

43
20



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán

“ESTERILIDAD EN LA RATA NORUEGA MACHO (RATTUS NORVEGICUS) PRODUCIDA POR EL RATICIDA “EPIBLOC” (3-CLORO 1,2-PROPANODIOL)”

T E S I S

Que para obtener el título de:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P r e s e n t a :

Jesús Porfirio Ortiz Miranda

Director de la Tesis

Q.F.B. MARICELA NOE MARTINEZ

Asesor de la Tesis

D.V. JORGE L. TORTORA PEREZ



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 está 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:

INTRODUCCION.....	1
PROPOSITO DEL TRABAJO.....	8
OBJETIVOS.....	9
PROTOCOLO EXPERIMENTAL.....	10
RESULTADOS.....	17
DISCUSION.....	28
CONCLUSIONES.....	34
RESUMEN.....	36
BIBLIOGRAFIA.....	38

1) INTRODUCCION:

La población del mundo en los próximos veinticinco años está destinada a incrementarse en un cincuenta y ocho por ciento, sobrepasando así, en su número, a los tres mil millones de personas que hoy lo habitan. Las condiciones de vida declinarán para muchos habitantes y lo que es más importante, no mejorará para los demás; si no se encuentra una manera de incrementar la producción global de alimentos. (16)

Plagas nocivas, especialmente ratas, son competencia intolerable por la comida, en un mundo donde hay una gran cantidad de gente mal nutrida. Sin embargo - el tiempo y la historia favorecen a las ratas. (1,16)

Casi todo el medio ambiente humano es adecuado para estas ratas destructoras, causantes de pérdidas sumadas en millones de pesos anuales a través de lo que representan los costos de enfermedades, pérdidas de comida y la destrucción de la propiedad. (16)

Existen varias especies de ratas; la rata noruega-
(*Rattus-norvegicus*) y la rata negra (*Rattus-rattus*)-
son dos de las especies más devastadoras que habitan-
en la mayor parte del mundo, como consecuencia de ser
asidua compañera de viaje del hambre. (1,2,16)

Indudablemente el control de ratas, sobretudo de -
la rata negra (*Rattus-rattus*) que se ha incrementado-
al paso del tiempo, ha sido preocupación constante de
investigadores y autoridades, los cuales han ideado -
varios métodos para matar ratas. Más el haberlas eli-
minado en un campo, le ha dado al hombre la confianza -
ilimitada de creer que ha obtenido el control total;-
sin embargo la reconocida habilidad reproductiva que-
caracteriza a las ratas, hace que en poco tiempo las-
que no murieron, se reproducen en cantidades exorbi-
tantes, llegando a constituir nuevamente una plaga.
(1,16)

Una de las soluciones recomendadas en el problema-
sería el control biológico, junto con el medio ambien

te y el manipuleo de su población, reduciendo en la medida de lo posible la capacidad de movimiento de las ratas en el área, mediante medidas higiénicas estrictas. (2)

Sin embargo, la solución que principalmente se ha intentado, ha sido el uso de numerosos agentes químicos los cuales actúan como venenos en el exterminio de ratas.

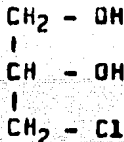
Dentro de estos venenos se han empleado aquellos que actúan como anticuagulantes, los cuales presentan como desventaja el requerir de dosis múltiples para lograr su efecto. Otros compuestos más potentes, han sido usados en este campo, como la estricnina de acción excitadora del SNC; arsénico y otros más. (16)

Las ratas han demostrado su capacidad de supervivencia a estas campañas efectuadas para su exterminio e incluso han desarrollado resistencia biológica, contra los venenos empleados. Por lo que para prevenir la resistencia biológica, los expertos en este con---

trol recomiendan no usar un solo raticida en el mismo lugar por largo tiempo, debiéndose emplear rotativamente varios agentes raticidas. Con esta medida además de evitar la resistencia de las ratas, se reduce la cautela de las mismas a ingerir el raticida; debido a que las ratas se percatan instintivamente de la presencia del tóxico cuando en la población han muerto varias ratas, como consecuencia de la ingestión de un mismo raticida. (1,2,16)

Recientemente se ha reportado en la literature un nuevo agente raticida conocido como "EPIBLOC", distribuido por GAMETRICS LIMITED Y BURBANK INTERNATIONAL.

