

MALFORMACIONES CONGENITAS EN OVINOS RELACIONADAS A LA ADMINISTRACION DE METIL-5 (6) BUTIL-2 BENZIMIDAZOL CARBAMATO (PARBENDAZOLE) EN EL URUGUAY

J. J. Mari*
E. Perdomo*
F. Riet Correa*
F. Riet Alvariza*
G. Rodríguez**
E. Turcatti**
J. Barros**
P. McCosker*

"Miguel C. Rubino", M. A. P.

RESUMEN

Se describe en el Uruguay un caso de malformaciones congénitas en ovinos relacionado a la administración de Metil-5 (6) Butil-2 Benzimidazol Carbamato (Parbendazole) a una dosis aproximada de 40 mg. por kilo de peso durante los primeros 32 días de gestación, en el que fueron observadas alta morbilidad y mortalidad en corderos.

Las malformaciones afectaron el sistema osteoarticular, produciendo artrogriposis, rotación de miembros, anquilosis, agenesia y/o hipogenesia de huesos y/o pezuñas.

INTRODUCCION

La finalidad de este trabajo es la descripción de un caso colectivo de malformaciones congénitas en corderos, relacionados con la administración de Parbendazole, que ocurrió en un establecimiento del departamento de Cerro Largo. El Parbendazole ha sido usado como antihelmíntico en ovinos y bovinos en nuestro país, desde el año 1969 a la fecha.

En Francia en 1973 (14) se relaciona la aparición de malformaciones congénitas en corderos con la administración de la droga a ovejas durante el primer mes de gestación.

Su efecto teratogénico ha sido demostrado experimentalmente en ovinos (17, 24, 25, 27), ratas (5, 6) y lauchas (13). En trabajos realizados en conejos (7, 13), bovinos (18) y cerdos (9) no se registraron efectos teratogénicos.

MATERIAL Y METODO

Los datos sobre la historia en lo referente a manejo, alimentación y dosificaciones fueron aportados por el propietario.

Las observaciones sobre sintomatología, tipo de pasturas y presencia de plantas tóxicas, fueron recogidas mediante tres visitas al establecimiento. La patología fue observada mediante la necropsia de 11 corderos, de los cuales seis fueron encontrados muertos y cinco sacrificados.

Se siguió la técnica de necropsia descrita por McFarlane (16). Fueron extraídas

* Médicos veterinarios del Centro de Investigaciones Veterinarias "Miguel C. Rubino", Casilla de Correo 177, Montevideo, Uruguay.

** Médicos veterinarios particulares. Melo, Departamento de Cerro Largo, Uruguay.

muestras de cerebro, médula, hígado, riñón, pulmón, adrenales, músculos esquelético y cardíaco, miembros anteriores y posteriores e intestino, fijados en formol al 10% y teñidos con hematoxilina y eosina.

Los huesos de los miembros anteriores y posteriores fueron estudiados radiológicamente y mediante digestión de los tejidos blandos por calor.

RESULTADOS

Historia

La majada afectada estaba constituida por 140 borregas de cuatro dientes de raza Corriedale, que fueron encarneradas desde el 13-I-75 al 19-II-75 con tres carneros de la misma raza, en un potrero de campo natural de 90 hectáreas.

El día 10 de junio nació el primer cordero aparentemente normal. El día 27-VII-75, cuando habían nacido 15 corderos aparentemente normales, se registró el nacimiento de dos corderos presentando malformaciones, los que murieron dos días después. Posteriormente nacieron 79 corderos, hasta el día 8-VII-75 en que no se registraron más nacimientos. De estos 81 animales murieron 50, 47 de los cuales estaban afectados según apreciaciones del propietario, y tres en los que no se pudieron apreciar malformaciones, por haber sido destruidos por predadores.

Los corderos vivos al final de la parición eran 46, de los cuales 8 presentaban malformaciones, lo que nos da un total de 38 (40%) aparentemente normales, 55 (57%) aparentemente afectados y 3 (3%) destruidos por predadores.

Al investigar la historia del caso se logró relacionar la aparición de malformaciones con la administración de Parbendazole el día 5-III-75 a la majada afectada. Notándose en el cuadro I las dosificaciones realizadas durante la gestación al grupo afectado y al resto de las ovejas las que parieron corderos aparentemente normales.

