

# La evaluación del efecto tóxico del *Amitraz* en un biomodelo experimental con ratas\*

**Claudia Viviana Arce-Solarte**

Magíster en Farmacología, Universidad del Valle, Cali, Colombia. Docente del Laboratorio de Farmacología de la Facultad de Salud, Programa de Medicina. Universidad Libre seccional Cali, Colombia. quimbaya32@gmail.com

**José Óscar Gutiérrez-Montes**

Magíster en Farmacología, Universidad del Valle, Cali, Colombia. Profesor Asociado, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali - Colombia. ogutmon@yahoo.com

## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar la lesión en órganos, producida por la administración oral, aguda y única en seis horas del tóxico *Amitraz*®, uno de los metabolitos 2,4-Dimetilanilina y el solvente Xileno® en un biomodelo experimental con ratas. **Métodos:** Se utilizaron 20 ratas, adultos machos sanos de la cepa *Wistar*; con peso corporal promedio 155-289 gramos y edad entre 7-10 semanas de vida. Distribuidos en cuatro grupos de experimentación de 5 ratas cada uno y administración por gavaje de: 2,4-Dimetilanilina (Grupo I), *Amitraz*® (Grupo II), Xileno® (Grupo III) y solución de buffer fosfato (Grupo IV). Se anestesió a los cuatro grupos de ratas con Imalgen®1000/Xilasyn® en una relación 10:1 por vía intraperitoneal. En el biomodelo se analizó la histopatología de órganos de pulmón, riñón, bazo, cerebro, hígado y estómago. **Resultados:** Se evidenció edema pulmonar, hemorragia glomerular, inflamación y gastritis en los grupos de estudio, con relación al grupo control (solución de buffer fosfato), lo que evidencia, en tan solo unas horas, los efectos nocivos de la sustancia una vez ingrese al organismo. **Conclusiones:** La utilización del biomodelo animal permitió determinar la patología exacerbada del tóxico *Amitraz* con lesión producida en órgano blanco evaluado

## PALABRAS CLAVE

*Amitraz*, xileno, histopatología, intoxicación y 2,4-Dimetilanilina.

## Evaluation of *Amitraz* poisoning in experimental rats biomodel

## ABSTRACT

**Objective:** Evaluate the injury in organs caused by acute and single oral administration in six hours from the toxic *Amitraz*®, a metabolite 2,4-Dimethylaniline and solvent xylene in experimental rats biomodel. **Methods:** We used 20 rats. Healthy adult males of the *Wistar* rats; with body weight average 155-289 grams and 7-10 weeks of life. Experimental objects were divided into four groups of experimentation of 5 rats each with administration by gavaje of: 2,4-Dimethylaniline (Group I), *Amitraz*® (Group II), xylene® (Group III) and solution of phosphate buffer (Group IV). The four groups of rats were anesthetize with Imalgen®1000/Xylasine® in a 10:1 relation intraperitoneal. In the biomodel was analyzed the histopathology of organs such as, lung, kidney, spleen, brain, liver, and stomach. **Results:** Through analysis the following results were found: In the study group I, II and III was found pulmonary edema, hemorrhage glomerular, inflammation and gastritis in comparison to the control group (solution of phosphate buffer) these results are observed in only a few hours once the substance enter the body. **Conclusions:** The use of the animal biomodel allowed to determine the exacerbated pathology of the toxic *Amitraz* with lesion produced in white body evaluated.

## KEYWORDS

*Amitraz*, xylene, histopathology, intoxication and 2,4-Dimethylaniline.

**Recibido:** 10/10/2014 **Aceptado:** 09/12/2014

\* Artículo de investigación científica y tecnológica. Con resultados originales obtenidos a partir de la experimentación animal, utilizando ratas adultas machos, para la evaluación de sustancias tóxicas. Debido al número creciente de intoxicaciones en niños y adultos con la administración del *Amitraz*, permitió conocer la histopatología en daño producido por la sustancia en varios órganos del animal y tener mayor conocimiento de su toxicodinamia.

