

**Uso extra-rótulo de Fipronil en Montevideo, Uruguay.**

*Vet. Arg. ? Vol. XXXII ? Nº 326 ? Junio 2015.*

Dib A1.; Vergara C1.; Montone F. 1

### **Resumen**

El objetivo de este trabajo fue evaluar la existencia de la venta fraccionada de productos zoterápicos en base a Fipronil con destino extra-rótulo, en Montevideo, Uruguay. Se confeccionó un listado de establecimientos (n=235), habilitados para comercializar medicamentos veterinarios en Montevideo. Se hizo una selección (n=35) de los mismos, tomando como parámetro de inclusión, que su ubicación fuera en barrios con población de bajos recursos económicos. Se visitó a cada establecimiento seleccionado y se consultó sobre medicamentos de bajo precio, para el tratamiento de pulgas en perros y gatos. En forma anónima se adquirió productos (n=20) envasados en frascos de plástico transparente, con tapa de rosca, sin etiqueta o especificación posológica, conteniendo una solución de color amarillo (30 ml y 50 ml) de consistencia oleosa. Cada producto fue adquirido acompañado de una jeringa graduada descartable, sin aguja. Los compradores recibieron instrucciones verbales para aplicar el producto en la base del cuello a cada animal, (1 ml cada 10 kgs). Las muestras extraídas de los productos adquiridos, fueron analizadas mediante Cromatografía Líquida de Alta Performance, para la identificación de Fipronil. Los resultados demostraron la presencia del ectoparasiticida (especificación de 90% y 110%). Esto confirmó la existencia de la venta de Fipronil fraccionado desde un zoterápico madre con destino extra-rótulo. El Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico del Hospital de Clínicas de Montevideo, dependiente de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República, facilitó a los autores información de notificaciones sobre el uso de este zoterápico, en seres humanos.

*Palabras clave: farmacovigilancia, Fipronil, venta fraccionada.*

### **Off-label use of Fipronil in Montevideo, Uruguay.**

#### **Summary**

The aim of this study was to evaluate the existence of fractionated drug products based on the ectoparasiticide Fipronil for an off-label use, in Montevideo, Uruguay. A list of veterinary clinics and pet shops (n=235), with authorization to sell zotherapeutics by Uruguayan Official Authorities was prepared. Places from the above mentioned list with low-income population, were selected (n=35). In order to ask for flea infestation treatment with cheap drugs in dogs and cats, each place was visited. Liquid products (n=20), packed in unlabeled transparent plastic screwed cap bottles, containing 30 ml and 50 ml of a yellowish oil consistency liquid solution, were anonymously purchased. Each bottle was sold with a disposable graduated syringe without a needle. Verbal instructions to administrate the product on the base of the skull of each animal at a dose of 1 ml per 10 kg using the syringe, were received. Samples taken from the purchased products were

analyzed by High-Performance Liquid Chromatography to identify and quantify Fipronil. The ectoparasiticide (specification limits between 90% and 110%) was shown in all samples. The existence of Fipronil fractionated selling for off-label use was demonstrated in this study. The Uruguayan Official Toxicological Assessment Centre, Faculty of Medicine of *Universidad de la República*, informed the authors about adverse reactions notifications for the misuse of Fipronil in humans.

*Key words: pharmacovigilance, Fipronil, fractionated selling*

*1Instituto de Biociencias. Área Farmacología.*

*Facultad de Veterinaria*

*Montevideo, Uruguay.*

*Autor de referencia: aliciadib2014@gmail.com*

## **Introducción**

La venta libre al público de medicamentos zoterápicos, para un uso diferente del que fueron formulados, presume de ser una práctica usual en Uruguay. Las intoxicaciones en animales suceden habitualmente debido al uso extra-rótulo, posología errónea, negligencia, ingestión accidental o envenenamientos intencionales. Por tanto, el uso extra-rótulo innecesario constituye un peligro importante para las especies destino (incluida la humana), dado la aparición de graves reacciones adversas (Siroka y Svoboda, 2013).