La acción de este producto este determinada por el compuesto 3-Cloro 1,2-Propanodiol; siendo su estructura:



Este nuevo producto de dosis única, produce un alto nivel de mortalidad. (16)

El uso de este nuevo raticida, ha demostrado una cualidad imprevista en varias especies de ratas. Se ha observado que a dosis menores de la letal, las ratas macho que lo ingieren se convierten en animales estériles, permanentemente, sin embargo a dosis aún más pequeñas la esterilidad producida puede ser reversible. (5,8,12,13,16,17,23 y 26)

De esta manera, este producto raticida participa en una doble función, el control de ratas por su acción mortal y por otra parte el control en el índice reproductivo por su acción sobre la fertilidad de las ratas macho. (12,16)

De acuerdo a lo anterior el nuevo raticida presenta una ventaja sobre los demás; si en principio la población de ratas consume el producto en cantidades mínimas, menores de la DL-50, se dará la posibilidad de que las ratas macho queden estériles, y lo que es más

importante, antes de que la población se percate insintivamente de la presencia del raticida, o sea, antes de que se presenten muertes. (2,16)

Estudios anteriores han demostrado que la administración de dosis orales del nuevo raticida afectan la fertilidad del espermatozoide en epididimo, causando esterilidad funcional. (6) (13)

COOPER y colaboradores (1974) señalan que los efectos del raticida producen una lesión a nivel del epididimo, causando cambios histológicos en su segmento inicial, los cuales se extienden por los ductos eferentes con formación definida de quistes, provocando reacción tisular con invasión de poliformos y macrófagos. (6)

HOFFER y colaboradores (1975) señalan sobre la patogénesis de la lesión obstructiva producida en el segmento inicial del epididimo, que da como resultado una acumulación de fluidos y espermatozoides en el lumen de los conductos próximos a la lesión obstructiva; obser-

vandose fagocitosis de espermatozoides por las células epiteliales de los conductos eferentes. (20)

Evidentemente la mayoría de los estudios sobre este nuevo agente raticida se encuentran enfocados hacia la producción de esterilidad más que a la propia acción raticida; en el presente trabajo también se enfoca el estudio hacia dicha acción.

Este nuevo raticida podría resolver en gran parte el problema de plagas nocivas para el ser humano; específicamente ratas; en la larga carrera por obtener un mundo más sano.

II) PROPOSITO DEL TRABAJO

La imperiosa necesidad de controlar la población - de ratas, por ser una amenaza contra el hombre, y de crear un mundo más sano. Hace importante el estudio - de métodos para lograr dicho fin.

La doble acción de Epibloc, raticida e inhibidor - de la fertilidad en ratas macho; representa una interesante alternativa en el control de la expansión demográfica de ratas.

El propósito de este estudio es el de observar el efecto que tiene epibloc sobre las ratas macho respecto a su fertilidad.

III) OBJETIVOS

- A) Comprobar la producción de esterilidad en la ratona noruega macho (*Rattus-norvegicus*) al suministrarle el raticida marca "EPIBLOC" (3-Cloro 1,2-Propanodiol) por vía oral y a dosis menores de la DL-50 (150 mg/kg de peso) estableciendo un control biológico de la capacidad reproductiva de los machos tratados.
- B) Observar el tipo de lesión producida por el raticida mediante exámenes macroscópicos y microscópicos de testículos y epidídimo.
- C) Determinar la variación de efecto con respecto a la dosis administrada.
- D) Determinar la dosis a la cual el efecto inhibitorio de la fertilidad es irreversible.

IV) PROTOCOLO EXPERIMENTAL

1.- MATERIAL Y METODOS

Los experimentos realizados para determinar los efectos de esterilidad producida por el raticida fueron efectuados en ratas de la especie noruega (*Rattus norvegicus*).

Se trabajó con un lote de 100 ratas jóvenes, 50 ratas hembras y 50 machos; con un peso entre 170 gra. y 340 gramos.

El tratamiento consistió en la administración oral del raticida por medio de un dispositivo, en dosis acordes a lo previamente reportado en la literatura; reportadas en el cuadro 1. (7,13,17,20,26,27,37 y 39)

Para el propósito del trabajo experimental se distribuyeron las ratas en lotes mediante el uso de tablas de permutación aleatorias, de acuerdo a los siguientes pesos experimentales:

A) Comprobación biológica de la fertilidad en las ratas.