<http://dx.doi.org/10.18041/entramado.2015v11n1.21136> Este es un artículo Open Access bajo la licencia BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>)

**Cómo citar este artículo:** ARCE-SOLARTE, Claudia Viviana; GUTIÉRREZ-MONTES, José Óscar. La evaluación del efecto tóxico del *Amitraz* en un biomodelo experimental con ratas. *En:* Entramado. Enero - Junio, 2015 vol. 11, no. 1, p. 302-309, <http://dx.doi.org/10.18041/entramado.2015v11n1.21136>



## A avaliação do efeito tóxico do *Amitraz* em um biomodelo experimental com ratos

### RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a lesão em órgãos produzida pela administração oral, aguda e única em 6 horas do tóxico *Amitraz*<sup>®</sup>, um dos metabolitos 2,4-Dimetilanilina e o solvente Xileno<sup>®</sup> em um biomodelo experimental com ratos. **Métodos:** Foram utilizados 20 ratos, adultos machos são da raça Wistar, com peso corporal médio de 155-289 gramas e idade entre 7 e 10 semanas de vida. Distribuídos em quatro grupos de experimentação de 5 ratos cada um e administração por gavagem de: 2,4-Dimetilanilina (Grupo I), *Amitraz*<sup>®</sup> (Grupo II), Xileno<sup>®</sup> (Grupo III) e solução tampão de fosfato (Grupo IV). Foram anestesiados os quatro grupos de ratos com Imalgen<sup>®</sup>1000/Xilasyn<sup>®</sup> em uma relação de 10:1 por via intraperitoneal. No biomodelo foi analisada a histopatologia de órgãos como os pulmões, rins, baço, cérebro, fígado e estômago. **Resultados:** Foi evidenciado edema pulmonar; hemorragia glomerular; inflamação e gastrite nos grupos de estudo em relação ao grupo de controle (solução tampão de fosfato). O que evidencia, em apenas algumas horas, os efeitos nocivos da substância assim que entram no organismo. **Conclusões:** A utilização do biomodelo animal permitiu determinar a patologia exacerbada do tóxico *Amitraz* com lesão produzida no órgão alvo avaliado.

### PALABRAS-CHAVE

*Amitraz*, xileno, histopatologia, intoxicação e 2,4-Dimetilanilina.

### Introducción

El *Amitraz* es una sustancia química usada en formulaciones con acción insecticida (Ware and Whitacre, 2004). La Agencia de Protección Ambiental (EPA), clasificó al *Amitraz* como una sustancia con efectos tóxicos sobre el ambiente, la ganadería y la salud en el hombre, particularmente es una sustancia con potencial riesgo para niños (United States. Environmental Protection Agency, 2006).

El *Amitraz* es un compuesto triazapentadieno, perteneciente a la familia de las Formamidinas insecticida (Ware and Whitacre, 2004). Una familia química utilizada para combatir las plagas en el área rural y junto con los carbamatos y organofosforados son los plaguicidas de mayor uso (Cárdenas, 2005). Actualmente, es utilizado por su valor en erradicar aquellas plagas que son resistentes a los compuestos tipo organofosforados y carbamatos (Srivastava and Agarwal, 2013). La mayoría de las presentaciones comerciales del *Amitraz* en Colombia, se encuentra en un porcentaje de concentración de 12,5%; entre ellas están: Taktic<sup>®</sup>, Triatox<sup>®</sup>, Acarac<sup>®</sup>, BAAM<sup>®</sup>, Mitac<sup>®</sup>, Metabán<sup>®</sup>, Ovasyn<sup>®</sup>, Ectodex<sup>®</sup>, Azadieno<sup>®</sup>, Fulminado<sup>®</sup>, Acadrex<sup>®</sup>, Bumetran<sup>®</sup>, Danicut<sup>®</sup>, Edrizar<sup>®</sup>, Maitac<sup>®</sup>, Tudy<sup>®</sup>, Amibaño<sup>®</sup>, Amitox<sup>®</sup>, Bovitraz<sup>®</sup> y Garravecol<sup>®</sup> (Acosta, Torres y Vivas, 2009). En todas las formulaciones comerciales la sustancia se halla disuelta en un medio orgánico llamado xileno, el cual es también un solvente usado en pinturas, impresión, industria del caucho y del cuero, solvente para gomas y resinas, constituyente de pinturas, lacas, barnices, adhesivos

y fluidos de limpieza; constituyente de combustibles para motores y aviones, síntesis química, perfumes y repelentes para insectos (Corporación Química Venezolana - Corquiven, 2008) lo que le confiere aún mayor la toxicidad de la presentación comercial (Bonsall and Turnbull, 1983).

El *Amitraz* es un tóxico comercializado en forma de venta libre, de fácil acceso por la población adulta con intento suicida y, atrayente por su sabor, por la población infantil ingerido de manera accidental (United States. Environmental Protection Agency, 2006). La ausencia de un antídoto, la rápida formación de Dimetilformamida (DMF) y el 2,4-dimetilanilina (DMA) como metabolitos tóxicos y la falta de programas de prevención para su uso adecuado; ha convertido al *Amitraz* en una sustancia potencialmente tóxica en intoxicaciones accidentales y, particularmente, lo ha convertido en un tóxico de uso creciente con fines de intención suicida. Su acción tóxica es manifestada por la metabolización rápida del *Amitraz*, inicialmente en el estómago por hidrólisis a pH gástrico, formando seis metabolitos tóxicos, de los cuales tres de ellos, la EPA, lo citan en sus informes con número de registros: BTS-27271, BTS-27919 y BTS-24868, correspondientes a la fragmentación media del: *Amitraz*, DMF y DMA, respectivamente (United States. Environmental Protection Agency, 1995).