Algunos de los plaguicidas veterinarios que se aplican en forma errónea en diferentes especies animales, no respetando las instrucciones del laboratorio fabricante, son productos en base a Fipronil, Amitraz, representantes del grupo de los Organofosforados y de los Piretroides.

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

El Fipronil, pertenece a la familia de los Fenilpirazoles, con una fórmula molecular: C<sub>12</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>OS (Fig. 1)

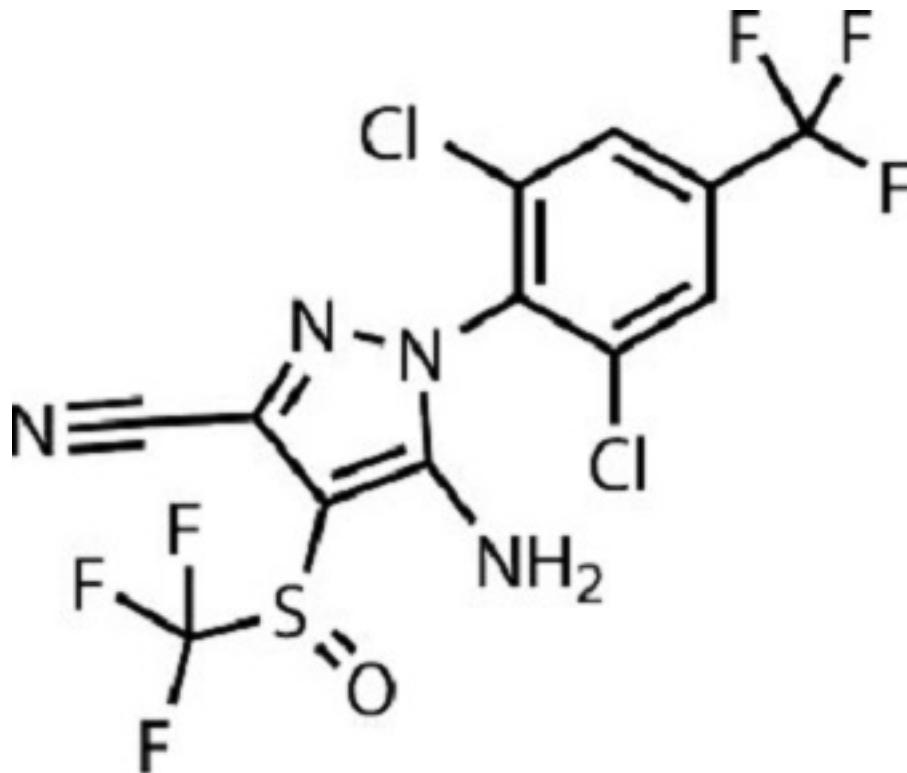


Fig. 1. Estructura química de FipronilEs indicado como insecticida y garrapaticida en animales de compañía y como garrapaticida, piojicida y mosquicida en rumiantes de producción. Fue descubierto y desarrollado por Rhone-Poulenc entre los años 1985 y 1987. Se lanzó al mercado en 1993, bajo patente de 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.

Fipronil tiene un peso molecular de 437.15 una solubilidad de 2 mg/l en agua y >10,000 mg/l en aceite de maíz. Esta gran afinidad por los lípidos de la piel explica en parte el porqué de su limitada absorción transdérmica. Es un plaguicida clasificado como clase II, con una DL50 de 97 mg/kg en ratas (Merck, 1996).

Desde el punto de vista farmacocinético, la degradación fotoquímica de Fipronil en condiciones ambientales produce un metabolito principal: fipronil-desulfonil y metabolitos menores, detrifluorometilsulfonil, sulfona y compuesto azufrado (Hainzl& Casida, 1996) (Fig. 2).