El lote total de ratas fué marcado con solución de ácido picrico al 10% neutralizado con hidróxido de sodio 1-N y distribuidos por parejas en cajas de poliestireno con rejilla metálica; ocho días después fueron separados los machos y depositados en cajas colectivas para ratas.

A los veintidós días posteriores al apareamiento se verificó la fertilidad de las parejas por parto; desechando las parejas infértiles. Las ratas hembras fértiles fueron conservadas con sus crías por un periodo de treinta días. Posteriormente se destetaron las crías, colocando a las hembras en cajas colectivas.

B) Administración del producto raticida a dosis menores de la DL-50 por vía oral.

Del lote de ratas macho fértiles, se procedió a --

distribuirlos en cinco lotes de diez ratas cada uno, depositandolos en cajas para ratas. Posteriormente -- fué separado uno de estos lotes al azar y designado -- como lote control del experimento.

A los cuatro lotes restantes, a su vez fueron subdivididos en dos lotes cada uno, generandose así los sublotes A y B.

A los machos de los ocho sublotes generados se les pesó y se les administró una dosis única del raticida por vía oral mediante el dispositivo oral, de acuerdo al cuadro no. 1.

Después de administrar la dosis correspondiente a cada macho se los colocó en jaulas individuales.

C) Comprobación biológica de la infertilidad en las ratas.

A los cinco días posteriores a la administración -- del raticida se aparearon los machos de los sublotes--

LOTE	2		3		4		5	
No. de Animales	10		10		10		10	
SUBLOTE	A	B	A	B	A	B	A	B
No. de Animales	5	5	5	5	5	5	5	5
DOSIS mg/kg	40	40	80	80	100	100	140	140

CUADRO 1 Dosis administrada del compuesto raticida-
por via oral para cada lote de ratas macho

A de todas las dosis.

En los sublotos B de todas las dosis. La operación de apareamiento se efectuó a los 10 días postadministración del reticida en los machos. véase cuadro 2.

A los veintidós días posteriores al apareamiento se verificó la fertilidad de las ratas macho, por el parto de su hembra respectiva.

D) Preparación de las ratas macho para estudios histopatológicos:

De cada sublote tratado se tomaron al azar tres ratas macho y seis ratas macho del lote control no tratado; estos animales fueron sacrificados llevándolos hasta paro respiratorio con éter e inmediatamente después se efectuó la necropsia, realizándose al mismo tiempo el examen macroscópico.

Se fijaron en todos los casos fragmentos de ambos testículos y epididimo, así como partes de riñón, hí-

gado, cerebro y pulmón. La fijación se realizó en solución de Bouin (Solución acuosa de ácido picrico saturado 15 partes; Formal al 10% 5 partes y ácido acético glacial 1 parte).

Las muestras fueron procesadas rutinariamente para cortes en parafina y se colorearon con hematoxilina - eosina para las observaciones microscópicas.

E) Comprobación biológica de la reversibilidad de la infertilidad.

Para este paso se trabajó con las dos ratas restantes de cada sublots, las cuales fueron apareadas con una hembra en cajas separadas para cada pareja, por un periodo de 18 semanas; confirmandose la fertilidad por parto de la hembra respectiva.

TIEMPO (dias)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
SUBLOTES A	A					✓					
SUBLOTES B	A										✓

(A) Administración del raticida.

(✓) Apareamiento del macho.

CUADRO 2 Apareamiento de las ratas macho postadministración del raticida, respecto al tiempo.

V) RESULTADOS

A) FERTILIDAD

En el transcurso del periodo de apareamiento de -- las ratas, fueron realizadas observaciones con el fin de determinar su fertilidad en forma biológica, basándose en el comportamiento y la sintomatología que presentan las ratas hembras próximas a parir, así como - al final del periodo de gestación, la observación del parto de las hembras. Confirmándose al final de esta fase que todos los animales a emplear en el trabajo - eran fértiles.

B) INFERTILIDAD BIOLÓGICA

Posteriormente a la administración del reticida, - los machos fueron nuevamente apareados y se comprobó la acción de las diferentes dosis del 3-Cloro 1,2-Propanodiol en términos de producción de infertilidad.

Por ausencia de partos en las hembras apareadas con los machos tratados, los resultados se muestran en el cuadro 3.

Se observó el comportamiento de las parejas de ratas durante el periodo de apareamiento sin detectar alteración alguna.

