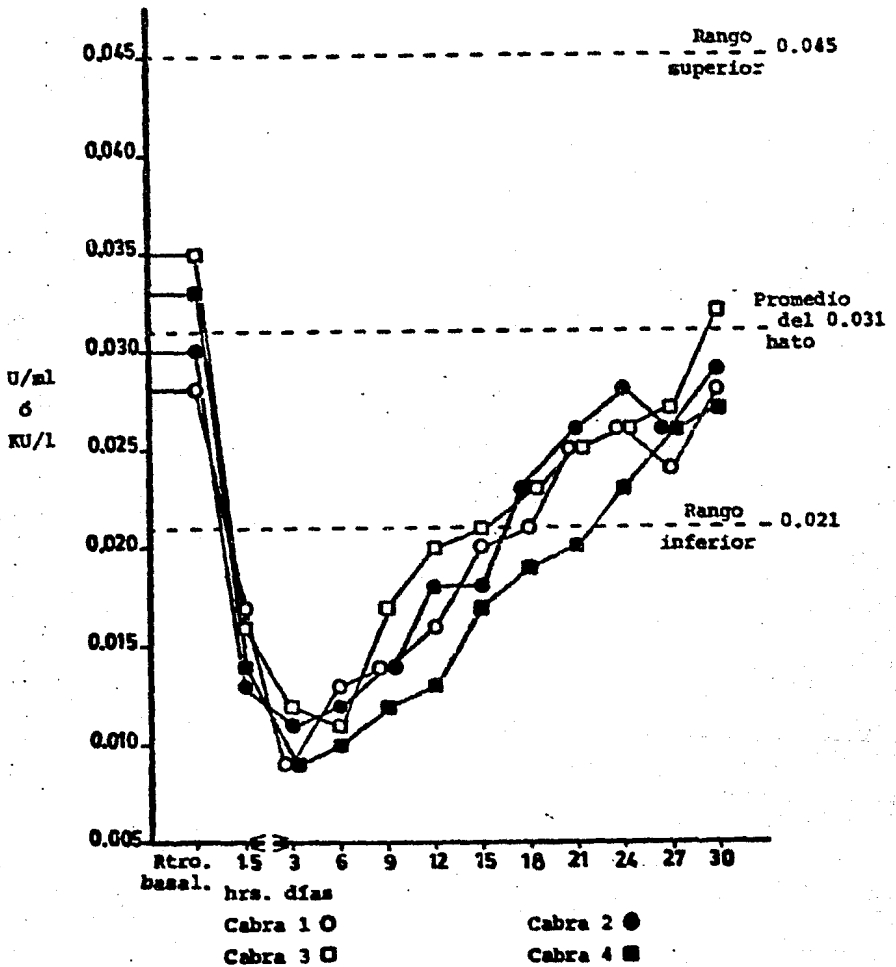
Cuadro 2

Efecto del Fenthión disuelto en disulfuro de metilo sobre los niveles de colinesterasa sanguínea de cabras Nubias en producción láctea						
CABRAS	1	2	3	4	Valor promedio	% promedio de disminución
Registro basal	0.028	0.030	0.035	0.033	0.031*	
	Aplicación del Fenthión					
1.5 hrs	0.017	0.013	0.016	0.014	0.015	51.6%
3 días	0.009	0.011	0.012	0.009	0.010	67.8%
6 días	0.013	0.012	0.011	0.010	0.011	64.5%
9 días	0.014	0.014	0.017	0.012	0.014	54.8%
12 días	0.016	0.018	0.020	0.013	0.017	45.2%
15 días	0.020	0.018	0.021	0.017	0.019	38.7%
18 días	0.021	0.023	0.023	0.019	0.021	32.3%
21 días	0.025	0.026	0.025	0.020	0.024	22.6%
24 días	0.026	0.028	0.026	0.023	0.026	16.1%
27 días	0.024	0.026	0.027	0.026	0.026	16.1%
30 días	0.028	0.029	0.032	0.027	0.029	6.5%

Valores en U/ml ó KU/l.

*El 0.031(0.0311) es el valor promedio del hato y el valor promedio de los registros basales es 0.0315.

El comportamiento de la enzima tras la aplicación del Fenthión, es parecido en las 4 cabras Nubias, como se observa en la gráfica 1, en donde se muestra una depresión en la actividad enzimática y una posterior recuperación hacia los niveles del registro basal de cada cabra, aunque ésta recuperación fué más lenta con la cabra 4, observandose además que el día 27 se presentó una ligera depresión en las cabras 1 y 2.