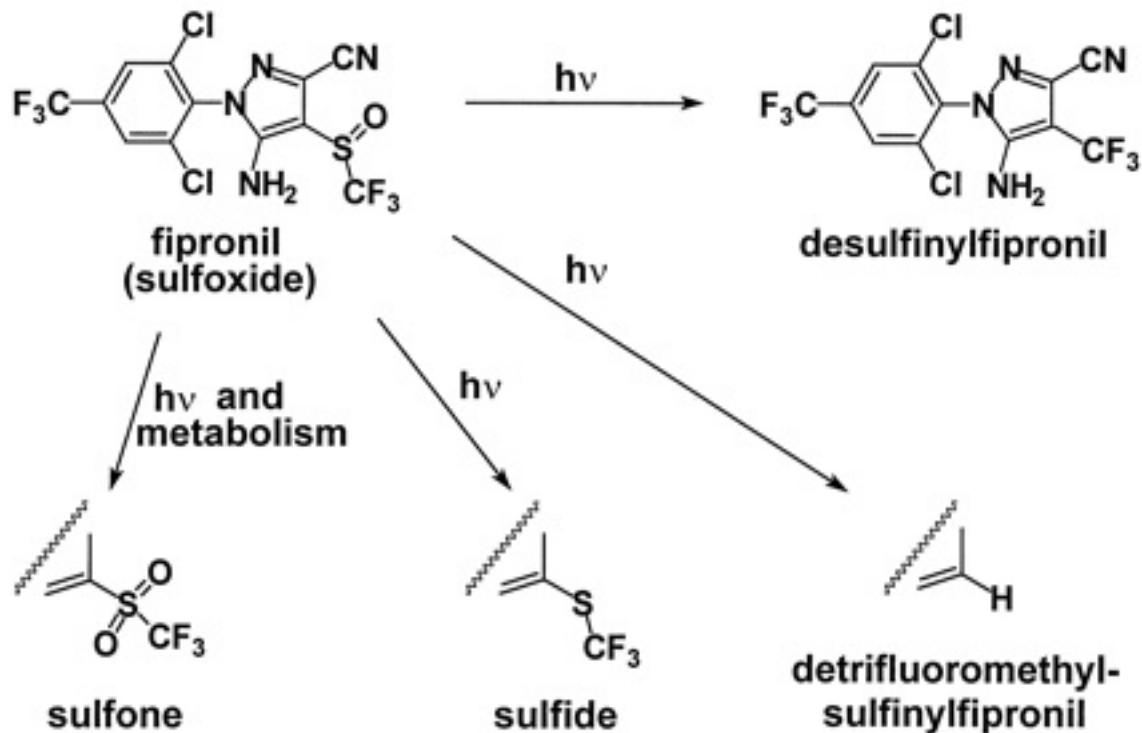


Fig.2: Degradación fotoquímica de Fipronil

Adaptado de: DominikHainzl, & John?E. Casida. PNAS 1996; 93:12764-12767 Su mecanismo de acción consiste en comportarse como inhibidor no selectivo del neurotransmisor inhibitorio ácido gamma-aminobutírico (GABA), inhibiendo el flujo intracelular del ion cloro, a nivel del sistema nervioso central de los invertebrados. De esta manera anula el efecto neuroregulador de dicho neurotransmisor y provoca la muerte rápida del parásito por hiperexcitación y parálisis espástica (Casida, 1995; Cole et al., 1993; Gantet al., 1998).

Además, se sabe que los canales de cloro glutamato dependientes, que existen específicamente en invertebrados pero no en mamíferos, representan otro blanco importante del Fipronil (Horoszok et al., 2001; Zhao et al., 2005). Trabajos más recientes han demostrado que el Fipronil y su metabolito sulfona, son potentes inhibidores en dichos sitios (Zhao et al., 2005).

Cuando se une a los receptores GABA, Fipronil es además menos efectivo en mamíferos, lo cual sustenta el concepto de su amplio margen de seguridad. Sin embargo su metabolito sulfona tiene elevada toxicidad en esas especies y la exposición simultánea con otros fármacos que favorezcan la formación del metabolito puede, potencialmente, ser tóxica para los mamíferos. Por ejemplo, el pre-tratamiento con un inhibidor del citocromo P450 oxidasa, el butóxido de piperonilo, aumenta la toxicidad de Fipronil al menos 7 veces. La conversión fotoquímica puede resultar en un fotoproducto desulfinitado (figura 1), que puede ser 10 veces más potente que Fipronil en los canales de cloro de los mamíferos

(Hainzl D & Casida J. (1996).