Además, en matrices como hígado y orina, se ha encontrado principalmente un metabolito tóxico, 4-amino-3-acido metilbenzoico, como subproducto de la hidrólisis gástrica del *Amitraz* (Pharmacia

& Upjohn Company Mitaban, 1998). Estudios toxicocinéticos del *Amitraz* indican su rápida transferencia al compartimento periférico (Ameno, et al. 1991) lo que produce síntomas entre los primeros 30 a 120 minutos (Avsarogullari, et al. 2006; Elinav, Shapira, Ofran, Hassin and Ben-Dov, 2005), con efectos cardiopulmonar y cardiovascular (Demirel, Yilmaz, Gursoy, Kaygusuz, Mimaroglu, 2006; Yilmaz, and Yildizdas, 2003) acompañado de síntomas colinérgicos. La intoxicación por *Amitraz*, en muchas ocasiones, suele confundirse con la clínica de intoxicación de organofosforados y carbamatos por la similitud en alguno de sus signos y síntomas presentados en el paciente, pero con síntomas exacerbados por la combinación del xileno (Leung, Chan and Yeung, 1999). Lo anterior, conlleva que el reporte mundial de intoxicaciones por la sustancia sea bajo (Acosta, Torres y Vivas, 2009).

El propósito de esta investigación fue evaluar la lesión en seis órganos extirpados de un biomodelo animal, con la observación macroscópica y microscópica generados por la administración oral aguda del *Amitraz*, DMA y Xileno en dosis única en 6 horas.

## I. Metodología

### I.1. Modelo de experimentación animal

Se utilizaron 20 ratas adultos machos sanos de la cepa *Wistar*, con peso corporal promedio de 155-289 gramos y edad entre 7-10 semanas, al inicio del estudio. Provenientes del Bioterio de la Universidad del Valle y con el aval del Comité de Ética Animal de la misma institución.

### I.2. Periodo de climatización

Antes de iniciar con la administración de las sustancias al modelo animal, se organizó en cuatro grupos conformados por cinco ratas cada uno, de acuerdo con los pesos corporales y edad similar. Se mantuvieron a temperatura  $22^{\circ} \pm 1^{\circ} \text{C}$ , con ciclos sucesivos de 12 horas de luz y oscuridad y con administración diaria de alimento Rodent Diet 5010 (de LABDIET®) con contenido 23% de proteína cruda, 4.5% de grasa cruda, 6.0% de fibra cruda e ingesta de agua a libre demanda por un periodo de dos semanas.

### I.3. Toxicidad aguda por gavaje

Se organizó el grupo I, con peso corporal comprendido 257-298 gramos, correspondiente a una dosis única del estándar de referencia de DMA® 1800 mg/Kg. Grupo II,

con peso corporal comprendido 243-288 gramos, correspondiente a una dosis única de presentación comercial de *Amitraz*® 20.8%. Grupo III, con peso corporal comprendido 216-325 gramos, correspondiente a una dosis única del estándar de referencia de Xileno® 79.2%. Grupo IV como grupo control, con peso corporal comprendido 201-215 gramos, correspondiente a una dosis única de PBS-10x pH 7.4. La administración de las sustancias en los grupos experimentales se llevo a cabo por vía oral mediante cánula intragástrica.

### I.4. Parámetros a evaluar en los estudios de toxicidad

#### Examen físico

Durante los siguientes minutos y horas posteriores a la administración del tóxico en los grupos I, II y III se procedió a observar su comportamiento comparado con el grupo IV o grupo control. Se evaluó presencia o ausencia de mortalidad, actividad motora, convulsiones y aspecto pasivo o agresivo.

### I.5. Anestesia de los grupos de experimentación

Se realizó eutanasia en el menor tiempo, para los cuatro grupos de experimentación con anestesia profunda de Imalgene® 1000 y Xilasyn® 2 (Ketamina/xilacina) en una relación de 10:1 por vía intraperitoneal.

### I.6. Extracción de órganos

Se hizo necropsia de las 20 ratas y la extirpación de órganos de contenido gástrico: hígado, bazo, riñón, cerebro y pulmón, fijados en formol buferado al 10% para la evaluación macroscópica y microscópica. Los tejidos se procesaron por la técnica hematoxilina-eosina con lentes 10x, 25x y 40x en el Laboratorio de Patología, Facultad de Medicina, Universidad Libre, Cali. Las observaciones macroscópicas se realizaron con base en el peso y tamaño de cada órgano.

