

Dosis, excesos y reacciones adversas del closantel en ovinos y caprinos en México

María Gabriela Mancilla Montelongo¹, Juan Felipe de Jesús Torres Acosta^{2*},
Armín Javier Ayala Burgos²

Introducción

El closantel (CLS) es una sustancia activa para el control de algunos parásitos en ovinos y caprinos. En México, este fármaco se suele utilizar como una alternativa terapéutica para el control de los nematodos gastrointestinales (NGIs) en rumiantes, adicional a otros grupos de antihelmínticos (AHs) como los bencimidazoles, el levamisol y las lactonas macrocíclicas. Generalmente, el CLS es usado cuando los NGIs muestran resistencia a esos grupos de AHs. Sin embargo, el uso correcto del CLS requiere reconocer algunas limitantes: (i) Debe ser recomendado solo para el control del nematodo *Haemonchus contortus*, que es una de las muchas especies de NGIs que afectan la salud y producción en ovinos y caprinos. (ii) Debido a su farmacocinética, el CLS permanece varios días en el cuerpo del animal y sus productos derivados, por lo que este fármaco no se recomienda sea aplicado en animales en producción de leche. (iii) Su aplicación en los animales debe de ser muy precisa en términos de dosificación para evitar reacciones adversas, aún cuando se hayan utilizado las dosis correctas. Esto último puede ocurrir como consecuencia de aspectos fisiológicos del animal, especialmente en casos de desnutrición. El objetivo de este trabajo es ofrecer información básica necesaria para un uso adecuado del CLS como tratamiento antiparasitario en ovinos y caprinos en México.

Descripción química y modo de acción

El CLS es un fármaco de la familia de las salicilanilidas, junto con la oxiclozanida y la rafoxanida, y existen varios productos comerciales que contienen CLS (Tabla 1). El CLS es una molécula lipofílica, lo que le confiere larga vida media en los tejidos animales (de hasta 14 días en ovinos y

9 días en caprinos). Además, se une fuertemente a las proteínas del plasma, principalmente a la albúmina, permitiéndole permanecer por un tiempo prolongado. La diferencia en la vida media del CLS entre ovinos y caprinos parece deberse a diferencias en la estructura de la albúmina entre estos animales. El CLS se metaboliza muy poco en el hígado (10%) y se excreta principalmente en las heces (80%), aunque se puede detectar en orina (<5%) y leche (1%) (Imperiale y Lanusse 2021).

El CLS tiene un modo de acción diferente a otros AHs, ya que afecta directamente la fosforilación oxidativa en la célula. Esto implica que interfiere con las actividades metabólicas para crear energía (ATP) a partir de la oxidación de los nutrientes. También, interfiere con el mecanismo de homeostasis de pH en el parásito.

Uso de CLS como antiparasitario y desarrollo de cepas resistentes

El CLS es efectivo contra endoparásitos hematófagos, como *H. contortus* y el trematodo *Fasciola hepatica*. También, el CLS es útil para el control de las etapas larvales de la mosca *Oestrus ovis* que habita en los senos nasales de algunos ovinos y caprinos. Al usar al CLS como AH en pequeños rumiantes, el productor debe tener en cuenta que no elimina las infecciones ocasionadas por los NGIs no hematófagos, como *Trichostrongylus colubriformis* y *Oesophagostomum columbianum*. Por lo tanto, solo se justificaría el uso de CLS en ovinos y caprinos que presenten infecciones mayoritariamente ocasionadas por *H. contortus* (>80%). Así mismo, el CLS puede usarse para sustituir AHs de amplio espectro en aquellas granjas donde *H. contortus* sea resistente a los bencimidazoles. Sin embargo, el productor debe utilizar el CLS junto con alguna otra estrategia de control alternativo de parásitos. De otra manera, los ovinos y caprinos seguirán manifestando signos clínicos por NGIs aun después de desparasitarlos con CLS.