En las dosis mayores de 80, 100 y 140 mg/kg de peso la acción del raticida se manifestó rápidamente para todos los casos.

Para la dosis de 40 mg/kg de peso, la acción del raticida se manifestó en cuatro de los cinco animales del sublot A y en los cinco animales tratados del sublot B.

Como muestra el cuadro 3, del total del lote en un solo caso se presentó fertilidad, el cual correspondió al mínimo nivel experimental para obtener resultados positivos; (infertilidad) y el menor lapso de tiempo entre la administración del producto y el apareamiento (5 días).

DOSIS mg/kg	No. de ANIMALES INFERTILES	
	SUBLOTE A	SUBLOTE B
0	0	0
40	4	5
80	5	5
100	5	5
140	5	5

CUADRO 3 No. de machos infértiles como consecuen--
cia de la administración del reticida, ve
lorado en función de la ausencia de parto
al término del periodo de gestación de --
las ratas hembra (21 días aproximadamen--
te).

C) OBSERVACIONES MACROSCOPICAS

Para cada una de las ratas macho seleccionadas en esta fase, se procedió al examen macroscópico al mismo tiempo de realizar la necropsia de los mismos.

Todos los animales tratados, tanto de los animales de los sublotos A como de los sublotos B presentaron alteraciones visibles en epididimo con las mismas características, por lo que se describen a continuación sin considerar dichos sublotos. Tomando en cuenta solamente el parámetro dosis.

A la mínima dosis experimental 40 mg/kg de peso, - las observaciones macroscópicas revelaron ligera inflamación a nivel de epididimo, en testículos y otros órganos no se observó alteración visible alguna.

A medida que la dosis administrada del reticida aumentó, las lesiones observadas resultaron más severas así en las ratas tratadas con la máxima dosis de ---- 140 mg/kg, se observó un epididimo marcadamente infla

mado, con turgencia flácida, decolorido y con alto -- contenido de fluidos atrapados.

Sectores completos del conducto epididimario se -- observaron blanquecinos a la inspección.

La degeneración del epididimo fué mayor en la re-- gión inicial (cabeza) del mismo.

Referente a los testículos, en las dosis altas 100 y 140 mg/kg de peso, se observaron decoloridos y con turgencia flácida. En tres casos, dos de los cuales -- correspondieron a la dosis de 140 mg/kg y un caso a -- la dosis de 100 mg/kg de peso, se observó diferencia -- en el tamaño testicular, aproximadamente de un tercio del volúmen.

Otros órganos observados (hígado, riñón, pulmón y -- cerebro) macroscópicamente no presentaron alteración -- visible alguna.

Las ratas macho correspondientes al lote control -- del experimento, presentaron al examen macroscópico -- condiciones normales en los órganos expuestos. La sa-

estructura de los testículos y epididimo se encontro --
bien irrigados, con coloración caracterfatica y sin -
alteración alguna.

D) RESULTADOS HISTOPATOLOGICOS

De los 30 animales estudiados en esta fase 6 co---
rrespondieron al lote control y 24 casos de animales--
tratados.

Las observaciones realizadas en el sublote A fué--
ron similares a las observaciones en el sublote B por
lo que se reportan conjuntamente.

Para la dosis menor, de 40 mg/kg, se observó en --
testículos una leve desorganización del epitelio ger-
minal en algunos tubulos. En epididimo se observó una
ligera discontinuidad en el epitelio con aparente éa-
tasis y secciones con poco o ningún material seminal.

En la histología de los órganos recolectados en la
dosis de 80 mg/kg, se encontró en testículos desorga-

nización del epitelio germinal, degeneración tubular y éstasis espermático. En epididimo se observó lesión granulomatosa que obstruye parcialmente el lumen y -- donde ya no se observaba epitelio del epididimo, poco semen y contenido eosinófilo amorfo, así también se -- observó lesión degenerativa en la región de unión entre tubulos eferentes y epididimo. ver foto B.

En la dosis de 100 mg/kg, en testiculos se observó la desaparición total del epitelio germinal, éstasis y células redondas multinucleadas en la luz de los tubulos seminíferos, ver foto C, el epididímo se observó vacío y con cierta desorganización del epitelio de revestimiento.

En la histología para los casos tratados con la -- máxima dosis de 140 mg/kg, en testiculos se observó -- degeneración tubular extensa, células gigantes y tubulos sin epitelio, ver foto D. En epididimo se encon-- traron granulomas extensos y éstasis, con material e-- morfo en diferentes secciones. Se observó lesión gra-

nulomatosa también en eferentes.