#### Consideraciones éticas

El estudio tuvo en cuenta consideraciones del Consejo Internacional de Organizaciones Médicas para la investigación biomédica en animales, las referentes a la experimentación e investigación animal en Colombia (Ley 1989, No. 84 y Ley 1993, No. 8430). Así mismo, se contó con el aval del Comité de Ética animal en el manejo de los animales de experimentación de la Universidad del Valle - Cali, en reunión realizada el 14 de mayo de 2012 y el biomodelo animal provenientes de la misma institución.

## 2. Resultados

### 2.1. Pesos y medidas de órganos

Se revisó el peso en gramos (g) de los seis órganos extirpados en los cuatro grupos experimentales. Así mismo, se tomó la medida en centímetros (cm) de los órganos extirpados. Tablas I al 6.

Tabla 1.

Peso y medida promedio del pulmón en los cuatro grupos experimentales. Grupo I: DMA®, Grupo II: Amitraz®, Grupo III: Xileno y Grupo IV: control.

Grupos	Peso promedio en gramos (g)	Medida promedio en centímetros (cm)
I	0,8	1.5x0.6x0.4
II	1,9	1.9x1.0x0.5
III	1,3	1.7x1.0x0.5
IV	1,0	2.0x1.4x0.4

Fuente: La investigación

Tabla 2.

Peso y medida promedio del riñón en los cuatro grupos experimentales. Grupo I: DMA®, Grupo II: Amitraz®, Grupo III: Xileno y Grupo IV: control.

Grupos	Peso promedio en gramos (g)	Medida promedio en centímetros (cm)
I	1,9	2.0x1.1x0.7
II	1,5	1.5x0.8x0.5
III	1,2	1.4x1.0x0.3
IV	1,6	1.7x1.2x0.5

Fuente: La investigación

Tabla 3.

Peso y medida promedio de bazo en los cuatro grupos experimentales. Grupo I: DMA®, Grupo II: Amitraz®, Grupo III: Xileno y Grupo IV: control.

Grupos	Peso promedio en gramos (g)	Medida promedio en centímetros (cm)
I	1,1	2.9x0.8x0.3
II	1,4	3.5x0.7x0.3
III	1,9	3.2x1.0x0.3
IV	1,2	3.0x0.7x0.4

Fuente: La investigación

Tabla 4.

Peso y medida promedio del cerebro en los cuatro grupos experimentales. Grupo I: DMA®, Grupo II: Amitraz®, Grupo III: Xileno y Grupo IV: control. La medida promedio en centímetros (cm) del cerebro no se realizó debido a su diversidad estructural.

Grupos	Peso promedio en gramos (g)
I	2,0
II	3,0
III	2,1
IV	2,5

Fuente: La investigación

Tabla 5.

Peso y medida promedio de estómago en los cuatro grupos experimentales. Grupo I: DMA®, Grupo II: Amitraz®, Grupo III: Xileno y Grupo IV: control.

Grupos	Medida promedio en centímetros (cm)
I	2.0x1.0
II	1.0x0.7
III	1.5x1.0
IV	1.5x1.0

Fuente: La investigación

Tabla 6.

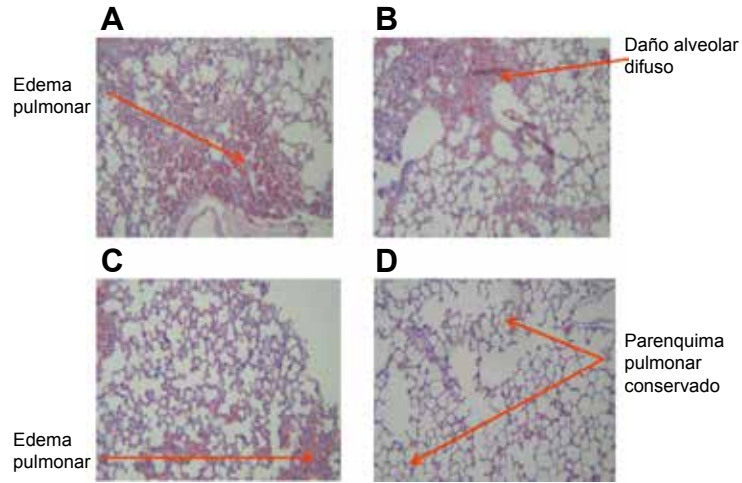
Peso y medida promedio del hígado en los cuatro grupos experimentales. Grupo I: DMA®, Grupo II: Amitraz®, Grupo III: Xileno y Grupo IV: control.

