

Antiparasitarios externos

MARIO MUÑOZ COBEÑAS

Introducción. Compuestos organofosforados. Carbonatos. Piretroides sintéticos. Diformamidas. Derivados de las cloronicotil-nitroguanidinas. Inhibidores de la quinina. Derivados de los fenilpirazoles. Análogo de la hormona juvenil. Bibliografía.

INTRODUCCIÓN

Las ectoparasitosis pueden ser controladas con el empleo de sustancias denominadas genéricamente plaguicidas, aunque reciben denominaciones diversas según el empleo específico que tengan, siendo en general, y según la *clase* del grupo considerado, insecticidas o acaricidas; o más específicamente mosquicidas, pulguicidas, piojicidas, uricidas, anti-miásicos o bien garrapaticidas y sarnicidas, respectivamente.

Hacia fines del siglo XIX se disponía de ciertos ingredientes activos tales como el azufre, derivados del tabaco y ciertos aceites, incorporándose como novedad el arsénico. A comienzos del siglo XX, se agrega a estos antiparasitarios externos un grupo nutrido de organoclorados tales como el diclorodifeniltricloroetano (DDT), el hexaclorociclo-hexano (HCH o BHC), el toxafeno y la dieldrina. Este grupo de compuestos fue ampliamente utilizado hasta la aparición de prohibiciones por el acúmulo de los mismos en el tejido adiposo en los animales de consumo y su consecuente perjuicio para la salud humana. Así, en la década siguiente, aparece una nueva generación de productos, los organofosforados; en 1956 se sintetiza en Alemania el diazinón como garrapaticida; surgieron luego el dioxatión, el cumafós y el etión y más tarde el grupo de los carbamatos (carbarilo).

La aparición de resistencia a estos agentes obligó al desarrollo de otros plaguicidas. Así, en 1970 se sintetizan las formamidas (amitraz) y clicloamidas (clenpirina). Elliot, en 1973, consigue sintetizar a partir de las piretrinas naturales la permetrina, el primero de los denominados piretroides sintéticos con efecto residual más prolongado y de menor toxicidad para los animales y el hombre.

Contemporáneamente, hacia fines del siglo XX se sintetizan nuevas moléculas, tales como el fluazurón, el fipronilo, el lufenurón, la imidacloprida y el metopreno con novedosas formulaciones adaptadas para aplicaciones orales o locales, ya sean por pulverización o por uso tópico.

Con la excepción de los compuestos organofosforados (COF) y los carbamatos que son inhibidores de la acetilcolinesterasa, la mayoría de los insecticidas neuroactivos actúa sobre los canales iónicos o sobre los receptores que los con-

trolan. Si bien el conocimiento sobre el funcionamiento de los canales iónicos en los insectos es incompleto, existen interesantes estudios sobre el funcionamiento de los canales de sodio, de los canales de cloro asociados al ácido γ -aminobutírico (GABA), así como de los receptores de los canales neuronales nicotínicos de la acetilcolina (ACh).

En los mamíferos se conocen diversos tipos de canales iónicos con diferente sensibilidad de voltaje, a saber: 5 canales de calcio, 14 de potasio y 6 de sodio; muchos de éstos están compuestos por más de un tipo de subunidad proteica, cada una codificada por un gen independiente.

Los receptores de superficie celular también son variados tanto en los mamíferos como en los artrópodos, reconociéndose familias de genes que codifican canales de iones y sus receptores.

Es importante remarcar que alteraciones incluso mínimas en estas estructuras conducen a importantes alteraciones funcionales de cualquiera de los 3 tipos de canales, lo que podría conducir a graves alteraciones disruptivas sensoriales.

Otro tema importante a considerar es que los 3 tipos de canales iónicos están presentes tanto en los insectos como en los mamíferos, por lo que la toxicidad selectiva es un carácter importante en el momento de elegir un insecticida.

La acetilcolina probablemente es uno de los principales neurotransmisores (NT) en los insectos, siendo liberado por la mayoría de las fibras nerviosas y por un gran número de interneuronas. La ACh y los agonistas nicotínicos actúan en la misma puerta ligada al canal iónico de sodio, de modo similar a lo que ocurre en los receptores nicotínicos de las uniones neuromusculares de los vertebrados. La activación de estos receptores genera una rápida despolarización de la membrana y excitación. En el sistema nervioso de los insectos, el GABA desempeña un papel complementario de aquel que desempeña la ACh a través de sus receptores nicotínicos. Las motoneuronas inhibitorias y muchas interneuronas inhibitorias liberan GABA, el cual actúa rápidamente a través de la puerta ligada al canal de cloro, que tiene características comunes a las de los receptores GABA_A y GABA_B de los vertebrados.

Los receptores muscarínicos pueden modular la liberación de neurotransmisores desde las terminaciones colinérgicas de la sinapsis modulando la corriente transmembrana de los iones y alterando la excitabilidad neuronal; más recientemente se ha encontrado que los receptores muscarínicos pueden ejercer también una importante acción moduladora tanto sobre colinoceptores nicotínicos como sobre receptores del GABA.

Las aminas biógenas serotonina, dopamina y octopamina están ampliamente distribuidas en el sistema nervioso de los insectos; sus efectos, como por ejemplo aquellos mediados por los receptores muscarínicos, son menos inmediatos y dramáticos que aquellos producidos por la activación de la puerta ligada al canal iónico. Estas aminas, como los agonistas muscarínicos, también producen una respuesta por supresión moduladora nicotínica de la ACh, aunque esto último parece estar mediado por señales intracelulares que se producen separadamente (Fig. 39-1).

COMPUESTOS ORGANOFOSFORADOS (CUADRO 39-1)

Mecanismo de acción

Este grupo de fármacos provoca sus acciones farmacológicas a través de la inhibición irreversible de la enzima acetilcolinesterasa (AChE), lo que conduce al bloqueo de la hidrólisis de la acetilcolina (ACh) en sitios de transmisión colinérgica.