La histología de otros órganos (hígado, riñón, pulmón y cerebro) no reveló situaciones patológicas aparentes.

En todos los cortes fueron comparados con su correspondiente del lote control. ver foto A.

E) ESTERILIDAD REVERSIBLE

Los estudio realizados para determinar la reversibilidad del efecto producido por el raticida, fueron observados luego de un periodo de 10 semanas, revelando una relación directa con la dosis administrada.

Para la mínima dosis de 40 mg/kg de peso, la reversibilidad del efecto provocado se manifestó en tres de los cuatro casos experimentados.

La regeneración de la lesión se determinó por el parto de la rata hembra, correspondiente al macho tratado.

Para la dosis de 100 y 140 mg/kg de peso no se obtuvo reversibilidad del efecto en ningún caso.

- FOTO A. Testículo normal correspondiente a una rata del lote control (180 X H.E.)
- FOTO B. Epididimo de rata tratada con una dosis de 80 mg/kg de peso; se observa lesión degenerativa en la región de unión entre tubulos eferentes y epididimo. (50 X H.E.)
- FOTO C. Testículo de rata tratada con una dosis de 100 mg/kg de peso; se observa avanzada degeneración del epitelio germinal con presencia de células gigantes multinucleadas. (180 X H.E.)
- FOTO D. Testículo de rata tratada con una dosis de 140 mg/kg de peso; se observa en los distintos tubulos seminiferos distintos grados de degeneración en el epitelio germinal. (180 X H.E.)

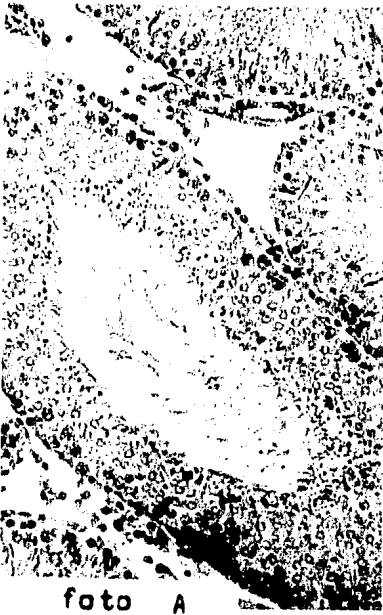


foto A



foto B



foto C



foto D

VI) DISCUSION

Recientemente han aparecido varios reportes en la literatura describiendo las características de un nuevo agente raticida denominado Epibloc. La mayor parte de estas publicaciones se encuentran enfocadas a la - infertilidad producida en las ratas macho, más que, a la propia acción raticida. (7,8,9,13,16,17,23,26,27,-29,30,37 y 39).

En el presente trabajo también el punto de interés ha sido la actividad del raticida hacia la producción de infertilidad, enmarcándolo como objetivo del mismo la comprobación de dicha acción; Por considerarse que este efecto es el de mayor interés en el control de - la población de ratas.

En la evaluación de las propiedades funcionales -- del compuesto 3-Cloro 1,2/Propanodiol sobre ratas macho, y a dosis menores de la DL-50, se tuvo la necesidad a primera instancia de requerir animales completa

mente sanos y fértiles, con el propósito de evitar -- falsos positivos en la demostración de la infertilidad, los cuales pudiesen ser atribuibles a otros factores ajenos a la acción del raticida.

Considerando lo anterior se realizó la primera etapa experimental del presente trabajo, reportada como fertilidad biológica en la cual, y como ya se reporto en el capítulo anterior se verificó la fertilidad de los animales en el total del lote, sustituyendo la pareja de ratas infértiles, concluyendo la etapa experimental al reportar fertilidad positiva en todos los animales.

Al obtener el lote de ratas totalmente fértiles, - tuvo principio la comprobación de la acción del raticida.

De los resultados obtenidos en el presente trabajo se demuestra la rápida acción del compuesto químico - 3-Cloro 1,2-Propanodiol, manifestada al obtener resultados de infertilidad con la administración de una so

la dosis.

Así mismo, se señala la efectividad del raticida a producir efecto sobre las ratas macho en las diferentes dosis administradas.