Todas las dosificaciones realizadas, fueron administradas por vía bucal excepto el tetramisol que fue administrado parenteralmente, y las dosis mencionadas son las que calculó el productor según el peso

estimado de las ovejas que fue de 35 kg. en el caso de las borregas.

Es de destacar que para el caso de Parbendazole el propietario decidió administrar más del doble de la dosis recomendada por el laboratorio productor (15 mg. por kilo de peso), mientras que en las demás dosificaciones siguió las recomendaciones del fabricante.

El día en que se administró Parbendazole las borregas fueron cambiadas a un potrero de 370 hectáreas donde se mezclaron con borregas de 2 dientes, el día 6-VI-75 fueron trasladadas a un campo natural fertilizado con hiperfosfato a razón de 200 kg. por hectárea.

Sintomatología y patología

Se observó que la gran mayoría de los corderos afectados presentaban dificultad para desplazarse debido a anomalías osteoarticulares de los miembros anteriores y/o posteriores, en los que se apreciaba las articulaciones fijadas en posición de flexión o con el movimiento limitado a un determinado ángulo. Los estudios de necropsia, radiológicos y de maceración mostraron que esas anomalías de la marcha eran causadas por deformaciones óseas, caracterizadas por: variaciones de forma o tamaño, rotación lateral o medial, hipogenesia o agenesia de algunas piezas óseas o anquilosis. En una de las necropsias realizadas se observó deformación de la pelvis con asimetría de sus huesos. Una malformación frecuente fue la de agenesia o hipogenesia de pezuñas en uno o varios miembros. Cuando esta era la única malformación apreciable, el animal presentaba tan sólo una ligera claudicación. Algunos animales no se podían mantener de pie debido a las evidentes malformaciones osteoarticulares.

Un cordero presentaba deformación del cráneo caracterizada por excesiva convexidad. Al procederse en este caso a la extracción del cerebro, se observó la presencia de hidrocefalia.

Algunos corderos, sin presentar deformaciones óseas evidentes, mostraban trastornos en su marcha haciéndolo con la ca-

beza torsionada hacia un lado o torsionándola alternativamente de un lado a otro.

Histopatología

En la porción lumbar de la médula del cordero que presentaba hidrocefalia se observó mielodisplasia, caracterizada por la presencia de dos canales endodurales. En los órganos de los demás corderos estudiados la única lesión encontrada fueron señales de atrofia de las fibras en algunos músculos esqueléticos.

DISCUSION

Pocos son los antecedentes en nuestro país con respecto a deformaciones congénitas en corderos. De los trabajos realizados sobre causas de pérdidas neonatales en ovinos uno de ellos no registra ningún tipo de deformación congénita sobre un total de 337 necropsias realizadas en 3 establecimientos (20). En un trabajo reciente, sobre un total de 237 corderos autopsiados en 5 establecimientos (15), se observó un caso de microcefalia, un caso de agenesia de aurícula derecha y un caso de artrogriposis. En el año 1973 se observaron cinco casos de escisura palatina*. En el caso descrito por nosotros, debido a la alta incidencia de nacimientos de corderos con malformaciones, la aparición en forma de brote en una sola de las majadas que fueron encarneradas, así como la historia de años anteriores en la que no se registraron casos, nos lleva a descartar un problema genético como causante de las malformaciones ya que los factores hereditarios producen malformaciones en porcentajes mucho más bajos que el descrito (23).

De los datos recogidos surge como causa de esas malformaciones, la administración de Parbendazole a la majada afectada en la dosis aproximada de 40 miligramos por kilo, cuando habían transcurrido 52 días del comienzo de la encarnerada y 14 días después de retirados los carneros.

La sintomatología y las lesiones osteoarticulares observadas por nosotros coinciden con las descritas cuando la droga

ha sido administrada bajo condiciones de campo a 30 miligramos por kilo de peso, entre los días 9 y 13 de preñez (14) y a 60 mg. durante la 3ª semana de gestación (24). En trabajos experimentales se produjeron el mismo tipo de malformaciones cuando se administró a los 16, 17, 21, 22 y 24 días de preñez (17, 19, 25, 27).

Los resultados obtenidos en lo que respecta a la aparición de animales afectados, calculando la duración de la gestación normal en 146 días, sugieren que los corderos nacidos con malformaciones fueron aquellos en los que la droga se administró entre los 21 y 32 días de gestación, coincidiendo con los resultados de trabajos experimentales mencionados anteriormente.