Por esta razón, es aconsejable educar y monitorear a seres humanos que trabajan normalmente en estética con pequeños animales, que hayan sido tratados con Fipronil, dada la cantidad de tiempo que están en contacto directo con los mismos sin una protección adecuada (Tingle et al., 2003).

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

Fipronil se aplica en forma tópica en la base del cráneo del animal, desde donde se distribuye a través de la epidermis. Se deposita en las glándulas sebáceas del animal, sebo y folículos pilosos, desde donde se va liberando gradualmente con la secreción glandular, para formar una capa sobre el estrato córneo y el pelo del animal, consiguiendo un efecto prolongado en el tiempo (Cheng, 1995).

Las formulaciones registradas para las diferentes especies domésticas, varían en su vehículo y concentración. Así en Uruguay, los diferentes productos para perros y gatos se formulan en base acuosa, con una concentración del 10% para administración *spot on* y 0,25% en spray. Éstos presentan relativa seguridad en esas especies, aunque la bibliografía ha reportado reacciones alérgicas y alopecias en el sitio de aplicación, sintomatología neurológica y alteraciones gastrointestinales por ingestión (Woodward, 2005). Las formulaciones para rumiantes se presentan en vehículo oleoso, para aplicación *pouron*, a una concentración del 1%, con el objetivo de lograr una mayor persistencia en el cuerpo del animal.

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

### **Materiales y Métodos**

Se realizó un mapeo de los barrios de Montevideo para cuantificar los establecimientos veterinarios. Para esto se utilizaron los datos oficiales del Instituto Nacional de Estadística. Se incluyó a las clínicas veterinarias, agroveterinarias y agropecuarias.

Se identificó entre dichos establecimientos a aquellos con habilitación para la venta de productos zoterápicos (n=235), según un listado oficial obtenido de la División de Laboratorios Veterinarios (DILAVE) "Miguel C. Rubino" de la Dirección General de Servicios Ganaderos perteneciente al Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca (MGAP, 2014).

Se hizo una selección (n=35) de los establecimientos antes mencionados, utilizando como parámetro de inclusión que los mismos estuvieran incluidos en barrios de bajos recursos económicos de la ciudad de Montevideo.

En forma anónima se concurrió a cada uno de los establecimientos seleccionados y se consultó sobre el tratamiento para pulgas en perros y gatos, con medicamentos de bajo costo. Se consiguió comprar un total de productos (n=20), los cuales fueron ofrecidos por el personal actuante.

Todos los productos adquiridos estaban envasados en recipientes plásticos transparentes con tapa rosca, conteniendo 30 ml y 50 ml, de una solución de consistencia oleosa, de color amarillo (fig. 3 y 4).



Fig. 3. Productos fraccionados





Fig. 4. Productos fraccionados envasados en diferentes volúmenes. Presumible producto madre de aplicación pour-on. Los envases carecían de etiqueta, rótulo o especificación posológica escrita. Cada recipiente se adquirió acompañado de una jeringa graduada descartable, sin aguja. El comprador recibió en cada oportunidad instrucciones en forma verbal para aplicar el producto, en la base del cuello de los presuntos pacientes, a la dosis de 1 mL cada 10 kg de peso, utilizando la jeringa.

Se extrajeron muestras de cada producto adquirido, las cuales fueron analizadas mediante

Cromatografía Líquida de Alta *Performance* con detector de Diodo (HPLC/DAD), para la identificación y cuantificación de Fipronil.

Se utilizó dos estándares de Fipronil para la calibración. Se inyectó 5 µl de cada muestra en el cromatógrafo y se realizó la medición 280 nm de longitud de onda. Cada muestra se analizó por triplicado. El método analítico fue validado por métodos tradicionales, obteniendo valores de recuperación de entre el 95% al 99%.