Se maneja el parámetro tiempo en función del número de días requeridos a partir de la administración del raticida hasta la presentación del efecto (infertilidad), dichos tiempos de transición en los que los animales tratados fueron conservados en estado de reposo y aislamiento, seleccionados para 5 y 10 días. (13,29,37).

Cabe señalar que en esta fase el mínimo nivel experimental, para obtener resultados fue seleccionado para una dosis de 40 mg/kg de peso, con un tiempo de transición de 5 días; así como el máximo nivel experimental de 140 mg/kg de peso, con un tiempo de transición de 10 días.

De esta manera los resultados obtenidos (cuadro 3) presentan un mínimo nivel con un solo caso de fertilidad

dad y un máximo nivel con todo el lote infértil.

Evidentemente la acción del reticida a producir infertilidad en ratas macho, quedó demostrado en esta fase y con muy buenos resultados; cumpliéndose así -- con el primer objetivo del trabajo.

Se debe considerar, en lo referente a los tiempos de transición, como parámetros un tanto aleatorios, - debido a que en la respuesta biológica de cada rata - al tratamiento, intervienen factores intrínsecos de - los animales.

Los tiempos de transición nos revelan la rapidez - con que el reticida actúa para provocar el efecto, -- considerado como rápido, al obtener resultados al --- quinto día postadministración; empero resulte un sistema poco exacto de cuantificación y de valor relativo.

Las muestras de tejidos de los animales tratados - expuestas a los estudios histopatológicos fueron comparadas con muestras de los animales que se utiliza--

ron como controles del experimento.

Los tipos de lesión encontrados y el grado de desorganización morfológica observada en la histopatología en las dosis altas 100 y 140 mg/kg de peso, a comparación de las dosis menores, muestran una relación directa; comprobándose así los objetivos B y C del trabajo.

Lo anterior permite además inferir la irreversibilidad de la lesión para las dosis altas.

Histológicamente solo se observaron lesiones a nivel de genitales; no encontrándose alteración en los demás órganos expuestos.

La última etapa experimental al determinar la recuperación de la fertilidad se manifestó solo para las dosis más bajas y aún en éstas no se presentó para el total del lote. Lo importante; es haber encontrado -- ciertos casos en los cuales existió la posibilidad, o mejor dicho se dio la reversibilidad del proceso. El hecho de no haber obtenido resultados en esta fase pa

ra toda la población de los animales expuestos a las dosis bajas (hasta 80 mg/kg) se puede deber a factores individuales en la respuesta de cada animal. Corroborándose así el objetivo D del presente trabajo.

Tratando de extrapolar los resultados obtenidos en las diferentes etapas experimentales, se puede inferir, primeramente la efectividad del raticida a producir infertilidad con dosis igual o mayor a 40 mg/kg de peso en un tiempo mayor o igual a cinco días.

El grado de lesión que se cause será proporcional a la dosis ingerida o administrada a la rata; siendo máxima la lesión a la dosis en la que encuentre la muerte el animal.

VII) CONCLUSIONES

Las conclusiones que se pueden inferir basadas en los resultados del presente trabajo, son las siguientes:

- 1.- Se corrobora que el raticida "EPIBLOC" produce esterilidad a dosis menores de la DL-50, sobre ratas macho.
- 2.- La infertilidad producida se genera como consecuencia de una lesión a nivel de testículos y epididimo concretamente, en la región de la cabeza del epididimo.
- 3.- El grado de lesión provocada se encuentra en relación directa con la dosis administrada o ingerida por la rata; y de esto, también depende la regenerabilidad de la lesión. Por lo que el raticida puede causar esterilidad reversible o irreversible; la dosis aproximada en la cual puede pasar -

del efecto reversible al irreversible, se encuentra entre los 80 y 100 mg/kg de peso; siendo por los resultados obtenidos superior a 80 mg/kg y menor o igual a 100 mg/kg de peso.

- 4.- La efectividad demostrada del raticida en el presente trabajo asegura en parte el éxito de campañas contra roedores, sugiriendo además el uso conjunto de otro tipo de raticida.
- 5.- El compuesto raticida epibloc presenta por su acción sobre la fertilidad, una ventaja adicional - sobre otro tipo de raticida. Participando así en una doble función, la propia acción raticida y su acción en el control del índice de natalidad de las ratas.

VIII) RESUMEN

Recientemente se ha reportado un nuevo agente raticida, el cual presenta una cualidad imprevista de producir infertilidad en ratas macho, provocada por una lesión a nivel de genitales. El objetivo de este trabajo es el de comprobar dicho efecto sobre la esterilidad provocada a dosis menores de la DL-50.