La hidrocefalia, así como el hallazgo histológico de un doble canal endodural en la médula fueron observados por otros autores (14, 24) en corderos nacidos con malformaciones debidas a la administración de Parbendazole, lo que nos hace pensar que estas lesiones sean debidas a la administración de la droga y no un hallazgo ocasional. La ausencia de otro tipo de lesiones en el sistema nervioso central sugiere que la sintomatología observada, que en algunos casos simula síntomas producidos por lesiones del sistema nervioso, es debida fundamentalmente a las lesiones del sistema esquelético. Se descartan agentes víricos, lengua azul (26), enfermedad de Border (2), o carenciales, carencia de cobre (10) que producen lesiones del sistema nervioso central.

Similares malformaciones en miembros anteriores y posteriores son producidas cuando ovejas son sometidas a radiaciones gama, durante los días 20 a 25 de preñez (8), o cuando ingieren plantas del género **Lathirus**, **Astragalus** u **Oxytropis** durante el primer mes de gestación. Miembros del género **Lathirus** no han sido descritas en el Uruguay*, pudiéndose encontrar si las del género **Astragalus** y **Oxytropis***, sin que se haya constatado su toxicidad. Una búsqueda minuciosa de estos géneros en los distintos potreros en que pastoreó la majada afectada, determina con seguridad su

* Dr. Juan Meikle, Comunicación Personal.

ausencia del tapiz natural.

Plantas del género **Lupinus**, que han demostrado producir malformaciones congénitas en bovinos (22); o del género **Trachymene** que han sido descritas en Australia, relacionadas a deformaciones óseas y articulares en corderos (4), tampoco son conocidas en el país* así como el **Veratrum californicum**, que produce malformaciones (caracterizada por ciclopía) (3) distintas a las descritas por nosotros.

Otras drogas que en este caso fueron administradas durante el período de gestación, Tartrato de Pirantel y Clorhidrato de tetramisol, no han demostrado efectos teratogénicos al ser administradas durante la preñez, debiendo tenerse en cuenta además que estas drogas fueron administradas a otros grupos de ovejas preñadas en el mismo período de gestación y simultáneamente al grupo de las 140 borregas que, por el contrario, fueron las únicas que se dosificaron con Parabendazole. (Ver Cuadro N° 1.)

Una vez descartadas plantas tóxicas, infecciones víricas o enfermedades nutricionales que han sido descritas con similar sintomatología o patología y teniendo en cuenta que los síntomas y lesiones encontrados por nosotros son semejantes a los descriptos por la administración de Parabendazole (14, 17, 24, 25, 27) nos hace suponer que dichas anomalías fueron producidas por la administración de la droga. Esta suposición se ve corroborada por el hecho de que las únicas ovejas que parieron corderos afectados fueron aquellas a las que se administró Parabendazole a la dosis de 40 mg. por kilo de peso durante los primeros 32 días de gestación.

De las 140 borregas encarneradas solamente se detectaron 96 corderos nacidos (68.5%), por lo que a pesar de que puede haber quedado algún cordero muerto en el potrero sin que se registrase, se hace evidente el bajo porcentaje de parición, ya que se considera que el porcentaje de pariciones en el Uruguay varía entre el 80 % y el 90 %. (1) Este bajo porcentaje puede deberse a diversos factores

que no enumeraremos, pero debemos considerar el posible efecto del Parabendazole, que ha sido descrito como causante de un alto porcentaje de ovejas repitiendo servicios cuando se administra en el día 12 de gestación (17, 19).

Es de destacar el alto porcentaje de animales aparentemente afectados, 55 de un total de 96, este dato no fue recogido directamente por nosotros, existiendo la posibilidad de que algunos de esos corderos hayan muerto por otras causas, que en nuestro país producen la muerte de aproximadamente el 20% de los corderos nacidos (15). En base a los datos recogidos y teniendo en cuenta esta consideración se puede calcular el porcentaje de animales afectados entre el 45 y el 55%, morbilidad que a la dosis de 40 mg. por kilo de peso no ha sido registrada en otros países en casos espontáneos o experimentales por lo que consideramos la posibilidad de que la acción teratológica del Parabendazole en el caso descrito por nosotros haya estado incrementada por otros factores no identificados.