Para conocer si este zoterápico es usado en seres humanos y la posible existencia de notificaciones o consultas toxicológicas, se consultó con el Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT) del Hospital de Clínicas, dependiente de la Facultad de Medicina, Universidad de la República.

### **Resultados y Discusión**

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

El método cromatográfico identificó el estándar de Fipronil a los 4.40 minutos. Las muestras extraídas de los fraccionamientos, identificaron el fármaco a los 4.39 minutos (Fig. 5).



Current Chromatogram(s)

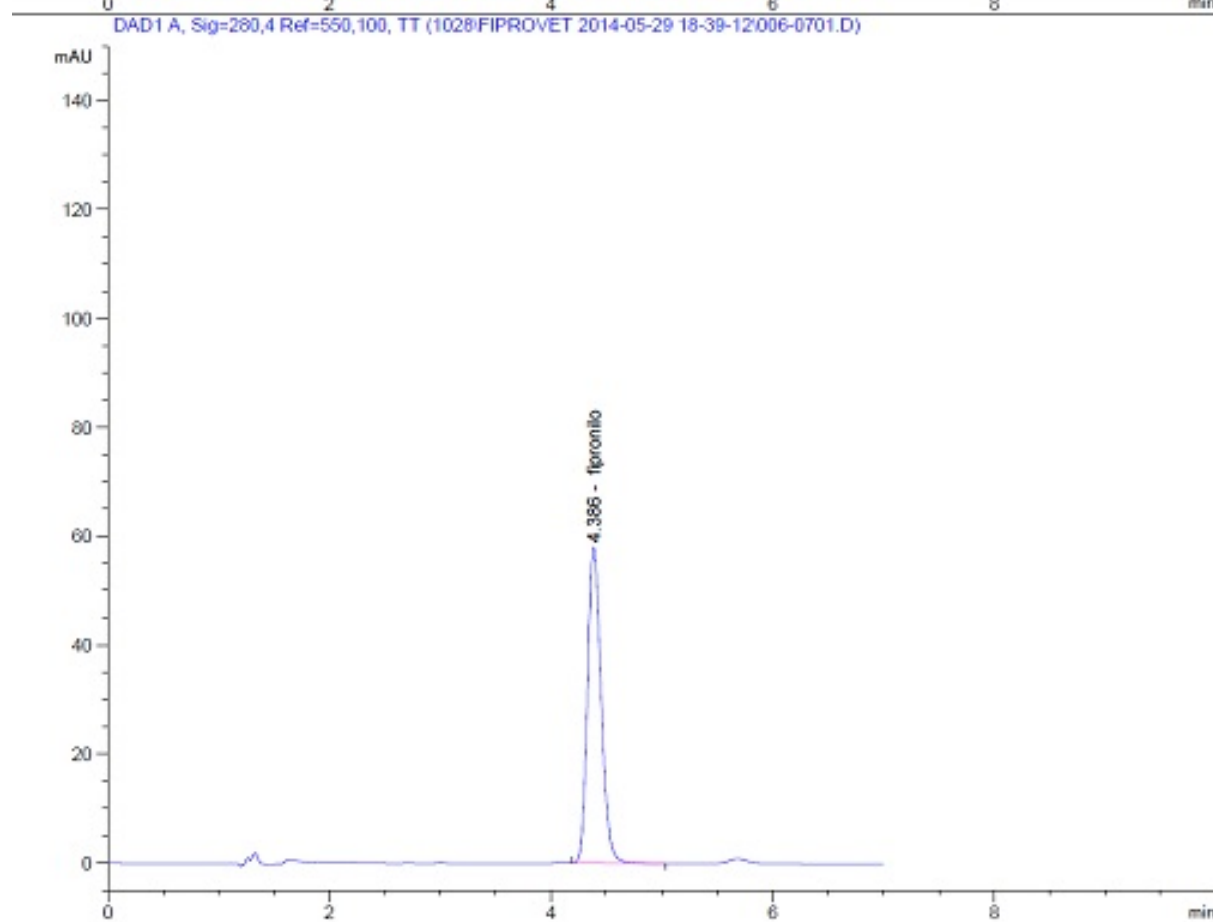
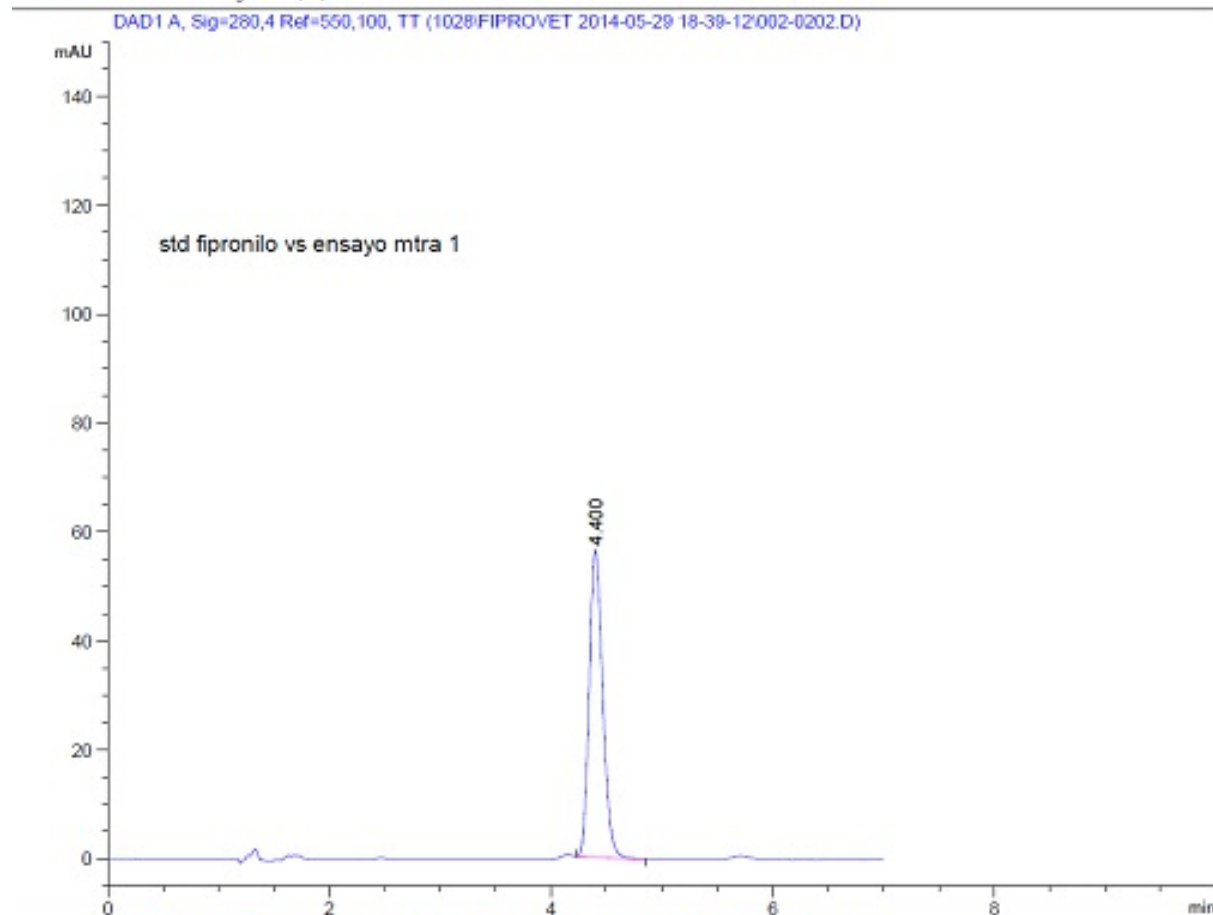


Fig. 5. Comparación cromatográfica (HPLC/DAD) de muestras de Fipronil con un estándar. Este resultado confirmó la existencia del expendio al público de Fipronil, en forma fraccionada, para uso en pequeñas especies. La apariencia oleosa de los productos fraccionados, fue consistente con el producto madre de Fipronil formulado al 1%, registrado para aplicación *pouron* en rumiantes, sin embargo, esto no pudo ser confirmado con el análisis cromatográfico utilizado.