Se estudiaron los efectos de diversas dosis del raticida sobre ratas de la especie norvegicus, específicamente sobre genitales por histopatología. Así como en otros órganos que pudiesen ser afectados. Finalmente en forma biológica se determinó la dosis a la cual la lesión no se regenera. De los resultados obtenidos fueron los siguientes: El compuesto raticida provoca esterilidad en ratas macho debido a una lesión generada a nivel de epididimo y eferentes, dicha lesión se caracteriza por una obstrucción del mismo con producción de granuloma y acumulación de fluidos.

degeneración del tejido epitelial y necrosis de la zona, además de presentar lesión en testículos.

Se demostró así mismo la acción aguda del raticida por la administración de una sola dosis simple. La magnitud de estos efectos están en relación directa con la dosis; la esterilidad puede ser reversible entre una dosis superior a los 80 mg/kg e inferior o igual a los 100 mg/kg. Estos datos permiten concluir que el efecto de esterilidad a causa del raticida son el resultado de un efecto directo sobre los genitales

IX) BIBLIOGRAFIA

- 1.- ANDREWS R.V.; BELKNAP R.W.; (1975) An effective application of U 5897 to the control of established, federal rats. Part. I Nebr. Med. J. 60 -- 46 - 8.
- 2.- ANDREWS R.V. DELKNAP R.W.; (1975) An effective application of U 5897 to the control of established federal rats. Part. II Nebr. Med. J. 606 - 77 - 82.
- 3.- BANIK U.K., TANIKELLA T. et al: (1972) Oral antifertility effects of halo propanediol derivatives in male rats. J. Reprod. Fert. 30 117-24.
- 4.- BROWN-WOODMAN P.D. WHITE I.G.: (1978) Effect of alpha chlorohydrin and vasoligation on epididymal and testicular blood flow in the rat and on sperm parameters. Acta Eur Fertil 9 189 - 99.
- 5.- BROWN-WOODMAN P.D. WHITE I.G. et al (1979) The antifertility activity and toxicity of alpha --

- chlorohydrin in derivatives in male rats *Contraception* 19 517 - 25.
- 6.- COOPER E.R. JONES A.R. et al (1974) Effects of alpha-chlorohydrin and related compounds on the reproductive organs and fertility of the male rat *J. Reproductive Fertil England* 38 379 - 89.
- 7.- COOPOLA JOHN A. (1969) Extragonadal male anti-fertility agent *J. Life SCI* 8 43 - 8.
- 8.- CUMMINS J.M. WODZICKI K. (1980) Effects of alpha-chlorohydrin on the male reproductive tissues of the polynesian rat *Rattus-exulans* *J. NZ. Zool.* 7 427 - 34.
- 9.- DIXIT V.P. (1976) A reversible chemical sterilization of male kangaroos (*Macropus-entellus* Dufresne) a single intratesticular injection of alpha chlorohydrin *Acta Eur Fertil* 7 177 - 9.
- 10.- DIXIT V.P. LOHIYA N.K. (1975) Chemically induced sperm granuloma in rat *Curr Sci* 44 193-4.
- 11.- DIXIT V.P. LOHIYA N.K. et al (1974) Effects of-

- alpha chlorohydrin and gonadectomy on the adeno-
hypophysial cells of male rats and gerbils J. -
Reprod. Fert. 38 185 - 88.
- 12.- ERICSSON R.J. DOWNING H.E. et al (1971) Bait --
acceptance by rats of microencapsulated male --
sterilant alpha-chlorohydrin Wild Life Manage--
ment 35 573.
- 13.- ERICSSON R.J. RONALD J. (1970) Male antifertili-
ty compounds U 5897 (3-Chloro 1,2-Propanediol) -
as a rat chemosterilant J. Reprod. Fert. 226 --
213 - 22.
- 14.- EDWARDS E.M. JONES A.R. et al (1973) The action
of alpha chlorohydrin (3-chloro-propane 1,2- --
diol) on the metabolism of glycerol in male ra-
ts J. Reprod. Fert. England 35 589-90.
- 15.- FIELD RONALD J. (1979) Use of sexual attractant
pheromones to increase the acceptability of the
male chemosterilant 3-chloro 1,2-propanediol by
wild norway rats (*Rattus norvegicus*) Diss Abstr

Int. 32 77.