En base a lo discutido y sin cuestionar la efectividad del Parabendazole como anti-helmíntico gastrointestinal en ovinos y bovinos cabe recomendar para nuestro país, las recomendaciones sugeridas por Philip y Scott (21): 1) que antes de la dosificación se debe determinar el peso de las ovejas tan cuidadosamente como sea posible; 2) que la dosis recomendada en cada país no debe sobrepasarse; 3) que no se debe administrar la droga durante la encarnerada y hasta por lo menos 30 días después de retirados los carneros.

CONCLUSIONES

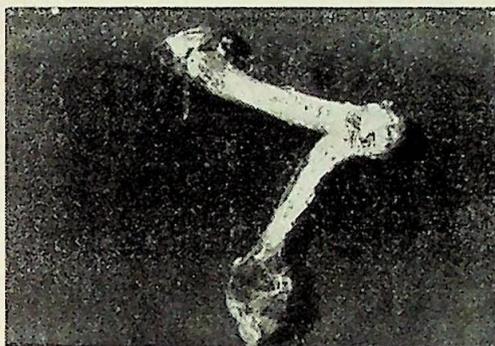
La administración de Parabendazole a la dosis de 40 mg. por kilo de peso, a borregas Corriedale de 2 años de edad, en un período comprendido entre los días 21 y 32 de preñez, estuvo relacionada a la aparición de un alto porcentaje de corderos con malformaciones congénitas, localizadas fundamentalmente en huesos y articulaciones de miembros anteriores y posteriores.

* Ing. Agr. Jorge Del Puerto. Comunicación Personal.

CUADRO N° 1
Fechas de encarnera, dosificaciones y nacimientos de corderos (normales o anormales)
en las borregas y en ovejas adultas

Fecha	Borregas	Ovejas Adultas
13-1-75	Encarnaderas	Encarneras
27-1-75	Tartrato de Pirantel ¹ al 5% 15 ml.	Tartrato de Pirantel ¹ al 5% 15 ml.
19-2-75	Se retiran los carneros	Se retiran los carneros
5-3-75	Parbendazole al 9% ² 15 - 16 ml. ⁴
26-3-75	Clorhidrato de Tetramisol ³ al 10% 2.5 ml.	Clorhidrato de Tetramisol ³ al 10% 2.5 ml.
30-5-75	Tartrato de Pirantel al 5 % 15 ml. (1)	Tartrato de Pirantel al 5 % 15 ml. (1)
10-6-75	Comienza la parición	Comienza la parición
27-6-75	Primeros corderos anormales 5
8-7-75	Ultimos corderos anormales 5

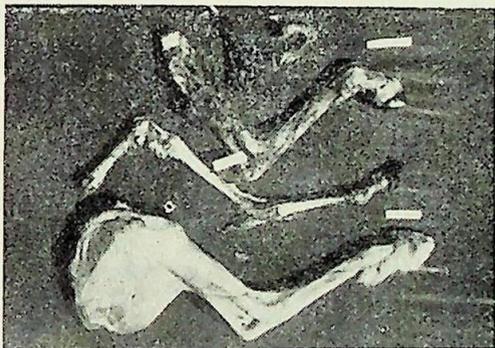
1 Banmit, Pfizer; 2 Verminun, Squibb; 3 Ripercol, I.V.U.; 4 no fueron tratadas con Parbendazole; 5 no se registraron corderos anormales.



Articulación cúbito-radio-humeral. Agenesia del cúbito y anquilosis húmero-radial.



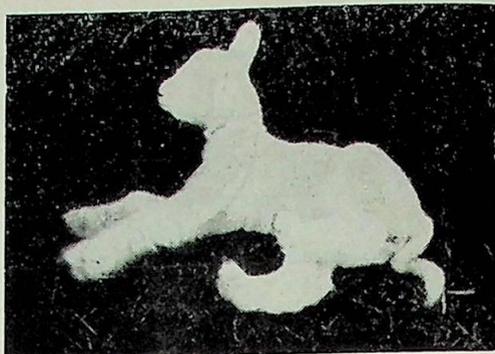
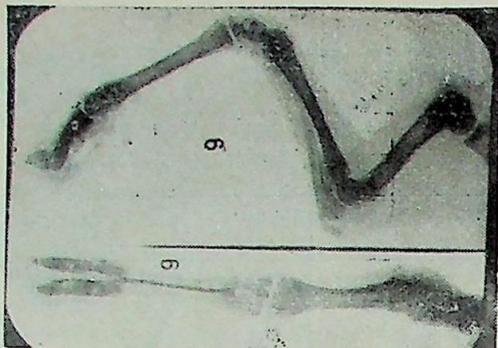
Articulación tarso-falangiana, desviación lateral.