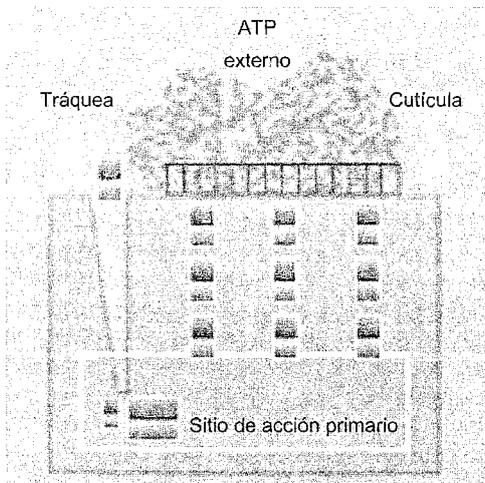
Al igual que en los mamíferos, la acetilcolinesterasa (AChE) tiene dos lugares de fijación en su centro activo: un sitio aniónico formado por un grupo carboxilo ionizado que define enlaces electrovalentes con el punto catiónico de la ACh, y un sitio esterásico que se une a la posición correspondiente al ácido acético de la ACh (Fig. 39-2).

Como se muestra en la Figura 39-3, a través de la hidrólisis, realizada en dos etapas, se produce primero liberación de colina quedando la enzima acetilada (A) y a continuación se produce liberación de ácido acético y regeneración de la enzima (B).

Algunos compuestos organofosforados (COF) reaccionan únicamente y de manera estable e irreversible con el sitio esterásico de la acetilcolinesterasa; otros se ligan a ambos sitios activos de esta enzima. De esta manera, la ACh no degradada provoca la excitación en las sinapsis dependientes de estimulación colinérgica, donde el neurotransmisor liberado provoca hiperexcitabilidad seguida de incoordinación y muerte.

Se analizan las vías de acceso definiendo su biodisponibilidad, metabolismo primario a través de las diferentes rutas enzimáticas y actividades metabólicas en relación a efectos sinérgicos y formas de eliminación

- 1-
 - Vía membrana intersegmental
 - Canales de Cera
- 2-
 - Vía integumento - Tráquea

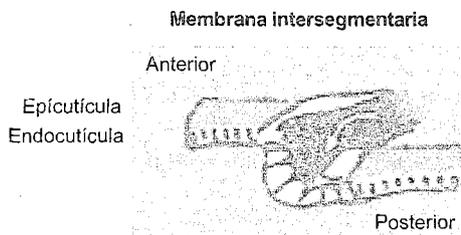


Adaptado de Welling, W. et al (1985)

Farmacocinética

Los COF pueden ser hidrolizados parcialmente en medios alcalinos, como el intestino delgado, lo que conduce a

Regiones cuticulares no esclerosadas ricas en endocutículas:
Externa e interna



Adaptado de Wigglesworth, V.B. (1972)

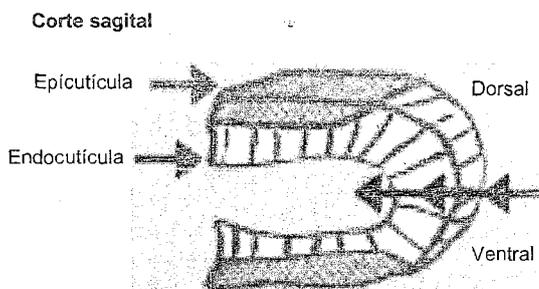
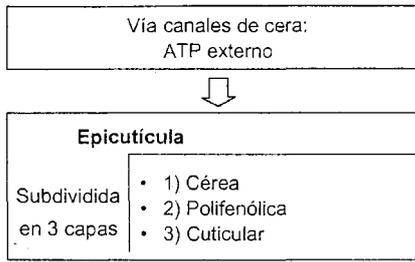


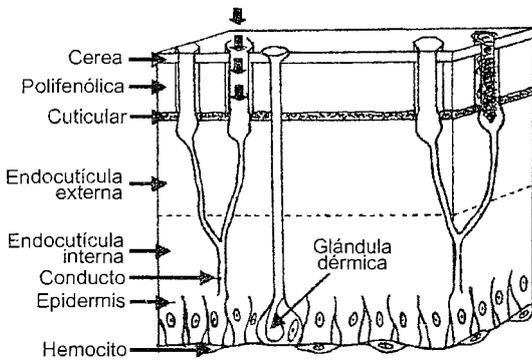
Fig. 39-1. Farmacocinética de los antiparasitarios externos de contacto en el parásito.

Exoesqueleto de artrópodos



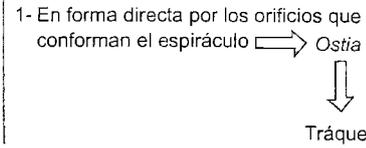
El ATP externo penetra por los canales de cera, llega hasta la epidermis y de allí se difunde al sitio de acción primario

Canales de cera:
Exoesqueleto de artrópodos



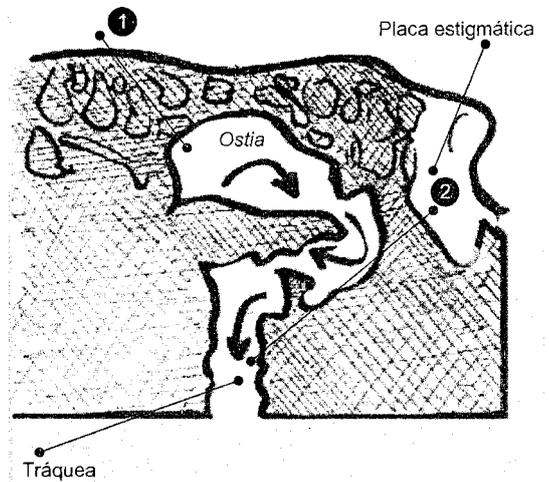
Vía integumento - Tráquea

Los ATP externos pueden penetrar.



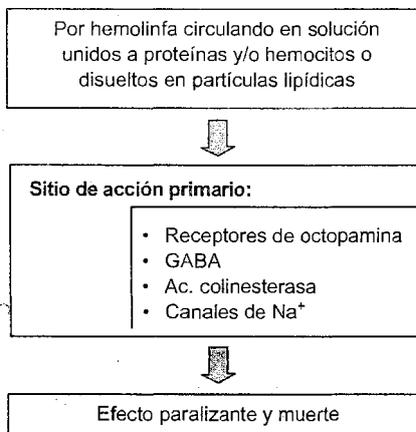
2- Desde el integumento de la placa estigmática (que rodea al espiráculo) y desde allí difundir hacia la red traqueal alcanzando el SNC

Corte sagital del espiráculo:
aspecto microscópico



Ref. Boophilus microplus, La garrapata común del ganado vacuno Núñez, J. L. et al, 1985

Distribución de los antiparasitarios externos, (ATP externos)



Metabolismo y eliminación de los antiparasitarios

Reacciones de fase I:

- Azo y nitrorreducción
- Procesos de oxidación o hidrólisis a cargo de esterasas no hemolinfáticas y oxidasas de función múltiple (MFO)

Conclusiones

El conocimiento de la cinética de ATP en las distintas especies antiparasitarias es importante para un aprovechamiento más racional de los quimioterápicos y sus asociaciones, permitiendo dilucidar algunos fenómenos tales como el de la RESISTENCIA

Fig. 39-1. Farmacocinética de los antiparasitarios externos de contacto en el parásito. (Cont.)