Grupos	Peso promedio en gramos (g)	Medida promedio en centímetros (cm)
I	1,5	2.5x2.0x0.8
II	4,5	3.8x3.0x0.7
III	3,1	3.6x2.5x0.6
IV	3,5	4.5x2.5x1.0

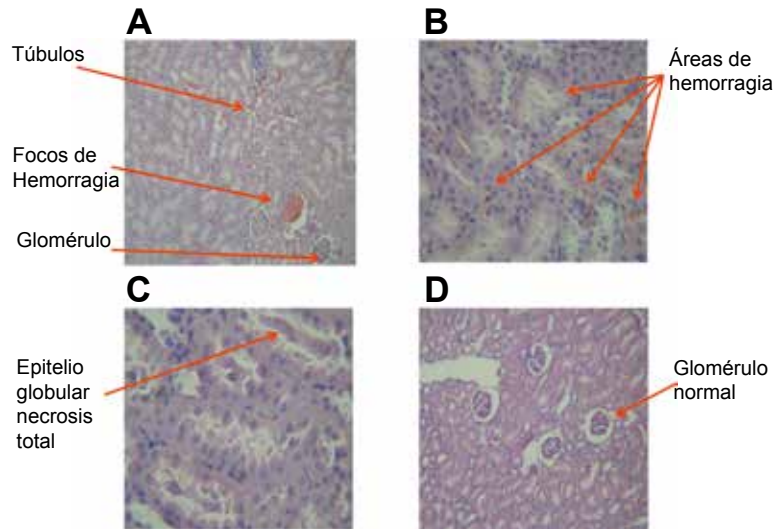
Fuente: La investigación

### 2.2. Placas histológicas

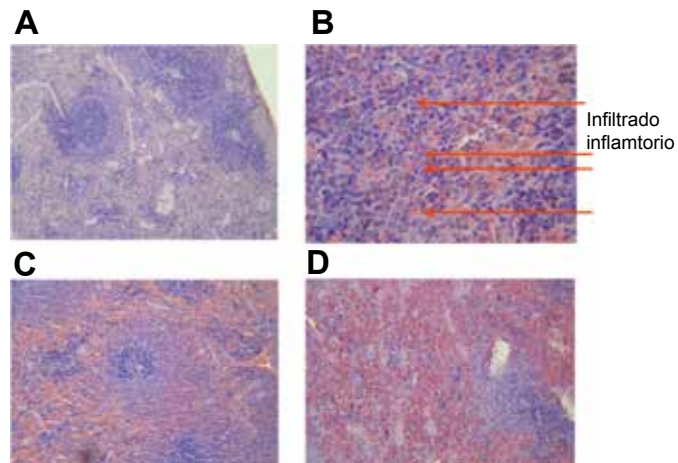
Se realizó la fijación fotográfica para placa histológica de los seis órganos extirpados de los cuatro grupos experimentales. Las Figuras 1 al 6, corresponden a las placas histológicas de los cortes de órganos de pulmón, riñón, bazo, cerebro, estómago e hígado respectivamente. (Ver pág. 306 y 307)



**Figura 1.** Cortes de las placas histológicas en muestra de pulmón. **A:** Grupo I con DMA 10x, **B:** Grupo II con *Amitraz*® (presentación comercial) 25x, **C:** Grupo III con xileno 25x, **D:** Grupo IV Control con PBS 25x.

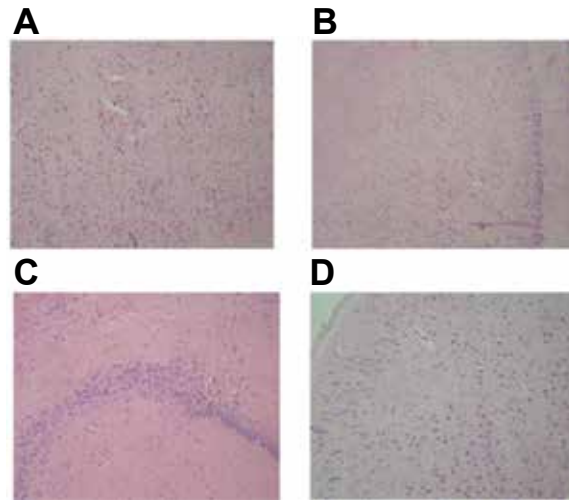


**Figura 2.** Cortes de las placas histológicas en muestra de riñón. **A:** Grupo I con DMA 10x, **B:** Grupo II con *Amitraz*® (presentación comercial) 40x, **C:** Grupo III con xileno 40x, **D:** Grupo IV Control con PBS 25x.