El uso frecuente del CLS en ovinos y caprinos en las granjas, y su sub-dosificación, pueden generar poblaciones de *H. contortus* resistentes. La resistencia de poblaciones de *H. contortus* ante CLS puede surgir rápidamente. El CLS fue lanzado al mercado a finales de los años 1970's en algunos países, y los primeros casos de *H. contortus* resistentes se registraron pocos años después. Aunque se desconoce el mecanismo por el que se desarrolla esta resistencia, se ha observado que las poblaciones de *H. contortus* resistentes ingieren menos CLS, reducen la absorción de la droga en el intestino de estos NGIs y aumentan su excreción. Las sub-dosificaciones pueden generarse a partir de productos con combinaciones de AHs, donde solo uno de éstos es administrado con la dosis correcta, como la ivermectina, mientras que el CLS se proporciona con dosis menores a las recomendadas (ver Tabla 1).

Tabla 1. Productos comerciales disponibles en México que contienen closantel, como principio activo, para el tratamiento de nematodos gastrointestinales (NGIs) en ovinos y caprinos (SENASICA 2022). Las dosis que se indican en estos productos no coinciden con las dosis correctas sugeridas en este artículo (10 mg/kg oral y 5 mg/kg subcutánea).

Principios activos* / concentración	Nombre comercial	Laboratorio	Indicaciones	Dosis de closantel	Periodo de retiro para carne (C)/ leche (L)
<i>Vía oral</i>					
CLS 5%	Closantel <u>Panavet</u> 5% Oral	Panamericana Veterinaria de Mexico, S.A. de C.V. (PANAVET)	Bovinos Ovinos Caprinos	Prevención: 10 mg/kg Crónica/severa: 25 mg/kg	65 días (C y L)
CLS 5%	<u>Closan-Jet</u> <u>NRV</u> Oral 5%	Laboratorios Norvet, S.A. de C.V.	Bovinos Ovinos Caprinos	10 mg/kg Fasciola: 15 mg/kg Mosca: 5 mg/kg	30 días (C) 5 días(L)
CLS 15%, SABZ 3%	<u>Closalben-F</u>	Lapisa, S.A. de C.V.	Bovinos Ovinos	7.5 mg/kg	28 días (C y L)
<i>Vía subcutánea</i>					
CLS 5%	<u>Closantel</u> <u>LSA</u>	Laboratorios Salud Animal S.A de C.V.	Bovinos Ovinos	2.5 mg/kg Fasciola, mosca: 5 mg/kg	28 días (C y L)
CLS 5%	<u>Closantil</u> 5% Sol. Iny.	Productos Farmacéuticos, S.A. de C.V. (CHINOIN)	Bovinos Ovinos Caprinos Caninos	5 mg/kg	30 días (C) No (L)
CLS 10%, IVM 2% Vitaminas	<u>Clover</u> ADE+B12	Laboratorios Andoci, S.A.	Bovinos Ovinos Caprinos Porcinos	0.1 mg/kg	28 días (C) No (L)
CLS 12.5%, IVM 1%, acetilmetionina 1%	<u>Ivertin Clos</u>	Laboratorios Calier	Bovinos Ovinos	2.5 mg/kg SC, IM	35 días (C) No (L)

*Closantel (CLS), ivermectina (IVM), sulfóxido de abendazol (SABZ)

Dosis correcta y persistencia de eficacia

Existen diferentes presentaciones de CLS para su uso en rumiantes, y puede ser para administración por vía oral, intrarruminal o parenteral. Inicialmente, las dosis sugeridas para ovinos fueron 2.5 y 5 mg/kg de peso vivo (PV) por vía intramuscular y oral, respectivamente. Actualmente, la dosis oral recomendada para ovinos y caprinos es 10 mg/kg PV (Ceballos et al. 2017), y en especial en ovinos, esta dosis logra un impacto antiparasitario persistente contra *H. contortus* de hasta 30 días (4-5 semanas). Sin embargo, la dosis oral de 7.5 mg/kg PV también mantiene su efectividad durante 4 semanas. En caprinos, la dosis oral de 10 mg/kg PV evita el establecimiento de reinfección con *H. contortus* por 3 semanas (Dorny et al. 1994).