Cuadro 39-1. Compuestos organofosforados (COF).

Ingrediente activo	Denominación química	Fórmula estructural	Fórmula empírica
Clorfenvinfós	2-cloro-1-(2,4-diclorofenil) vinil dietil fosfato		C ₁₂ H ₁₅ O ₃ PCl ₂
Cumafós	<i>o,o</i> -dietil <i>o</i> -(3-cloro-4-metil-7-cumarinil-fosforotioato)		C ₁₅ H ₁₆ O ₅ ClPS
Diazinón	<i>o,o</i> -dietil <i>o</i> -(2-isopropil-6-metil-4-pirimidil) fosforotioato		C ₁₂ H ₂₁ O ₃ N ₂ SP
Etión	<i>o,o,o',o'</i> -tetraetil-S,S-metileno-bifosforoditioato		C ₁₉ H ₂₂ O ₄ P ₂ S ₄
Fentión	<i>o,o</i> -dimetil- <i>o</i> -(4-metilmercapto-3-metilfenil) tiofosfato		C ₁₀ H ₁₀ O ₃ PS ₂
Fosmet	<i>o,o</i> -dimetil S-ftalimidometil fosforoditioato		C ₁₁ H ₁₂ O ₄ NS ₂ P
Triclorfón	<i>o,o</i> -dimetil 2,2,2-tricloro-1-hidroxiethyl fosfato		C ₄ H ₈ Cl ₃ O ₃ P
Diclorvós	<i>o,o</i> -dimetil <i>o</i> -(2,2-diclorovimil) fosfato		C ₄ H ₇ Cl ₂ O ₄ P

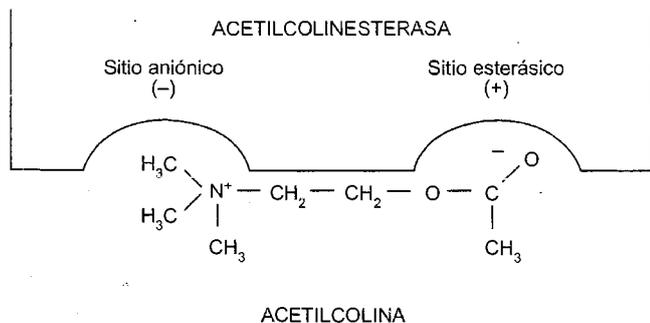


Fig. 39-2. Lugares de fijación de la acetilcolinesterasa.

una variabilidad en la fracción absorbida. Así, por ejemplo, el triclorfón, administrado por vía oral, es biotransformado en DDVP en el intestino delgado, lo que provoca una importante disminución de su biodisponibilidad. De hecho, la dosis oral de este fármaco en bovinos es 4.5 veces la indicada para su administración subcutánea.

Los COF son muy liposolubles y se absorben fácilmente a través de la piel, con una amplia distribución tisular, especialmente en el tejido adiposo. Este grupo de compuestos se metaboliza en el hígado por oxidación, siendo eliminados principalmente por la orina. El malatión es biotransformado rápidamente por las esterasas plasmáticas.

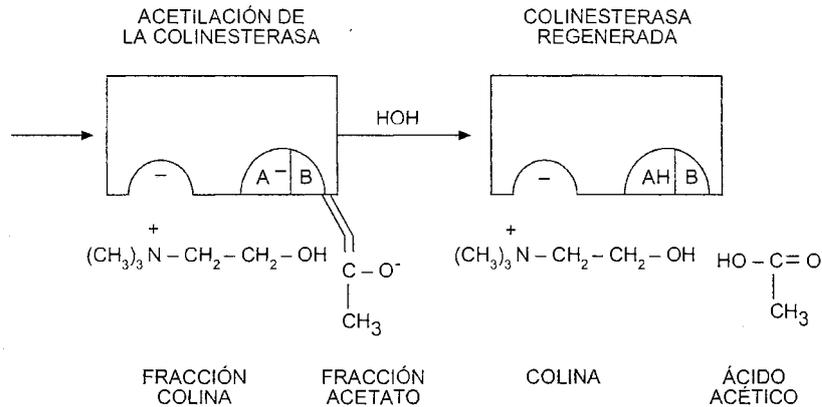


Fig. 39-3. Hidrólisis y regeneración de la acetilcolinerasa.

Indicaciones terapéuticas e interacciones (Cuadro 39-2)

Toxicidad

En los mamíferos, el índice de seguridad es pequeño (véase Cuadro 39-4) y los cuadros de toxicidad se presentan con letargia, anorexia, diarrea, vómitos y salivación. La sintomatología clínica refleja la actividad prolongada de la ACh sobre los receptores muscarínicos (salivación, diarrea, bradicardia, etc.), así como sobre los nicotínicos (temblores musculares).

El tratamiento consiste básicamente en la administración de sulfato de atropina, en general utilizada en formulaciones al 1% en dosis de 0.2-0.5 mg/kg, una cuarta parte de la dosis administrada por vía IV y el resto por vía IM o SC. Se ha publicado el uso de oximas (pralidoxima, obidoxima, trimedoxima), aun cuando sus efectos son dependientes del tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas. La oxima más utilizada es pralidoxima en dosis de 20-50 mg/kg por vía IV o IM; en grandes animales se recomienda la administración por goteo IV lento, sin que la dosis máxima supere los 100 mg/kg.

En líneas generales, se sostiene que los artrópodos serían mucho más sensibles que los mamíferos a los COF. Sin embargo, dentro de los artrópodos se han identificado algunas cepas que poseen ACE de menor sensibilidad a los COF, siendo esta circunstancia una causa probable de resistencia a los COF.