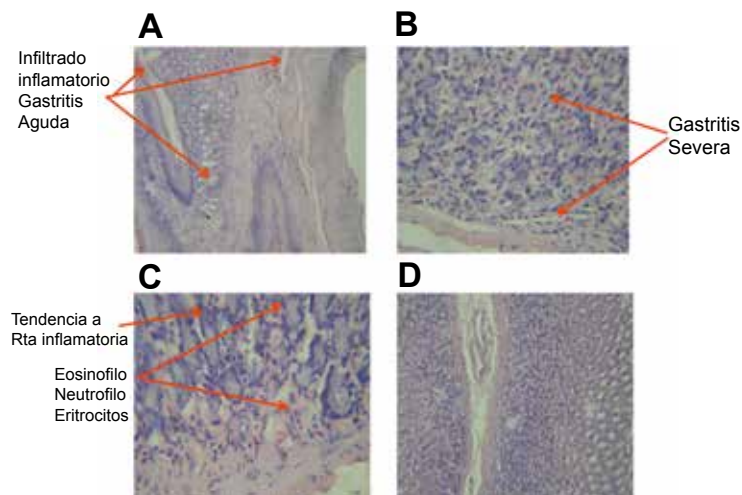


**Figura 3.** Cortes de las placas histológicas en muestra de bazo. **A:** Grupo I con DMA 25x, **B:** Grupo II con *Amitraz*® (presentación comercial) 40x, **C:** Grupo III con xileno 25x, **D:** Grupo IV Control con PBS 25x.

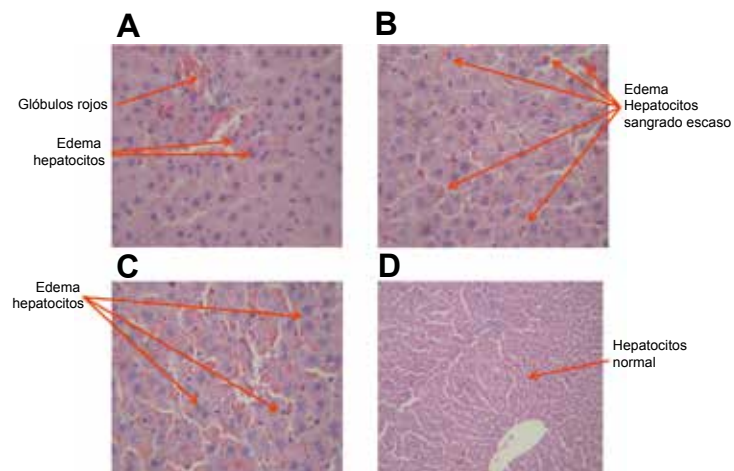




**Figura 4.** Cortes de las placas histológicas en muestra de cerebro. **A:** Grupo I (DMA) 25x, **B:** Grupo II con *Amitraz*® (presentación comercial) 25x, **C:** Grupo III con xileno 25x, **D:** Grupo IV Control con PBS 25x.



**Figura 5.** Cortes de las placas histológicas en muestra de estómago. **A:** Grupo I con DMA 25x, **B:** Grupo II con *Amitraz*® (presentación comercial) 40x, **C:** Grupo III con xileno 40x, **D:** Grupo IV Control con PBS 25x.



**Figura 6.** Cortes de las placas histológicas en muestra de hígado. **A:** Grupo I con DMA 40x, **B:** Grupo II *Amitraz*® (presentación comercial) 40x, **C:** Grupo III con xileno 40x, **D:** Grupo IV Control con PBS 25x.

### 3. Análisis de resultados

#### 3.1. Descripción macroscópica

La descripción macroscópica de los seis órganos extirpados por rata, se realizó en comparación con el grupo control. Como se indica en las Figuras 1 al 6.

**Órgano pulmón:** En el grupo I tratado con el estándar de referencia Dimetilanilina-DMA® (metabolito del *Amitraz*), se observó al corte áreas de sangrado, respecto al grupo control IV tratado con solución de buffer fosfato-PBS en donde al corte el órgano es de aspecto usual y con las mismas características para los grupos II y III, tratados con *Amitraz* y con xileno, respectivamente. Figura 1.

**Órganos riñón, bazo, cerebro, estómago e hígado:** Se observó al corte características de aspecto usual para los tres grupos con respecto al grupo control. Figura 2.

En el grupo I se presentó menor peso y tamaño para los órganos de pulmón, bazo, hígado y cerebro, comparado con los grupos II y III tratados con *Amitraz* y xileno, respectivamente. Tabla 1.

#### 3.2. Descripción microscópica

La descripción microscópica de los seis órganos extirpados por rata, se realizó en comparación con el grupo control, como se observa en las Figuras 1 al 6.