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

La consulta a otros profesionales de la salud, sobre el uso del producto Fipronil en seres humanos, hizo referencia al Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT) del Hospital de Clínicas (Facultad de Medicina, Universidad de la República). Un informe publicado en 2013, realizó un estudio retrospectivo de las consultas recibidas por intoxicaciones por plaguicidas, realizado entre los años 2002 a 2011 y 2013, en nuestro país (Taran et al., 2013).

En dicho informe, se pudo comprobar, que de un total de 2600 consultas recibidas sobre intoxicaciones por uso indebido de plaguicidas veterinarios y agrícolas, una pequeña proporción, 19 consultas (0,7%), correspondió al uso de Fipronil. No se pudo establecer, la concentración de los diferentes productos de uso veterinario en base a Fipronil, utilizados en cada oportunidad. Por tanto, el uso de este fármaco en humanos, puede estar dado a partir de formulaciones para pequeñas especies (10%; 0,25%) o para rumiantes (1%).

El equipo de investigación concluyó que podría existir una correlación, entre la venta fraccionada de Fipronil formulado al 1%, y su uso en seres humanos. Lo cual podría estar dado por la mayor accesibilidad económica del fraccionamiento (Fig. 4), a partir de esa concentración, cuando se le compara con los costos de los productos debidamente registrados para perros y gatos, ya sea de aplicación con pipeta *spot on* o en spray.

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

### Referencias

Cole L, Roush R, Casida J. (1995). Drosophila GABA-gated chloride channel: modified [3 H] EBOB binding site associated with Ala? Ser or Gly mutants of Rdl subunit. Lifesciences, vol.

56, no 10, p. 757-765.

Colliot F, Kukorowski K, Hawkins D. and Roberts D. (1992). Fipronil: A New Soil and Foliar Broad Spectrum Insecticide. Brighton Crop Protection Conference Pest and Diseases, Brighton, 29-34.

Cheng T. (1995). Dermal absorption of <sup>14</sup>C-fipronil REGENT 80WDG in male rats (preliminary and definitive phases). Unpublished report No. HWI 6224-210 from Hazleton Wisconsin, Inc. Submitted to WHO by Rhone-Poulenc, Inc., Research Triangle Park, NC, USA.

Gant D, Chalmers A, Wolff M, Hoffman B, Bushey D. (1998). Fipronil: Action at the GABA receptor. En: Kuhr RJ, Motoyama N (Eds.) Pesticides and the Future: Minimizing Chronic Exposure of Humans and the Environment, Amsterdam, IOS Press, pp 147-156.

Guevara M, García S, Gargiulo P. (2013). Indicación informal de productos veterinarios para tratar pediculosis humana. Tercer foro provincial de investigación para la salud, XII jornadas de investigación de la Facultad de Ciencias Médicas y I Primeras jornadas de investigación del hospital universitario de Cuyo. República Argentina.

Hainzl D & Casida J. (1996). Fipronil insecticide: Novel photo chemical desulfinylation with retention of neurotoxicity. Biological Sciences ? Agricultural Sciences. PNAS 1996-93 (23) 12764-12767.

Horoszok L, Raymond V, Sattelle D, and Wolstenholme A. (2001) GLC-3: a novel fipronil and BIDN-sensitive, but picrotoxinin-insensitive, l-glutamate-gated chloride channel subunit from *Caenorhabditis elegans*. Br J Pharmacol 132 1247-1254.

Merck & Co. (1996). The Merck Index. An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals, 12th Edition. (Budavari, S., Ed.). Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ. Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca (MGAP). Disponible en: <http://www.mgap.gub.uy/dgsg/dilave/productosveterinarios/registrosyfiscalizacion.htm>.

Fecha consultada: 13/11/2014.

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

---