CARBAMATOS

Los carbamatos son compuestos derivados del ácido carbámico (ácido N-metilcarbámico). Entre ellos se encuentran el carbaril (1-naftil-N-metilcarbamato) y el propoxur (2-isopropoxi-fenil-N-metilcarbamato).

El carbarilo fue empleado durante poco tiempo como garrapaticida, por su inestabilidad en baños e ineficacia frente a las cepas resistentes a los COF de *B. microplus*. Se emplea solo o combinado para el control de artrópodos.

Mecanismo de acción

Estos compuestos provocan inhibición de la enzima acetilcolinesterasa, pero a diferencia de los organofosforados, la inhibición que causan es de tipo reversible.

Farmacocinética

Debido a su pobre absorción a través de la piel, se utilizan fundamentalmente en forma tópica. Administrados por vía general, su semivida es muy corta ya que son rápidamente metabolizados por esterasas plasmáticas y hepáticas. Se eliminan principalmente a través de la orina.

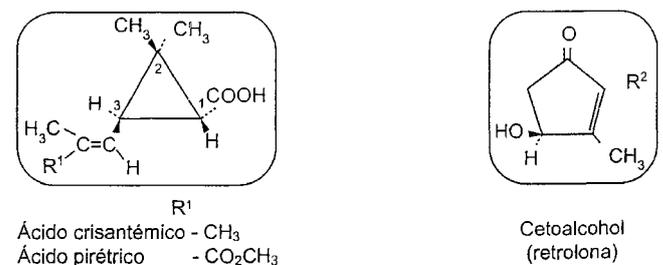
Indicaciones terapéuticas e interacciones (Cuadro 39-3)

PIRETROIDES SINTÉTICOS

El empleo del piretro natural como insecticida ya era conocido por los persas; este insecticida se preparaba por simple molienda de las flores de piretro (*Chrysanthemum cinerariaefolium*).

Estructura química

El piretro posee 6 componentes (o ésteres) con actividad insecticida, conocidos como piretrinas o extracto de piretro. Combinando el ácido crisantémico con los alcoholes piretrol, cinerol o jasmolol se conforman la piretrina I, la cinerina I y la jasmolina I, respectivamente. La combinación del ácido pirétrico con los mismos alcoholes da lugar a la piretrina II, la cinerina II y la jasmolina II. Estos compuestos son ésteres del ácido crisantémico o del ácido pirétrico (crisantendicarboxílico) y cetoalcoholes (retrolonas) (Fig. 39-4).

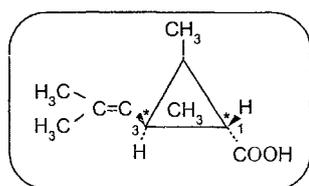


Al analizar la estructura del ácido crisantémico, se advierte la presencia de átomos asimétricos, lo que conduce a

Cuadro 39-2. Compuestos organofosforados (COF): indicación, formulación, asociación con otros agentes, administración, especialidades farmacéuticas y especies animales recomendadas (según registros Mercosur).

Principio activo	Indicación	Formulación	Asociación	Administración	Especie animal
Clorfenvinfós	G, B, M, P, A,	Líquida	DDVP	Pulverización	Bov
	G, B	Líquida	DDVP	Pulverización	Bov
	G, M, A	Líquida	Cipermetrina	Pulverización / Baño de Inmersión	Bov
	L	Spray	DDVP	Tópica	Bov, Ov, Cap, Po, Eq, Can
Cumafós	L	Polvo	Propoxur	Tópica	Bov, Ov, Cap, Po, Eq
	G, P, Pu	Polvo	-	Pulverización	Can
	G, P, A, Pu	Jabón	-	Baño de Inmersión	Can
	B, C, M	Polvo	Ciflutrina+triclorfón	Pulverización	Bov
	B, C	Polvo	Triclorfón	Pulverización	Bov
Diazinón	G, P, A	Líquida	Clorxilenol	Pulverización	Bov, Po, Eq, Can
	L	Polvo	Ciromazina	Tópica	-
	A, P	Líquida	-	Pulverización / Baño de Inmersión	Ov, Po
	G, Pu	Líquida	-	Tópica	Can
Diclorvos	G, B, M, P	Líquida	Deltametrina	Pulverización	Bov
	B, L, P	Líquida	-	Pulverización	Bov
	G, B, M, P, L, A	Líquida	Clorfenvinfós	Pulverización	Bov
	L, M, A, P	Líquida	-	Pulverización	Bov
	L, P	Líquida	-	Pulverización	Bov
	G, B	Líquida	Cipermetrina	Pulverización	Bov
	L	Líquida	-	Tópica	Bov
	Pu	-	-	Tópica	Can
	L, B	Spray	-	Tópica	Bov
	Pu	Spray	Propoxur + Metopreno	Tópica	Can, Fel
	G, B, M	Líquida	Alfametrina	Pulverización	Bov, Po
	B, L	Spray	Ciorpirifós	Tópica	Bov, Eq, Ov, Po, Can
Fentión	B, M, P	Líquida	-	Puntual	Bov
	Pu	Líquida	-	Tópica	Fel
	Pu	Líquida	-	Tópica	Can
Fosmet	A	Líquida	-	Pulverización	Po
Foxin	A, P	Líquida	-	Rociado	Po
Primingometilo	M	Líquida	-	Rociado	Bov
Triclorfón	L, A, P	Polvo	-	Pulverización	Bov, Ov, Cap, Po, Eq
	L, P, A, Pu	Polvo	-	Pulverización/Oral	Bov, Ov, Eq
	G, B, L, A	Líquida	Sulfato de dl-hiosciamina	Parenteral	Bov, Ov
	G, B, M	Polvo	Cumafós + ciflutrina	Pulverización	Bov, Ov, Cap, Po
	B	Líquida	-	Parenteral	Bov, Ov, Cap, Po, Can, Av
	P, A	Polvo	-	Pulverización	Bov
	B	Líquida	-	Parenteral	Bov
	B	Líquida	-	Parenteral	Eq
	L	Pasta	Albendazol	Oral	Bov
	G, B	Líquida	Flumetrina	Rociado	Bov
	L	Spray/líquida	DDVP	Tópica	Bov, Ov, Cap, Po, Eq, Can
	L, P, Pu, A	Polvo	-	Pulverización	Bov, Ov, Cap, Po, Eq
	B	Líquida	-	Parenteral	Bov, Ov, Cap, Po, Eq

Referencias: G = Garrapaticida P = Piojicida A = Antisármico Ov = Ovinos Can = Caninos B = Vermicida L = Larvicida Bov = Bovinos Po = Porcinos
 Fel = Felinos M = Mosquicida Pu = Pulguicida Cap = Caprinos Eq = Equinos Av = Aves
 Adaptado de Sartor, I. F. Y. Bicuado P. L.