**Órgano pulmón:** En el grupo I (DMA), se identifica congestión, edema intersticial e intraalveolar, con microhemorragias alveolares. Áreas extensas de hemorragia con escasos macrófagos cargados de hemosiderina y con diagnóstico de edema pulmonar.

En el grupo II (*Amitraz*®) el tejido pulmonar se observa con extensas áreas de hemorragia. Edema intersticial, algunos alveolos están colapsados y otros distendidos con depósito de fibrina. Además, presencia de infiltrado inflamatorio polimorfonuclear en escasa cantidad y con diagnóstico de daño alveolar difuso. Grupo III (xileno) presencia de capilares alveolares ingurgitados con hemorragia y congestión y con diagnóstico de edema pulmonar. Grupo IV (control) en los cortes histológicos de las cinco ratas se observa parénquima pulmonar conservado, con presencia de bronquiolos, bronquios y alvéolos de aspecto usual.

**Órgano riñón:** En el grupo I (DMA), se observa áreas de hemorragia extensa alrededor de los túbulos y glomérulos. Disminución del número de los glomérulos. En el grupo II (*Amitraz*®) la corteza y la médula renal se encuentran

conservados. Se identifican áreas de hemorragia extensa alrededor de los túbulos y glomérulos. En el Grupo III (xileno), existe necrosis focal del epitelio tubular y leve edema intersticial con diagnóstico de necrosis tubular aguda. Para el Grupo IV (control), la corteza y la médula renal se encuentran conservadas. Se observan glomérulos y túbulos de aspecto usual, con diagnóstico de nefrectomía sin alteración histológica.

**Órgano bazo:** Para el grupo I (DMA), se observa en los cortes histológicos, pulpa blanca con presencia de nódulos linfoides y pulpa roja con abundantes eritrocitos, macrófagos y células plasmáticas (aspecto normal) sin alteraciones histológicas. En el grupo II (*Amitraz*®) se identifica infiltrado inflamatorio polimorfonuclear en escasa cantidad y diagnóstico de inflamación aguda leve. Para los grupos III (xileno) y IV (control) se distingue pulpa blanca con presencia de nódulos linfoides y pulpa roja con abundantes eritrocitos, macrófagos y células plasmáticas (aspecto normal). No se observan alteraciones histológicas.

**Órgano cerebro:** Para los cuatro grupos experimentales los cortes histológicos son de aspecto usual (sin alteraciones histológicas).

**Órgano estómago:** Para los grupos I (DMA), II (*Amitraz*®) y III (xileno), sobresalen para algunos cortes histológicos de esófago y mucosa gástrica, la presencia de infiltrado inflamatorio de polimorfonucleares en moderada cantidad y eosinófilos. Diagnóstico para el grupo I de esofagitis y gastritis aguda moderada con eosinófilos. Diagnóstico para el grupo II de esofagitis y gastritis aguda severa con eosinófilos. Diagnóstico para el grupo III de esofagitis y gastritis aguda moderada. En el grupo IV (control), para algunos cortes histológicos se identifica esófago y mucosa gástrica con presencia de infiltrado inflamatorio de polimorfonucleares en moderada cantidad y eosinófilos escasos con diagnóstico de esofagitis y gastritis aguda moderada, por posible causa de aireación entre jaulas.

**Órgano hígado:** En el grupo I (DMA), los cortes histológicos se distingue la vena central, portal y conducto biliar con aspecto usual. Edema moderado de los hepatocitos y áreas de hemorragia con diagnóstico de daño hepático moderado y conducto biliar normal. En el grupo II (*Amitraz*®), de igual manera se distingue la vena central, portal y conducto biliar de aspecto usual. Edema moderado de los hepatocitos y sangrado escaso con diagnóstico de daño hepático moderado y conducto biliar sin alteraciones. En el grupo III (xileno), se percibe edema moderado de los hepatocitos. Conducto biliar de aspecto usual, con diagnóstico de daño hepático moderado y conducto biliar sin alteraciones. En el grupo IV (control), finalmente se observa vena central,

portal y conducto biliar de aspecto usual con diagnóstico de conducto biliar normal.

#### 4. Conclusiones

Con la evaluación del efecto tóxico del *Amitraz*® en el biomodelo animal con ratas, que una única administración oral en 6 horas presentó una toxicidad aumentada en órganos de riñón, hígado, bazo, pulmón y estómago. De acuerdo con la rápida metabolización del *Amitraz*® en el tracto gastrointestinal, se evidenció un infiltrado inflamatorio producto del metabolito DMA y el solvente xileno, particularmente en muestras de esófago y mucosa gástrica.