La dosis recomendada por vía subcutánea (SC) en ovinos y caprinos es 5 mg/kg PV (Dorny et al. 1994; Ceballos et al. 2017), y ésta previene una reinfección de *H. contortus* durante 3 semanas. Por otro lado, la dosis SC de 10 mg/kg PV previene la reinfección durante 4-5 semanas. Aunque esta última dosis puede ser usada por años sin ocasionar reacciones adversas en caprinos (Dorny et al. 1994), pudiera generar fuerte dolor transitorio al animal en el sitio de la inyección. Si bien este dolor no es severo, puede haber excepciones. Por ejemplo, en dos cabras adultas de baja condición corporal se reportaron reacciones adversas a dosis SC de 5 y 8 mg/kg PV (Ayala-Burgos, comunicación personal). Las reacciones fueron tanto signos de dolor y nerviosos, como son temblores, pérdida de equilibrio, rechinado de dientes y tembor. Esto confirma que las reacciones adversas pueden ocurrir con dosis adecuadas, lo cual sugiere diferente susceptibilidad entre animales al medicamento.

Tiempos de retiro

Los productos alimenticios de origen animal para consumo humano están regulados por las autoridades de cada país. Una de las regulaciones se refiere a la presencia de fármacos (incluyendo sustancias antiparasitarias) en los tejidos o productos animales. La máxima concentración de medicamentos permitida en los productos alimenticios de origen animal se denomina Límite Máximo de Residuos (LMR). Además del LMR, también se establece un tiempo de retiro. Este último se refiere al tiempo necesario para que el medicamento desaparezca de cualquier producto animal, como la carne o la leche.

En ovejas, el LMR internacional para el CLS es 1,500 µg/kg en músculo e hígado, 2,000 µg/kg en grasa y 45 µg/kg en leche (FAO 2018). En la última actualización (febrero de 2020) de la tabla de LMR para México, no se indican los valores para CLS (SENASICA 2020). En cuanto

a su tiempo de retiro, se consideran 28 días tanto para la carne de bovino como de ovino. No se cuenta con un tiempo de retiro para animales productores de leche, porque no se recomienda su uso en estos animales. En México, algunos productos comerciales sugieren un tiempo de retiro para leche (Tabla 1). Sin embargo, solamente debería administrarse a vacas secas (que no producen leche). La leche de las vacas puede contener cantidades de CLS por encima del LMR por 52 días y se sigue detectando por debajo del LMR hasta por 198 días. En el caso de las cabras, el tiempo de retiro para leche es de 39 a 43 días, lo que hace impráctico su uso (Imperiale y Lanusse 2021).

Efectos secundarios e intoxicaciones

Los efectos secundarios e intoxicaciones por CLS se deben a sobredosis accidental, la cual puede deberse a los siguientes escenarios: desconocer la dosis correcta para ovinos y caprinos, el cálculo deficiente de la dosificación, confusión en las concentraciones de los productos comerciales, estimación visual del peso del animal e inadecuado pesaje, entre otras causas. También, pueden surgir problemas como consecuencia del manejo inadecuado de los frascos de desecho de CLS, ya que éstos pueden estar al alcance de los animales y consumir CLS accidentalmente. Los problemas de dosificación errónea pueden ser más graves en animales desnutridos debido a sus reservas de grasa escasa o a sus bajos niveles de albúmina plasmática.

Es importante evitar aplicar CLS a dosis de 20 mg/kg PV por vía SC, ya que esto puede ocasionar ceguera nocturna o total en el animal. En ocasiones, esta reacción puede ser revertida de manera natural después de 3 a 4 semanas post-tratamiento. Las dosificaciones de CLS de hasta 65 mg/kg PV en cabritos pueden ocasionar muerte súbita o después de algunas semanas de convalecencia (Button et al. 1987; Ecco et al. 2006). Por otro lado, en ovinos se han reportado cegueras por intoxicación accidental y experimental al usar dosis SC de entre 10 y 20 mg/kg PV (Barlow et al. 2002; Bacellar-Galdino et al. 2020), y muerte en animales tratados con dosis correctas (5 mg/kg PV) repetidas a los 10 días de la primera dosis (Furlan et al. 2009).