Gráfica 1: Efecto del Fenthión disuelto en disulfuro de metilo, a dosis de 10 mg/Kg, sobre los niveles de colinesterasa sanguínea en 4 cabras Nubias en producción láctea.

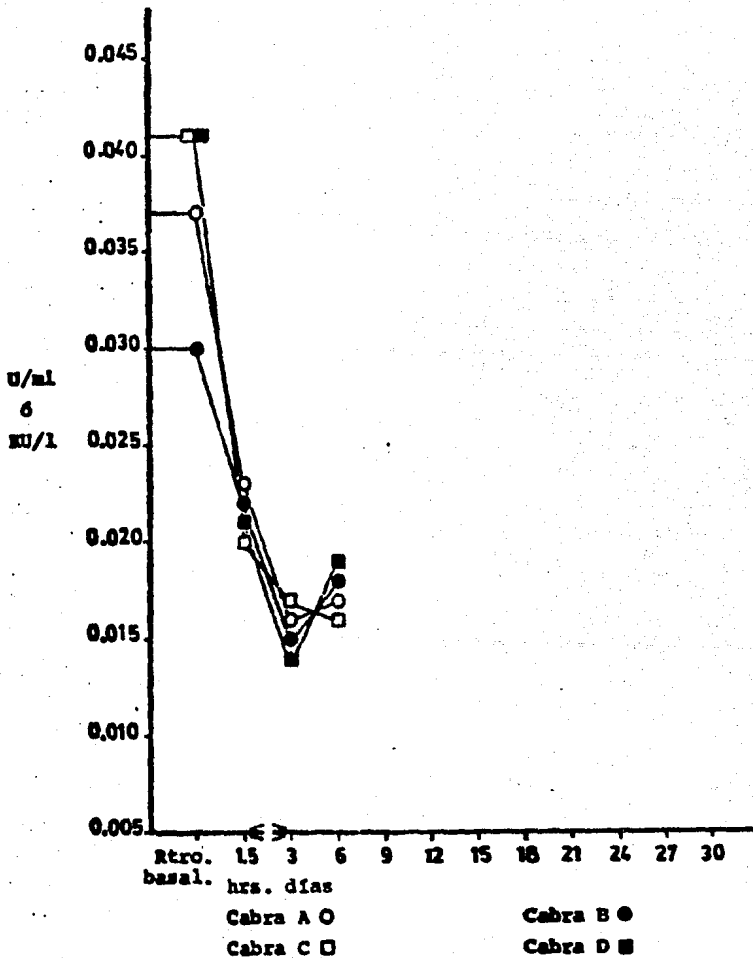
En el cuadro 3 encontramos resultados parecidos a los del cuadro 2, tras de haber aplicado el Fenthión sobre machos adultos y hembras en desarrollo de la raza Saanen. Desde 1.5 horas después de la aplicación, la actividad disminuye y a los 3 y 6 días post-aplicación tenemos un porcentaje promedio de disminución de 59.5% y de 54.1% respectivamente.

Cuadro 3

Efecto del Fenthión disuelto en disulfuro de metilo sobre los niveles de colinesterasa sanguínea en cabras Saanen						
CABRAS	A	B	C	D	Valor promedio	% promedio de disminución
Registro basal	0.037	0.030	0.041	0.041	0.037	
	Aplicación del Fenthión					
1.5 hrs	0.023	0.022	0.020	0.021	0.021	43.3%
3 días	0.016	0.015	0.017	0.014	0.015	59.5%
6 días	0.017	0.018	0.016	0.019	0.017	54.1%

Valores en U/ml ó KU/l.

La enzima tras la aplicación del Fenthión en las cabras de la raza Saanen, mostró un comportamiento similar al obtenido con las cabras Nubias, como se observa en la gráfica 2, con una depresión en la actividad y el inicio de la recuperación.



Gráfica 2: Efecto del Fenthión disuelto en disulfuro de metilo, a dosis de 10 mg/Kg, sobre los niveles de colinesterasa sanguínea en 2 machos adultos (cabras A y B) y 2 hembras en desarrollo de la raza Saanen.

DISCUSION

La administración del Fenthión a dosis de 10 mg/Kg en las cabras, deprimió la actividad de la colinesterasa sanguínea hasta en un 67.8% para el primer grupo (cabras Nubias) y en un 59.5% para el segundo grupo (cabras Saanen) y a pesar de éstas disminuciones, no se presentó ningún signo clínico de toxicidad. Quizás la disminución más marcada para el primer grupo se presentó debido al desgaste fisiológico propio de la producción láctea.