El xileno, como solvente del *Amitraz*® y presente en todas las presentaciones comerciales, exacerbó el edema pulmonar observado en los cortes histológicos de muestras de pulmón. Lo anterior conlleva replantear una concentración menor de solvente y más aún conlleva replantear la sustitución del xileno por otra sustancia química como solvente del *Amitraz*, para disminuir el cuadro agudo tóxico observado con su administración oral.

Finalmente, se propone para futuras investigaciones diseñar un modelo experimental animal mayor de seis horas, el cual permita visualizar cambios estructurales en cerebro y determinar el alcance del tóxico. Así mismo, este estudio toxicológico, permite preparar la formación de una nueva línea de investigación complementaria al grupo de Investigación en Plantas Medicinales y Fitoterapéuticas de la Universidad Libre seccional Cali para la evaluación fitotóxica de extractos de interés en la medicina tradicional.

#### Agradecimientos

Los autores agradecen a la Vicerrectoría de Investigaciones de la Universidad Libre seccional Cali por la financiación del proyecto y al Programa de Medicina de la Facultad de Salud por el espacio del Bioterio de Paso, brindado para la realización de la experimentación animal.

#### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

#### Referencias bibliográficas

1. ACOSTA GONZÁLEZ, Pilar; TORRES, Jenny y VIVAS, Diego. Reporte de caso: mujer joven con intoxicación por amitraz. *En: Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*. 2009. vol. 9, no. 3, p. 237-241.

2. AMENO, K. *et al.* A Rapid and Sensitive Quantitation of Amitraz in Plasma by Gas Chromatography with Nitrogen-Phosphorus Detection and Its Application for Pharmacokinetics. *In: Journal of Analytical Toxicology*. 1991. vol. 15, no. 1, p. 116-118.
3. AVSAROGULLARI, L. *et al.* Acute Amitraz Poisoning in Adults: Clinical Features, Laboratory Findings, and Management. *In: Clinical Tóxicol*. 2006. vol. 44, no. 1, p. 19-23.
4. BONSALE, JL and TURNBULL GJ. Extrapolation from safety data to management of poisoning with reference to amitraz and xylene. *In: Human Tóxicol*. 1983. vol. 2, no. 4, p. 587-592.
5. CARDENAS, Omayda. *Et al.* Estudio epidemiológico de exposición a plaguicidas organofosforados y carbamatos en siete departamentos colombianos, 1998-2001. *En: Biomédica*. 2005. vol. 25, p. 170-180.
6. CORPORACIÓN QUÍMICA VENEZOLANA CORQUIVEN. Hoja de Seguridad del Xileno. RIF: J-30845025-1. 2008.
7. DEMIREL, Yeltekim.; YAILMAZ, A.; GURSOY, S.; KAYGUSUZ, K.; MIMAROGLU, C. Acute amitraz intoxication: retrospective analysis of 45 cases. *In: Human Exp Tóxicol*. 2006. vol. 25, no. 10, p. 613-617.
8. ELINAV Eran; SHAPIRA, Yami; OFRAN, Yishai; HASSIN, Tal and BENDOV, Iddo Z. Near-Fatal Amitraz Intoxication: The Overlooked pesticide. *In: Basic & Clinical. Pharmacology & Toxicology*. 2005. vol. 97, no. 1, p. 185-7.
9. LEUNG, S; CHAN, K and YEUNG, F. Amitraz Poisoning. *In: Human. Clinical Tóxicology*. 1999. vol. 37, no. 4, p. 513-514.
10. PHARMACIA & UPJOHN COMPANY MITABAN®. Canadá. 1998. NDC0009-3118-01. p. 52.
11. SRIVASTAVA, Sweta and AGARWAL, Archana. Amitraz: An unfamiliar poisoning with familiar pesticide. *In: J. Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2013. vol. 29, no. 3, p. 420-421.
12. UNITED STATES. ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. Re-registration Eligibility Decision Amitraz. List A case 0234. Washington, 20460. Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances. (08/02/1995)
13. UNITED STATES. ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. Report of the Food Quality Protection Act (FQPA) Tolerance Reassessment Profress and Risk Management Decision (TRED) for Amitraz. 2006. p. 8.
14. WARE, George and WHITACRE, David. Introducción a los Insecticidas. *In: The Pesticide Book*. 6 edición. Ohio: MeisterPro Information Resources. 2004. Publicado por Radcliffe's. El Texto Mundial de MIP Universidad de Minnesota. Disponible en <http://ipmworld.umn.edu/cancelado/Spchapters/W&WinsectSP.htm>
15. YILMAZ, Hayri Levent and YILDIZDAS Dincer Riza. Amitraz poisoning an emerging problema: epidemiology, clinical features, management, and preventive strategies. *In: Arch Dis Child*. 2003. vol. 88, no. 2, p. 130-134.