Miembros posteriores, malformaciones diversas.



Hipogenesia lateral de falanges.



Cordero en decúbito permanente, presentando malformaciones en miembros posteriores y rotación permanente de cabeza.

S U M M A R Y

A case of congenital malformations related to the administration of Metil-5 (6) Butil-2 Benzimidazol Carbamate (Parbendazole) is described.

The dose given was 40 mg. per kilogram live weight during the first 32 days of gestation. A high morbidity and mortality was observed. The malformations included arthrogryposis, rotation of limbs, ankylosis, aplasia or hipoplasia of bones and/or hooves.

AGRADECIMIENTO

Se agradece la colaboración prestada por el Dr. Norberto Saldías, el propietario del establecimiento, Sr. Ruben Segredo, y los ayudantes Mirta Souto, María Antonieta Paglia y Alfredo Ruiz Díaz.

REFERENCIAS

- 1) AZZARINI, M.; PONZONI, R. Aspectos modernos de la producción ovina. Montevideo Universidad de la República, Dpto. de Publicaciones (1971), 197.
- 2) BARLOW, R. M.; GARDINER, A. C. Experiments in border disease. 1) Transmission, pathology and some serological aspects of the experimental disease. *J. Comp. Path.* 79: 397-405 (1969).
- 3) BINNS, W.; JAMES, L. F.; SHUPE, J. L.; EVERETT, G. A congenital Cyclopiantype malformation in lambs induced by maternal ingestion of a Range plant, *Veratrum californicum* Am. *J. Vet. Res.* 24: 1164-1175 (1963).
- 4) CLARK, L.; CARLISLE, C. H.; BEASLEY, P. S. Observations in the pathology of bent leg of lambs in southwestern Queensland. *Aust. Vét. J.* 51: 4-10 (1975).
- 5) DELATOUR, P.; LORGUE (G), LAPRAS (M) et DESCHANDEL, J. P. (1974) Propriétés embryotoxiques (rat) et résidus (ovins, bovins) de trois anthelminthiques dérivés du benzimidazole, *Bull. Soc. Sci. Vet. et Md. Comp. de Lyon* 76: 147-154.
- 6) DUNCAN, W. A. M.; LEMON P. G. The effects of Methyl-5 (6) -Butyl -2-Benzimidazole carbamate (Parbendazole) on reproduction in sheep and other animals. VIII Teratology in the rat. *Cornell Vet.* 64: (Suppl. 4) 97-102, (1974).
- 7) DUNCAN, W. A. M.; LEMON, P. G.; PALMER, A. K. The effects of Methyl-5 (6) -Butyl-2-Benzimidazole carbamate (Parbendazole) on reproduction in sheep and other animals. IX) Effect in the pregnant rabbit *Cornell Vet.* 64: (Suppl. 4) 104-108 (1974).
- 8) ERICKSON, B. H.; MURPHREE, R. L. Limb development in prenatally irradiated cattle, sheep and swine. *J. An. Sci.* 23: 1066-1075 (1974).
- 9) HANCOCK, N. A.; POULTER, D. A. L. The effects of Methyl-5 (6) -Butyl-2-Benzimidazole Carbamate (Parbendazole) on reproduction in sheep and other animals. XII) Effect in the pregnant sow. *Cornell Vet.* 64: (Suppl. 4) 92-96 (1974).
- 10) JUBB, K. V. F.; KENNEDY, P. C. Pathology of domestic animals. Second edition New York Academic Press. (1970) 1: 593.