Ácido crisantémico *trans* (1R, 3S)

la existencia de isómeros de configuración (R, S) y geométricos (*cis trans*).

Los carbonos en posición 1 y 3, tienen cuatro sustituyentes diferentes, es decir, son centros quirales, que generan 4 isómeros de configuración (RR, RS, SR y SS). Como los sustituyentes de los carbonos 1 y 3 pueden estar del mismo lado del plano del ciclo (*cis*) o uno a cada lado (*trans*), se generan 2 isómeros geométricos, que en este caso, deter-

Cuadro 39-3. Carbamatos: indicación, formulación, asociación con otros fármacos, administración, especialidad farmacéutica y especie animal recomendada.

Principio activo	Indicación	Formulación	Asociación	Administración	Especie animal
Carbaril	C, Pu	Polvo	-	Tópica	Can
Propoxur	Pu, M	Polvo	-	Tópica	Bov, Can, Av
	Pu	Spray	DDVP + Metopreno	Pulverización	**
	C, P, Pu	-	-	Tópica	Can
	Pu	Líquida	DDVP + Metopreno	Tópica	Can, Fel
	C, P, Pu	Líquida	-	Tópica	Can, Fel
	L	Polvo	-	Tópica	Bov, Ov, Cap, Su, Eq
	G, B, L, A	Polvo	-	Pulverización/Oral	Bov, Ov, Eq
	G, B, M	Líquida	Sulfato de dl-hiosciamina	Parental	Bov, Ov
	B	Polvo	Coumafós + Ciflutrina	Parental	
	P, A	Líquida	-	Pulverización	Bov, Ov, Cap, Po, Can, Av
		Polvo	-		Bov

Referencias: G = garrapaticida P = piojicida A = antisármico Ov = ovinos Can = caninos B = vermicide L = larvicida Bov = bovinos Po = porcinos
 Fel = felinos M = mosquicida Pu = pulguicida Cap = caprinos Eq = equinos Av = aves
 Adaptado de Sartor, I. F. Y Bicudo P. L.

minan en los isómeros de configuración. Los cuatro isómeros se conocen comúnmente como *d-cis*, *l-cis*, *d-trans* y *l-trans*.

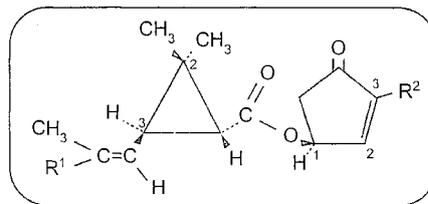
La actividad insecticida de estos compuestos depende de la estereoespecificidad de los sistemas enzimáticos del artrópodo, y se ha encontrado que los compuestos del piretro de mayor poder son aquellos en los cuales la cadena lateral en el carbono 3 y el grupo carboxilo están en posición *trans*, la configuración del carbono 1 del ciclopropano es R y la del carbono 1 del cetoalcohol es S. Esto significa que la unión éster debe estar intacta, es decir, que ni el ácido crisantémico ni los cetoalcoholes solos tienen poder insecticida. A causa de esta unión son fácilmente degradados tanto en contacto

con el medio ambiente, por acción de la luz y el oxígeno, como en presencia de álcalis.

Ante el elevado coste y la baja estabilidad química de los componentes del piretro, se comenzaron a sintetizar compuestos estructurales relacionados que se llamaron piretroides, siendo en general solubles en la mayoría de los disolventes orgánicos, biodegradables y estables cuando quedan expuestos al aire y a la luz.

Los piretroides se clasifican en dos grandes grupos:

- Tipo I: Alletrina
- Permetrina
- Tetrametrina
- Tipo II: Cipermetrina
- Flumetrina
- Decametrina



		R ¹	R ²
PIRETRINA	I	- CH ₃	
	II	- COOCH ₃	
CINERINA	I	- CH ₃	
	II	- COOCH ₃	
JASMOLINA	I	- CH ₃	
	II	- COOCH ₃	

Fig. 39-4. Estructura de los piretroides.

La diferencia entre ambos grupos viene dada por la agregación de un grupo ciano a los del tipo II, lo que aumenta su espectro antiparasitario y les otorga mayor estabilidad en el medio ambiente.

Mecanismo de acción

Estos compuestos son liposolubles, lo que les facilita su ingreso al artrópodo, fundamentalmente a través de la cutícula.

El mecanismo de acción consiste básicamente en una alteración del funcionamiento del sistema nervioso por el compromiso de la conducción iónica a través de las membranas neuronales. En ese mecanismo se reconocen los siguientes cambios:

- En las sinapsis, en particular los piretroides del tipo II, se fijan a una o más fracciones del receptor del GABA y del canal ionóforo del Cl⁻, determinando el cierre del mismo. Por esta acción antagonista del GABA, que actúa como neurotransmisor inhibitorio, se observa hiperexcitabilidad y parálisis, con la consecuente acción de volteo y muerte del parásito.
- Tanto los piretroides de tipo I como los de tipo II tienen capacidad de unirse en forma reversible y estereoespecífica a receptores ubicados en los canales axonales de sodio, provocando un retraso en el cierre de los mismos y aumentando la entrada de este ion con descargas repetidas. Esto conduce a hiperexcitación y parálisis, siendo este proceso más lento pero a su vez más potente con los piretroides del tipo II (Fig. 39-5).
- Ambos tipos de piretroides tienen capacidad inhibitoria sobre los receptores colinérgicos nicotínicos alterando el flujo de iones, lo que conduce a parálisis periférica tanto en los artrópodos como en los mamíferos.

Indicaciones

Se utilizan como insecticidas y acaricidas, generalmente en forma de baños.

Mecanismo

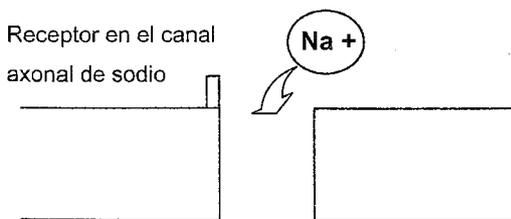


Fig. 39-5. Interferencia de los piretroides en la función de los canales axonales del sodio.