La mayoría de reportes por intoxicación de CLS en ovinos y caprinos mencionan daños oftálmicos que pueden ocasionar ceguera. Estos daños pueden depender de la magnitud de la sobredosis que se aplique y las condiciones particulares del animal (Ecco et al. 1999; Barlow et al. 2002). El estudio oftalmoscópico en cabras expuestas accidentalmente a sobredosis de CLS (100 mg/kg PV) demostró que sufren midriasis, pérdida del reflejo pupilar a la luz, ceguera bilateral (con evidente degradación de la retina) y edema (Ecco et al. 2006). Los daños oftálmicos *post-mortem* en ojos y nervio óptico dependen de la dosis utilizada. Una dosis SC de 15 mg/kg PV en

borregos no afecta su retina o el nervio óptico, aunque puede interferir de alguna forma con la función de los receptores, sugiriendo que a dosis mayores podría haber alteraciones mayores e incluso lesiones en la retina (Bacellar-Galdino et al. 2020). En las cabras expuestas a sobredosis orales (accidentales o experimentales) se han encontrado lesiones en el globo ocular que incluyen atrofia de la pupila y pigmentación verde-amarillenta en la retina. También, son comunes los cambios histopatológicos en el sistema nervioso que consisten en edemas de la materia blanca en diferentes zonas del cerebro y el cerebelo, y edema en el nervio óptico (Button et al. 1987; Ecco et al. 2006).

Además de la ceguera, las alteraciones en corderos y cabritos intoxicados por dosis de CLS mayores a 40 mg/kg PV incluyen: i) coloración verde oscuro de la orina, ii) diarrea, iii) depresión, iv) gemidos, v) pérdida propioceptiva, vi) decúbito lateral, vii) cólicos, viii) debilidad (principalmente de extremidades posteriores), ix) ocasionalmente una postura de extremidades posteriores separadas, x) ataxia debido a un edema cerebral agudo, y xi) sensibilidad reducida o nula en la piel (Ecco et al. 1999, 2006). Aunque no es común, también se han reportado lesiones en hígado en casos de envenenamiento por CLS en perros y caprinos (Ecco et al. 2006). No hay un antídoto específico para la intoxicación con CLS. Sin embargo, como posibles alternativas para la recuperación en perros y en humanos se han utilizado corticoides, fluidoterapia y albúmina.

Intoxicación en humanos

El consumo accidental de CLS a una dosis 1,000 mg o 1,500 mg ha ocasionado intoxicación en humanos y deterioro visual a los tres días del consumo con severa reducción de la agudeza visual (sin percepción de la luz en uno o ambos ojos) infiriéndose destrucción de la retina. El tratamiento de la intoxicación con altas dosis de metilprednisolona y eritropoyetina intravenosas falló porque su aplicación fue tardía, a los 10 o 15 días después de la ingesta de CLS (Tabatabaei et al. 2016; Ghods et al. 2021). Estos accidentes ocurrieron por confusión del CLS con otro medicamento, por lo que el etiquetado de estos productos debe ser muy claro. También, se ha reportado el uso de CLS como alternativa para el tratamiento antiparasitario por fasciolosis (*F. hepatica*) en humanos (en lugar de triclabendazol). La ingesta de dosis repetidas generó visión borrosa, ceguera al color y limitación de la agudeza visual al movimiento de la mano. Sin embargo, el tratamiento inmediato (1 a 3 días post-ingesta) con plasmaféresis y metilprednisona mejoraron la visión a mediano plazo (18 meses de seguimiento) (Cheraghmakani et al. 2021; Khalili y Zareei 2021).