- 11) KEELER, R. F.; JAMES, L. F.; BINNS, W.; SHUPE, J. L. An apparent relationship between locoism and lathyrism. *Can. J. Comp. Med. Vet. Sc.* 31: 334-341 (1967).
- 12) LAPRAS, M.; DELATOUR, P.; DESCHANDEL, J. P.; LORGUE, G.; CAMPS, S.; REGNIER, B. Etude expérimentale de l'activité tératogène de Parbendazole (S.K.F. 29044) Chez la rat. *Soc. Sci. Vet et Med. Comp. de Lyon.* 75: 117-130 (1973).
- 13) — — — — —. Etude expérimentale de l'activité tératogène du Parbendazole (S.K.F. 29044). Chez la souris et le lapin. *Bull. Soc. Sci. Vet. et Med. Comp. de Lyon.* 75: 309-323.
- 14) LARPAS, M.; DESCHANDEL, J. P.; DELATOUR, P.; GASTELLU, J.; LOMBARD, M. Accidents tératologiques chez le mouton après administration du Parbendazole. *Bull. Soc. Sci. Vet. et Med. Comp. de Lyon.* 75: 53-60 (1973).
- 15) Mari, J. J.; McCOSKER, P. Mortalidad perinatal en ovinos. I) Métodos y comunicación preliminar. Congreso Veterinario internacional, Punta del Este, Noviembre de 1975.
- 16) McFARLANE, D. Perinatal lamb losses. I) An autopsy method for the investigation of perinatal losses. *New Zealand Vet. J.* 13: 116-135 (1965).
- 17) MIDDLETON, H. D.; PLANT, J. W.; WALKER, C. E.; DIXON, R. T.; JOHNS, P. R. The effects of Methyl-5 (6) -Butyl -2-carbamate (Parbendazole) on reproduction in sheep and other animals. III) Teratological study in ewes in Australia. *Cornel Vet.* 64: (Suppl. 4) 56-68 (1974).
- 18) MILLER, C. R.; SZABO, R. T.; SCOTT, G. C. The effects of Methyl-5 (6) -Butyl-2-Benzimidazole carbamate (Parbendazole) on reproduction in sheep and other animals. VI) Effects on the pregnant cow. *Cornell Vet.* 64 (Suppl. 4) 85-91 (1974).
- 19) O'BRIEN, J. J. Toxicological aspects of some modern anthelmintics. *Aust. Vet. J.* 46: 297-300 (1970).
- 20) PLAN AGROPECUARIO, FACULTAD DE VETERINARIA. Investigación mortandad de corderos. Informe general. Montevideo (1964).
- 21) PHILIP, J. R.; SCOTT, G. C.; The effects of Methyl-5 (6) -Butyl -2-Benzimidazole carbamate (Parbendazole) on Reproduction in sheep and other animals. Concluding Remarks. *Cornell Vet.* 64: (Suppl. 4) 109-110 (1974).
- 22) SMITH, H. T.; JONES, T. C.; HUNT, R. V. Veterinary pathology. Fourth edition. Philadelphia. Lea and Febiger. 1521 (1972).
- 23) SAPERSTEIN, C; LEIPOLD, H. W.; DENNIS, S. M. Congenital defects of sheep. *J. Am. Vet. Med. Ass.* 167: 314-322 (1975).
- 24) SAUNDERS, L. Z.; SHONE, D. K.; PHILIP, J. R.; BIRKHEAD, H. A. The effects of Methyl-5 (6) -Butyl-2-Benzimidazole Carbamate (Parbendazole) on reproduction in sheep and other animals. I) Malformations in newborn lambs. *Cornell Vet.* 64: (Suppl. 4) 7-40 (1974).
- 25) SHONE, D. K.; PHILIP, J. R.; FRICKER, J. M. The effects of Methyl-5 (6) -Butyl-2-Benzimidazole Carbamate (Parbendazole) on reproduction in sheep and other animals. IV) Teratological study in ewes in South Africa. *Cornell Vet.* 64: (Suppl. 4) 69-76 (1974).
- 26) SHULTZ, G.; DE LAY, P. D. Losses in new born lambs associated with blue tongue vaccination of pregnant ewes. *J. Am. Vet. Med. Ass.* 127: 224-228 (1955).
- 27) SZABO, K. T.; MILLER, C. R.; SCOTT, G. C. The effects of Methyl-5 (6) -Butyl-2-Benzimidazole Carbamate (Parbendazole) on reproduction in sheep and other animals. II) Teratological study in ewes in USA. *Cornell Vet.* 64: (Suppl. 4) 41-55 (1974).