Toxicidad

Los piretroides son relativamente poco tóxicos debido a su pobre absorción desde la piel. Sin embargo, se ha descrito un aumento de su toxicidad en ovinos después de los baños cuando la temperatura ambiente es menor de 4 °C. No se conoce la causa de este aumento de toxicidad.

DIFORMAMIDINAS

Amitraz

Denominación química	Fórmula estructural	Fórmula empírica
N ⁻ -(2,4-dimetilfenil)-N-[[(2,4-dimetilfenil) imino] metil] - N - metilmetanimidamida, o diformamidina		C ₁₉ H ₂₃ N ₃

Mecanismo de acción

Estos compuestos actúan como agonistas de los receptores octopaminérgicos de los artrópodos, principalmente ácaros de la sarna y garrapatas.

La octopamina (OPM) es un neurotransmisor primario en artrópodos que actúa en un nivel tanto presináptico como postsináptico en el sistema nervioso central y periférico modulando la excitabilidad muscular.

La acción agonista del amitraz en los receptores de OPM conduce a una marcada hiperexcitabilidad, con la consiguiente alteración de la motilidad del parásito. Su acción es letal por cuanto la fijación de la molécula a los receptores específicos de OPM es más persistente que la del propio neurotransmisor.

La acción letal del amitraz (AMZ) es potenciada por la aparición de un metabolito desmetilado que es mucho más potente que el fármaco madre; este último, y según lo observado en las garrapatas, se degrada rápidamente y da origen a este metabolito activo, que sería el responsable final de la actividad letal del amitraz.

De manera complementaria, las formamidinas en general y el AMZ en particular inhiben las prostaglandinas (PGE₂) que intervienen en el proceso de la alimentación por iniciación y mantenimiento de la lesión en el huésped (ver Fig. 39-6).

Como la OPM está involucrada en el comportamiento reproductivo de los insectos, por actividad sobre receptores específicos en el oviducto, estos compuestos interfieren en el proceso de oviposición y eclosión, lo que potencia su acción letal.

Farmacocinética

Debido a su inestabilidad en medios ácidos, no se aconseja la administración oral del amitraz. Su biotransfor-

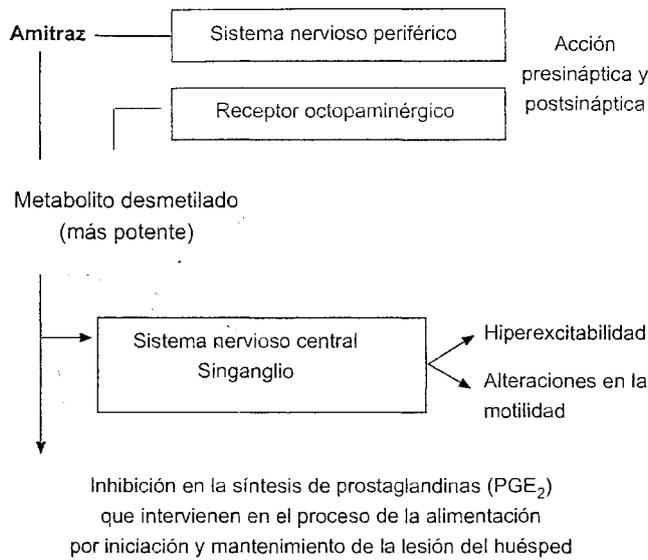


Fig. 39-6. Mecanismo de acción del amitraz y su metabolito. (N-2,4 de dimetilfenilmetil formamida).

mación se produce en el hígado y sus metabolitos son excretados por orina y bilis; puede existir absorción percutánea, siendo ésta directamente proporcional a las lesiones que existan en la piel.

Interacciones

Se ha notificado una interacción sinérgica del amitraz con la permetrina. Esto sería consecuencia de la capacidad del amitraz para inhibir el metabolismo oxidativo (a cargo de oxidasas de función múltiple, MFO) así como el hidrolítico de la permetrina, tanto en larvas como en artrópodos adultos.

Toxicidad

En general, su margen de seguridad es amplio (véase Cuadro 39-4). No obstante, su uso está contraindicado en equinos ya que se ha descrito su efecto depresor de los movimientos intestinales, que puede conducir a la aparición de cólico.

En caninos sensibles (fundamentalmente de la raza Collie) y en terneros, cuando se emplean formulaciones para baños por inmersión, se ha observado depresión general, ataxia, hipotermia, vómitos y diarrea. Estos trastornos posiblemente se deban a la acción agonista del amitraz sobre los receptores adrenérgicos α_2 , lo que conduciría a una reducción en los niveles de noradrenalina sináptica.

No existe un antídoto específico, por lo que la intoxicación por amitraz se trata de forma sintomática. Se ha propuesto el uso de antagonistas α_2 -adrenérgicos (yohimbina, atipamezol), aunque hasta la fecha no existen datos concretos de su valor clínico.

Cuadro 39-4. Dosis letales de los diferentes antiparasitarios externos en ratas.

Principio activo	Grupo químico	DL ₅₀ agudo en ratas (mg/Kg)	
		Oral	Dérmico
Fluaruzón	BPU	>5000	>2000
	BPU formulado	>2000	>4000
Clorfenvinfós*	Fosforado	10 a 39	31 a 108
Cumafós*	Fosforado	41	860
Clorpirifós*	Fosforado	135 a 163	
Bendiocarbo*	Carmabato	40 a 156	566 a 800
Amitraz*	Amidina	800	>1600
Cialotrina*	Piretroide	144 a 243	
Cipermetrina*	Piretroide	200 a 800	>1600
Deltametrina*	Piretroide	128 a 139	>2000
Ivermectina*	AVR	50	

* De Product profiles ectoparasiticides, 1991, P.J. Publ. Ltd. Valores de DL₅₀ de ingredientes activos con acción garrapaticida.

Formulaciones

Las formamidinas en general y el amitraz en particular se formulan como aceites miscibles en concentraciones al 12.5 % de peso por volumen para su dilución en agua dulce o salobre, siendo posteriormente empleadas en baños por aspersión o inmersión.

Una desventaja de estas formulaciones es su inestabilidad, lo que obliga a su uso inmediato una vez preparado el baño. El agregado de hidróxido de calcio en el momento de la preparación del pie de baño y en cada reposición y refuerzo (hasta alcanzar y mantener un pH de 12) otorga estabilidad durante largos períodos.