- 16.- GAMETRICS LIMITED BURBANK INTERNATIONAL (1970)-
Epibloc raticida, boletín técnico U.S.A.
- 17.- GILL S.K. GURAYA S.S. (1983) Effects of low doses of alpha chlorohydrin on the rats testis y-epididymis J. Fertil 28 43 - 48.
- 18.- GURAYA S.S, GILL S.K. (1978) Histochemical Changes of the rat testis and epididymis after treatment of alpha chlorohydrin effects of a single low dose Andrologis 10 278 84.
- 19.- HELAL T.Y. (1982) Chemosterilant and rodenticidal effects of 3-chloro 1,2-propanediol epibloc against the albino laboratory rat and the milanfield rat Int Pest Control 24 20 - 3.
- 20.- HOFFER A.P. HAMILTON D.W. et al (1975) Phagocytosis of spermatozoa by the epithelial cells of the ductuli efferentes after epididymial obstruction in the rat J. Reprod. Fertil 44 1-9.
- 21.- JACKSON H. SCHNIEDEN H. (1982) Aspects of male reproductive pharmacology and toxicology Rev

Pure Appl. Pharmacol SCI 3 1 - 81.

- 22.- JACKSON HAROLD CAMPBELL, JONES ALAN R. (1976) -
Is glycedol an active intermediate in the anti-
fertility action of alpha chlorohydrin in male-
rats J. Natur London 5240 86 - 7.
- 23.- JACKSON H. (1977) Toxicological aspects of male
antifertility alpha chlorohydrin Br J. Pharms--
col 61 455.
- 24.- JACKSON H. ROBINSON B. (1976) The antifertility
effects of alpha chlorohydrin and their stereoi-
somers in male rats Chem Biol. Interact 13 ----
193 - 7.
- 25.- KALLA N.R. SINGH B. (1981) Synergistic effects-
of alpha chlorohydrin on the influence of coo--
per ions on human spermatozoa J. Fertil 26 ----
65 - 7.
- 26.- KASS HAILU JACKSON WILLIAM B. (1981) The effect
of alpha chlorohydrin on the fertility of male-
rats J. Ohio J. SCI 81 281 - 4.

- 27.- KASSA HAILU (1982) Toxicological and antifertility effects of alpha chlorohydrin in norway -- rats (*Rattus norvegicus*) Bowling Green Diss --- Abstr Int. 43 4.
- 28.- KAURS GURAYA S.S. (1981) Biochemical observa--- tions on the protein and nucleic acid metabo--- liam of the rat testis and epididymis after --- treatment with low doses of alpha chlorohydrin- J. Fertil 26 8 - 13.
- 29.- KENELLY J.J. GARRISON M.V. et al (1970) Labora- tory studies on the effect of U 5897 on the re- production of wild rats Wild Life Management 34 508.
- 30.- LOBL T.J. (1980) Alpha chlorohydrin review of - a model posttesticular antifertility agent J. - Clin. Andrologia 5 109 - 22.
- 31.- LOMIKA N.K. ARYA M. (1979) Antifertility activi- ty of alpha chlorohydrin (3-chloro 1,2-propene- diol U 5897) on the female rats Acta Eur Fertil

10 23 - 7.

- 32.- MEEAN A.P. HUM M.C. (1979) The rodenticidal and chemosterilant effect of U 5897 (Alpha-Chlorohydrin) against rats Int. Pest. Control 21 ---- 39 - 41.
- 33.- MORRIS I.D. WILLIAMS L.M. (1980) Some preliminary observations of the nephrotoxicity of the male antifertility of the male drug alpha chlorohydrin J. Pharm. Pharmacol 32 35 - 8.
- 34.- NGAI H.K. WONG P.Y. et al (1978) Action of alpha chlorohydrin on transporting functions of the rat cauda epididymidis. Br. J. Pharmacol 62 443.
- 35.- PAZ G.F. HOMONNAL I.Z. (1982) A direct effect of the isomers of alpha chlorohydrin and racemic - beta chloroacetate on the rat kidney Chem. Biol Interact. 41 95 - 104.
- 36.- PORTER K.E. JONES A.R. (1982) The effects of -- the isomers of alpha chlorohydrin and racemic -

beta chlorolactate on the rat kidney Chem. Biol
Interact. 41 95 - 104.