Conclusión

El uso del antiparasitario CLS es una alternativa para el control de los parásitos sensibles a este medicamento en ovinos y caprinos. El CLS solo controla la población de *Haemonchus contortus* y no tiene efecto sobre las demás especies de NGIs en los animales. Por ello, el CLS debe usarse selectivamente en los animales con un diagnóstico de esos parásitos. Su larga persistencia en los tejidos animales hace que no se recomiende el uso del CLS en animales productores de leche para consumo humano. El uso correcto de las dosis pueden evitar intoxicaciones accidentales que resulten en daños oftálmicos, nerviosos e incluso la muerte. Estos daños pueden ser más graves en animales mal nutridos o en aquellos más sensibles a este medicamento.

¹CONACYT–Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Autónoma de Yucatán.

²Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Autónoma de Yucatán.

tacosta@correo.uady.mx

Mancilla Montelongo MG, Torres Acosta JFJ, Ayala Burgos AJ. 2022. Dosis, excesos y reacciones adversas del closantel en ovinos y caprinos en México. *Bioagrobiencias* 15(1):39-46.

Referencias

- Bacellar-Galdino M, Montiani-Ferreira F, Somma AT y de Castro RGDO. 2020. Ophthalmic findings in sheep treated with closantel in Curitiba, Brazil. *Veterinary World* 13:860-864
- Barlow AM, Sharpe JAE y Kincaid EA. 2002. Blindness in lambs due to inadvertent closantel overdose. *Veterinary Record* 151:25–26
- Button C, Jerret I, Alexander P y Mizon W. 1987. Blindness in kids associated with overdosage of closantel. *Australian Veterinary Journal* 64:226
- Ceballos L, Canton C, Cadenazzi G, Larsen K, Virkel G, Moreno L, Fairweather I, Lanusse C y Alvarez L. 2017. Understanding the main route of drug entry in adult *Fasciola hepatica*: Further insights into closantel pharmacological activity. *Experimental Parasitology* 181:23-29
- Cheraghmakani H, Jafari R, Karimpour-Razkenari E y Ghazaeian M. 2021. Reversible blindness after erroneous prescription of closantel: A case report. *Clinical Case Reports* 9:e05157
- Dorny P, Vercruyse J, Jalila A, Sani R y Symoens C. 1994. Control of haemonchosis in Malaysian goats with closantel. *Veterinary Parasitology* 53:233-241.
- Ecco R, Barros CS, Graça DL y Gava A. 2006. Closantel toxicosis in kid goats. *Veterinary Record* 159:564–566
- Ecco R, Barros CS y Graça DL. 1999. Intoxicação por closantel em caprinos-relato de caso. *Encontro Nacional de Patologia Veterinária*. 9th ed. Belo Horizonte: Anais p. 91.

- FAO. 2018. Codex alimentarius: Límites Máximos de Residuos (LMR) y Recomendaciones sobre la Gestión de Riesgos (RGR) para residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos. CXM2 45 pp.
- Furlan FH, Luciola J, Borelli V, Fonteque JH, Stolf L, Traverso SD y Gava A. 2009. Poisoning by closantel in sheep and goats in the State of Santa Catarina, Brazil. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 29:89–93
- Ghods S, Khalili Pour E, Riazi-Esfahani H, Faghihi H y Inanloo B. 2021. Closantel retinal toxicity: Case report and literature review. *Case reports in Ophthalmological Medicine* 2021:4832965
- Imperiale F y Lanusse C. 2021. The pattern of blood–milk exchange for antiparasitic drugs in dairy ruminants. *Animals* 11:2758.
- Khalili MR y Zareei A. 2021. Case report: restored vision after ocular Closantel intoxication and blindness. *BMC Ophthalmology* 21:158
- SENASICA, 2020. Tabla de límites máximos de residuos 2020. Fecha de consulta 24/02/2022 en <https://www.gob.mx/senasica/documentos/limites-maximos-de-residuos-toxicos-y-contaminantes>
- Tabatabaei SA, Soleimani M, Mansouri MR, Mirshahi A, Inanlou B, Abrishami M, Pakrah AR y Masarat H. 2016. Closantel; a veterinary drug with potential severe morbidity in humans. *BMC Ophthalmology* 16:1-5