Indicaciones

Están indicadas como garrapaticidas y sarnicidas, especialmente para el control de cepas resistentes a COF o piretroides sintéticos, sin restricciones de uso.

DERIVADOS DE LAS CLORONICOTIL-NITROGUANIDINAS

Imidacloprida

Denominación química	Fórmula estructural	Fórmula empírica
1-[-(3-cloropiridinil)metil]-N-nitro-2-imidazolidinimina		C ₉ H ₁₀ ClN ₅ O ₂

La Figura 39-7 esquematiza el sitio y el mecanismo de acción primario de éste y otros antiparasitarios externos.

Mecanismo de acción

Su mecanismo de acción es similar al descrito para la acetilcolina en las neuronas postsinápticas sin sufrir la acción de la acetilcolinesterasa, lo cual permite que se degrade lentamente y que tenga una acción más prolongada.

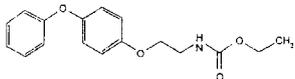
Desde el punto de vista farmacodinámico, la imidacloprida es un agonista nicotínico; sin embargo, su acción potente y persistente conduce a una desensibilización del receptor que da lugar a parálisis.

Indicaciones

Está especialmente indicada para el control de *C. felis*, actúa por contacto y puede combinarse con otros ingredientes activos de acción sinérgica (véase Fig. 39-7).

INHIBIDORES DE LA QUITINA

Fenoxicarbo

Denominación química	Fórmula estructural	Fórmula empírica
Etil [2-(4 - fenoxifenoxi)etil] - carbamato		C ₁₇ H ₁₉ NO ₄

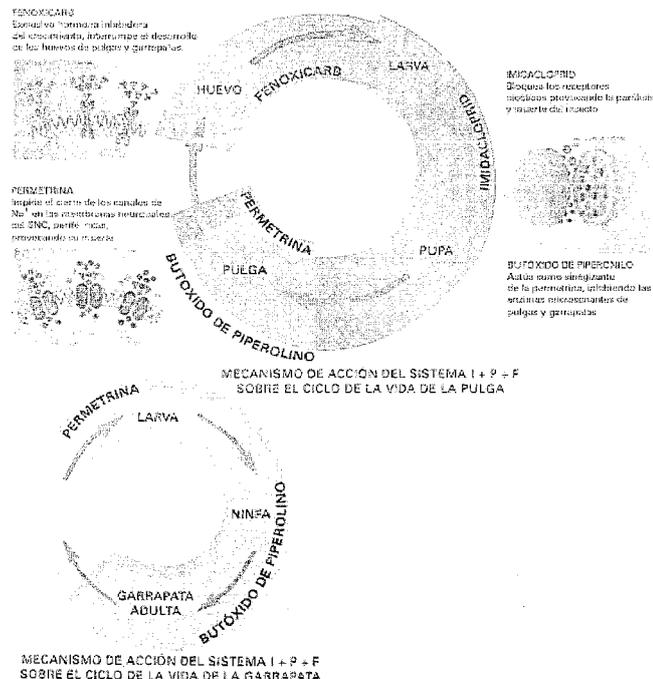
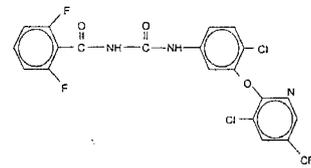


Fig. 39-7. Mecanismo de acción de distintos antiparasitarios (Dominal® Gentileza Lab. Köning).

Fluazurón

Denominación química (IUPAC)	Fórmula estructural	Fórmula empírica
3-(3-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridiniloxi)-4-clorofenil)-1-(2,6-difluorobenzoi)-urea		C ₂₀ H ₁₀ Cl ₂ F ₅ N ₃ O ₃

Mecanismo de acción

Estos productos interfieren principalmente la síntesis y el depósito de quitina a través de la inhibición irreversible de enzimas específicas.

Así afectados, los artrópodos son incapaces de promover la ecdisis (tal vez por interferir en la ecdisona), pierden hemolinfa, se oscurecen y mueren por deshidratación.

En el caso particular del fluazurón, se describe una acción secundaria sobre las glándulas salivales de *B. microplus* que afecta a los procesos de alimentación.

Farmacocinética

La dosis recomendada de fluazurón en bovinos es 5 mL de la formulación al 2.5% por cada 50 kg (equivalente a 2.5 mg/kg del principio activo) aplicada en dos franjas sobre la piel, una a cada lado de la línea media dorsal (desde la cruz hasta la grupa).

El ingrediente activo se absorbe tanto por vía transdérmica como por vía oral a través del lamido del animal. Luego se distribuye por el plasma, alcanzado altos niveles en la grasa corporal. La concentración mínima efectiva en el plasma es de 25 a 35 ppm, que se alcanza a los 3 días de la aplicación, apareciendo un segundo pico, más alto que el anterior, a los 30 días aproximadamente.

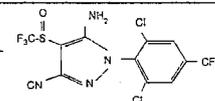
Se excreta principalmente en la materia fecal desde el circuito enterohepático, fundamentalmente como fármaco intacto, y de manera complementaria en la leche.

Indicaciones

Están indicados especialmente para el control de *Boophilus microplus* y especies de *Amblyoma* en el ganado bovino, con un período residual de 41 días.

DERIVADOS DE LOS FENILPIRAZOLES

Fipronilo

Denominación química	Fórmula estructural	Fórmula empírica
5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-4-triflornometilsulfinilpirazol		C ₁₂ H ₄ Cl ₂ F ₆ N ₄ OS

Mecanismo de acción

Actúa como antagonista del GABA fijándose al receptor en el interior del canal ionóforo de cloro. Normalmente, el flujo de cloro está regulado por el receptor de GABA que permite la apertura del canal, provocando la hiperpolarización de la célula nerviosa con la consecuente disminución de su actividad. El bloqueo del ionóforo de cloro anula el efecto neuromodulador del GABA, inhibiendo el flujo intracelular de aquel ion, lo que conduce a la muerte del parásito por hiperexcitación.

Formulaciones

El fipronilo se encuentra disponible en 2 formulaciones:

Formulación	Especie animal	Indicaciones
Tópica	Caninos y felinos	Garrapaticida y pulguicida
Pulverización	Bovinos	Garrapaticida Vermicida Mosquicida Piojicida

De las formulaciones tópicas, la preparada al 10 % (10 g en 100 mL) está disponible en pipetas equivalentes a 13.3 mg/kg para su uso en caninos y 25 mg/kg para felinos.