La línea de recuperación hacia los niveles de actividad de los registros basales en el primer grupo, muestra que los valores entre los 18 y 24 días post-aplicación se encuentran por arriba del valor del rango inferior, además que en 2 cabras se presentó una ligera depresión en la actividad enzimática el día 27 post-aplicación lo que puede considerarse normal por ser un valor que cayó dentro de los valores normales y que a los 30 días post-aplicación el porcentaje promedio de disminución es del 6%. Con estos resultados sería interesante observar el efecto de un segundo tratamiento sobre los niveles de colinesterasa sanguínea, a la misma dosis, 3 ó 4 semanas después, con el fin de utilizar el medicamento en forma repetida para el control de los ectoparásitos.

A la cabra del primer grupo identificada con el número 4, posteriormente se le diagnosticó artritis-encefalitis caprina y posiblemente esto influyó en que su recuperación fuera más lenta con respecto a las otras 3 de su grupo, lo que indica que se debe tener cuidado al aplicar éste organofosforado en animales enfermos.

Al comparar los valores del registro basal en ambos grupos, podría pensarse que los niveles de colinesterasa sanguínea en la raza Saanen son normalmente más altos que los de la raza Nubia, aunque debe de considerarse que el primer grupo está integrado por animales en producción láctea y el segundo grupo por machos adultos y hembras en desarrollo y que puede ser que los machos adultos y hembras en desarrollo Nubios tengan valo-

res normales similares a los de la raza Saanen y en consecuencia que ocurra lo mismo entre las hembras en producción láctea en ambas razas caprinas.

Los valores normales de colinesterasa sanguínea encontrados en ésta especie, se consideran bajos en comparación a los de otras especies, como gatos, perros y caballos (9). La enzima quizás pueda mostrar más actividad en presencia de otros sustratos como la acetilcolina, como ocurre con los conejos (4), ó probablemente la seudocolinesterasa (BuCE) en la cabra se encuentra en mayor concentración a nivel tisular que a nivel plasmático*.

* Victor O. Fuentes H., comunicación personal.

CONCLUSIONES

Puede ser usado el compuesto organofosforado Fenthión disuelto en disulfuro de metilo, a dosis de 10 mg/Kg, aplicado tópicamente, para el control de los ectoparásitos en las cabras - ya que a pesar de que deprime la actividad de la colinesterasa sanguínea, no produce signos clínicos de toxicidad, tras una -- sola aplicación.

En el caso de la cabra 4 que mostro una recuperación más lenta y a la que posteriormente se la diagnosticó artritis-en--cefalitis caprina, nos indica que se debe tener cuidado o no se debe tratar a animales enfermos con el Fenthión.

Los valores normales bajos en las cabras, en comparación a los de otras especies, pueden ser debidos a que la cantidad - de enzima sintetizada es muy poca, ó a que se encuentra en ma--yor proporción a nivel tisular, ó a que el sustrato utilizado en las determinaciones no sea el más específico.

LITERATURA CITADA

- 1.- Andrews, A.H.: Abnormal reactions & their frequency in cattle following the use of organophosphorus warble -- fly dressings. Vet. Rec., 109: 171-175 (1981).
- 2.- Andrews, A.H., Melrose, D.R. & Lewis, W.H.E.: Efficacy of organophosphorus warble fly dressing. Vet. Rec., 99: 187 (1976).
- 3.- Avrahami, M. & White, D.A.: Residues in milk of cows - after spot treatment with P-fenthion. New Zeal. of Exp. Agr., 3: 309-311 (1975).
- 4.- Boelcke, G., Poser, W., Michelsen, A. und Erdmann, W.D.: Cholinesteraseaktivität in plasma nach schwerem leberschaden durch D-Galaktosamin-HCl an kaninchen. Arch. - Toxikol., 28: 192-201 (1971).
- 5.- Burkshtynov, V.I.: Izyskanie svedstv i razrabotka grup povykh metodov borby s polostnym ovodon. In Sanit. Gig. Zhiv.,: 67-72 (1981).
- 6.- Campbel, J.B., Woods, W., Hagen, A.F., & Howe, E.C.: - Cattle grub insecticide efficacy & effects on weig gain performance on feeder calves in Nebraska. J. of -- Econ. Ent., 66: (1973).
- 7.- Carr, S.H.: Clinical observations on the topical use - of fenthion. Can. Prac., 7: 69-72 (1980).
- 8.- Christie, R.J. & Harmon, R.R.: Evaluation of fenthion on dermal aplication in heart worm-infected dogs. Can. Prac., 8: 33-36 (1981).
- 9.- Dürr, H.M. und Kraft, W.: Kompendium der Klinischen -- Laboratoriums Diagnöstik bei Hund, Katze, Pferd. Verlag M. + H. Schaper, Hannover, 1975.
- 10.- Fowler, J.L., Furosho, Y. & Ferman, R.C.: Further testing of fenthion for prophylactic effects against the developing stages of *Dirofilaria immitis*. The South -- Asian J. of Trop. Med. & Pub. Health, 2: 466-468 (1971).
- 11.- Fuentes, V.O. y Sumano, H.S.: Farmacología Veterinaria. 1a. ed. México, 1982.
- 12.- Garry, P.J. & Routh, J.I.: A micro method for serum -- cholinesterase. Clin. Chem., 11: 91 (1955).
- 13.- Goodman, L.S. & Gilman, A.: Bases Farmacológicas de la Terapéutica, 5a. ed. Interamericana, México, 1977.

- 14.- Goth, A.: *Farmacología Médica*. 8a. ed. Interamericana México, 1977.
- 15.- Hanson, J. & Howel, J.: Possible fenthion toxicity in magpies (*Pica pica*). *Can. Vet. J.*, 22: 18-19 (1981).
- 16.- Ignatov, M.: Promeni na nyakoi biokhimichni pokazateli v krvta na kokoshki pri otravyane. *Vet. Nauki*, 13: -- 14-20 (1976).
- 17.- Ióvine, E. y Selva, A.A.: *El Laboratorio en la Clínica*. 2a. ed. Panamericana. Buenos Aires, Arg. 1979.
- 18.- Johnson, J.C. jr. & Bowman, M.C.: Responses from cows diets containing fenthion or fenitrothion. *J. Dairy -- Sci.*, 55: 777-782 (1972).
- 19.- Joubert, J.P.J. & Minne, J.A.: The safety of fenthion 20% m/v when applied topically to pregnant cows. *J. of the S. Afr. Vet. Ass.*, 50: 47-48 (1979).
- 20.- Kettle, P.R.: Pour-on insecticides for the control of *Linognathus vituli*. *New Zeal. Vet. J.*, 20: 167 (1972).
- 21.- Knapp, F.W., Christensen, C.M. & Whitaker, M.D.: Fenthion spot treatment for the control hog louse. *J. An. Sci.*, 45: 216-218 (1977).
- 22.- Knedel, M. und Böttger, R.: Eine Kinetische Methode -- zur Bestimmung der Aktivitat der Pseudocholinesterase (Acylcholin-acylhydrolase 3.1.1.8). *Klin. Wschr.*, 45: 325 (1967).
- 23.- Mac Kenzie, S.L.: Efficacy of spring warble treatment. *Vet. Rec.*, 106: 309-310 (1980).
- 24.- Molhoff, E.: Determination of triclophos & fenthion - on residues in animals of different species. *Pest. Sci.* 2: 179-181 (1971).
- 25.- Mura, D.: Prophylaxis of *Hypoderma bovis* infection in - Sardinia. *Nuova Vet.* 47: 172-176 (1971).
- 26.- Nickel, W.E.: The economical importance of cattle lice in Australia advances in systemic control by pour-on -- method. *Vet. Med. Rev.* 2/3: 392-404 (1971).
- 27.- Polyakov, V.A.: Materialy po bor'be s krovososushchimi dvukrylymi nasekomymi i ovodan v krupnykh stadakh ole-- nei. *Prob. Vet. Sanit.* 54: 231-238 (1976).

- 28.- Sayin, F. & Meriç, I.: Dokme metotla Hipolen-6 ve Tiguvon'un sigir hypodermosis'ine karşı etkisi üzerinde araştırmalar. Vet. Fak. Derg., 23: 301-307 (1976).
- 29.- Solomakha, A.I., Kurzaen, G.M., Kadnikov, V.V., Tacheev, V.S. & Krasnolobon, O.A.: Varbeks i Baiteks protiv ovoda severnogo olenya. Vet. 9: 47-48 (1976).
- 30.- Weber, H.: Rasche und einfache ultramikromethode zur --bestimmung der serumcholinesterase. Dtsch. Med. Wschr. 91: 1927 (1966).
- 31.- Zinkl, J.G., Jessup, D.A., Bischoff, A.E., Lew, T.E., & Wheeldon, E.B.: Fenthion poisoning of wadin bird. J. -- Wild. Dis. 17: 117-119 (1981).