La formulación al 0.25 % se aplica a razón de 3 a 6 mL/kg. Una sola dosis proporciona protección en caninos frente a infestaciones por especies de *Ctenocephalides* durante 2 a 3 meses, y por *Rhipicephalus sanguineus*, *Ixodes ricinus* (agente transmisor de la enfermedad de Lyme o borreliosis) y *Dermacentor reticulatus* durante 1 mes. En felinos es efectivo hasta para el control de pulgas durante 5 semanas.

Se le atribuye cierta eficacia para el control de las formas inmaduras de las pulgas, gracias a la reducción de huevos y larvas viables por contacto fundamentalmente con pelos tratados.

La formulación al 1 % para aplicación por pulverización en bovinos (sobre la línea dorsal desde la nuca hasta la base de la cola) se emplea a razón de 1 mL cada 10 kg. Otorga protección frente a infestaciones por *B. microplus* y *D. hominis* de 6 semanas; *H. irritans* de 4 semanas, *B. bovis* y *L. vituli* de 42 días y de 10 días para la prevención de *C. hominivorax*.

Farmacocinética

En todas las especies estudiadas de manera experimental y con excepción de los caprinos, el metabolito más importante identificado fue denominado provisionalmente RM 1602 (derivado sulfonado), el cual demostró una excelente actividad frente a pulgas y garrapatas en concentraciones de 50 y 500 ppm, respectivamente.

Cuantitativamente y bajo condiciones experimentales, el ratón y los felinos mostraron la mayor capacidad para metabolizar el fipronilo. La oxidación de una mitad sulfóxido para originar una sulfona es una vía metabólica común para

muchos xenobióticos. La presencia de RM 1502 (derivado sulfúrico) en algunas especies se explica por la reducción del grupo sulfóxido de la molécula. Todas estas reacciones están catalizadas por citocromo P-450 o por microoxigenasas que contienen flavina.

Las diferencias observadas en las distintas especies animales están en íntima relación con las proporciones enzimáticas que poseen.

Una importante variación (de orden decimal) en las concentraciones plasmáticas de fipronilo y RM 1602 se ha observado en caninos tras su administración tópica. La explicación de esto podría ser la diferente actividad enzimática en las diferentes razas caninas.

La característica principal de este compuesto es la excelente distribución de la molécula por el pelo a partir del sitio de aplicación focal hacia la parte superior del cuello, ambos flancos y zona lumbar (desde el 2° día de tratamiento). Esta rápida transposición en el pelo de los caninos tratados podría explicarse por una diseminación mecánica (rascado) y por la naturaleza lipófila del fipronilo que permite su difusión por la grasa de la piel. Su importante permanencia puede ser también consecuencia del fenómeno de concentración que sufre en las glándulas sebáceas, las cuales cumplen una función de reservorio.

La concentración mínima efectiva (CME) en el pelo para el control de especies de *Ctenocephalides* en caninos se ha establecido en 0.7 µg/g.

Indicaciones

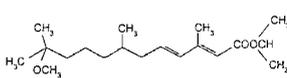
Como insecticida y acaricida para grandes y pequeños animales.

Contraindicaciones

Su uso está contraindicado en bovinos durante el período de lactación o durante el primer trimestre de la gestación.

ANÁLOGO DE LA HORMONA JUVENIL

Metopreno

Denominación química	Fórmula estructural	Fórmula empírica
Isopropil (2E, 4E)- 11 metoxi - 3, 7, 11-trimetil-2,4, dodecadienoato		C ₁₉ H ₃₄ O ₃

Mecanismo de acción

El metopreno es un análogo sintético de la hormona juvenil ecdisona. Esta hormona promueve el cambio de estadio inhibiendo el sistema regulador del crecimiento de los insectos (RCI) por bloqueo de la síntesis proteica (síntesis vitelógena), tras su acumulación en la grasa corporal y la hemolinfa. Así, se impide que los artrópodos lleguen al estadio

adulto, bloqueando el desarrollo juvenil y provocando la muerte.

Farmacocinética

Su uso es exclusivamente tópico asociado con DDVP y propoxur en forma de aerosol, o tópico. Asimismo se utiliza como medicación única en caninos y felinos.

Indicaciones

Se utiliza como insecticida y acaricida

Toxicidad

Dado que no existe una hormona juvenil de este tipo en el huésped mamífero, que pudiera ser afectada por este compuesto, su margen de seguridad es amplio.

BIBLIOGRAFÍA

Iversen LL. Ion channel and receptors as targets. En: *Progress in neuropharmacology and neurotoxicology of pesticides and drugs*. Oxford, Beadle DJ, 1999.

Liu MY, Plapp FW. Mechanism of formamidine synergism of pyrethroids. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 1992; 43(2):134-140.

Narahashi T *et al*. Ion channel as targets for insecticides: past, present and future. En: *Progress in neuropharmacology and neurotoxicology of pesticides and drugs*. Oxford, Beadle DJ, 1999.

Núñez JL, Muñoz Cobeñas ME, Moltedo HL. *Boophilus microplus, la garrapata común del ganado vacuno*. Buenos Aires, Hemisferio Sur, 1987.

Pitman RM, Butt SJB, y David JA. Modulation of insect ligand-gated ion channels. En: *Progress in neuropharmacology and neurotoxicology of pesticides and drugs*. Oxford, Beadle DJ, 1999.

Sartor IF, y Bicudo, PL. Agentes Empleados No Controle de Ectoparasitas. En: *Farmacología Aplicada à Medicina Veterinária*. Guanabara-Koogan, Souza Spinosa H, Górnaiak S L, y Bernardi M M. 1999.

Sparks TC *et al*. Ovicidal activity and alteration of octopamine titers: Effects of selected insecticides on eggs of the tobacco budworm (*Lepidoptera: Noctuidae*). *Journal of Economic Entomology*, 1993; 86(2): 294-300.

Welling W y Paterson GD. Toxicodynamics of insecticides. En: *Comprehensive insectology, biochemistry and pharmacology*. Kerkut GA Gilbert LI, Pergamon Press, 1985; 12:16, 603-645.

Zerba E. Insecticidal activity of pyrethroids on insects of medical importance. *Parasitology Today*, 1998; 4(7): 53-57.