



## INTOXICACION ESPONTANEA POR CLOSANTEL EN OVINOS EN URUGUAY

*Rivero, R<sup>1</sup>; Cortés, M<sup>2</sup>; Matto, C<sup>1,3</sup>; Adrien, M.L.<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Laboratorio Regional Noroeste DILAVE "Miguel C. Rubino", Paysandú, Uruguay.

E-mail: rrivero@mgap.gub.uy;

<sup>2</sup>División Sanidad Animal, MGAP, Tacuarembó.

<sup>3</sup>Facultad de Veterinaria, Estación Experimental "Mario A. Cassinoni", Paysandú.

### Resumen

Se describe un foco de intoxicación por closantel en ovinos. Los principales signos clínicos presentados por los animales fueron midriasis, nistagmo, reflejo pupilar negativo a la luz, ceguera bilateral, con choque de los animales contra objetos, torneo y desvío lateral de la cabeza. La morbilidad fue de 11,4%. No se encontraron lesiones macroscópicas en los animales necropsiados y las lesiones histológicas estaban restringidas al globo ocular y sistema nervioso central. Se destacaba la lesión a nivel de la retina, caracterizada por vacuolización intracitoplasmática de las células ganglionares, de la capa nuclear interna y capa nuclear externa y grados variables de atrofia de la retina. En el nervio óptico se observó vacuolización y degeneración axonal, y vacuolización (estatus esponjoso) de la sustancia blanca del encéfalo y tronco encefálico. La epidemiología, los hallazgos macro y microscópicos confirman la intoxicación por closantel.

#### SUMMARY

An outbreak of intoxication by closantel in sheep is described. The main clinical signs presented were mydriasis, nystagmus, negative pupillary reflex to light, bilateral blindness, with clash of animals into objects, circling and lateral deviation of the head. Morbidity was 11.4%. At necropsy there were no gross lesions and histological lesions were restricted to eye and central nervous system. The retina showed intracytoplasmic vacuolization of the ganglion cells, inner nuclear layer and outer nuclear layer, with varying degrees of atrophy of it. In the optic nerve it was observed vacuolization and axonal degeneration; brain and brain stem's white matter vacuolization (status spongiosus). The epidemiology, gross and microscopic findings confirm intoxication by closantel.

### Introducción

El closantel se ha reportado tóxico en varias especies tales como caninos (Mc Entee et al. 1995), ovinos y caprinos (Gill et al. 1999; Barlow et al. 2002; Ecco et al. 2008; van der Lugt & Venter, 2007). También ha sido reportado tóxica la combinación de closantel y albendazol en ovinos y caprinos (Obwolo et al. 1989). La intoxicación ocurre accidentalmente cuando el producto es utilizado en dosis 2 a 6 veces la recomendada (Borges et al. 1999, Barlow et al. 2002). Los signos clínicos descritos en los ovinos incluyen incoordinación, debilidad, decúbito, midriasis, ceguera, andar en círculos, depresión, diarrea verde oscura y muerte (Barlow et al. 2002; Borges et al. 1999; Gill et al. 1999; Obwolo et al. 1989). Los hallazgos macroscópicos más importantes se restringen a ojos y

sistema nervioso central. Los mismos consisten, cuando son observables, en inflamación y congestión del cerebro (Borges et al. 1999), y estrechamiento del segmento intracanalicular y rostral del nervio óptico (Gill et al. 1999, Barlow et al. 2002). Las lesiones microscópicas se refieren a cambios degenerativos de la retina de forma bilateral, con separación del epitelio pigmentado, pérdida generalizada de fotorreceptores y células nucleares internas y externas. Puede existir además severa degeneración vacuolar bilateral del nervio óptico intraorbital, infiltración con células Gitter y presencia de algunos manguitos perivasculares (Barlow et al. 2002). También se describe edema de mielina a nivel de nervio óptico y focalmente en el tronco encefálico y pedúnculos cerebelares (Gill et al. 1999).

En el presente trabajo se describe la epidemiología, sintomatología clínica, hallazgos macroscópicos y microscópicos de ovinos intoxicados por closantel de forma espontánea diagnosticado por el Laboratorio Regional Noroeste DILAVE "Miguel C. Rubino".

### Materiales y Métodos

El Laboratorio Regional Noroeste de la DILAVE fue consultado en Julio de 2011 por un cuadro colectivo en ovinos que presentaban sintomatología nerviosa. La información epidemiológica del foco se obtuvo mediante entrevista con el veterinario actuante y visita al predio. Se realizaron 5 necropsias de animales afectados entre 2 y 12 meses posteriores a la aparición de animales con síntomas. Fue colectado y remitido material incluyendo sistema nervioso central, ojos y nervio óptico. El mismo fue fijado en formol bufferado al 10 %, procesado por técnicas histológicas, cortado a 5 micras de espesor y coloreado con Hematoxilina y Eosina.

### Resultados

El foco se registró en un establecimiento ganadero del departamento de Tacuarembó. De un lote de 1300 corderos que fueron destetados y dosificados con Closantel al 10% en el mes de Enero del año 2011, 148 animales presentaron sintomatología nerviosa a los 20 días después de la administración del antiparasitario. Hubo una morbilidad de 11,4%. Se registraron 14 muertes como consecuencia de accidentes secundarios a la ceguera e incoordinación. Los signos clínicos eran midriasis, nistagmo, reflejo pupilar negativo a la luz, ceguera bilateral, con choque de los animales contra objetos, torneo y desvío lateral de la cabeza. Los signos se intensificaban cuando los animales eran arreados. Macroscópicamente no se observaron lesiones significativas a nivel de sistema nervioso central. En el

estudio histológico de los 5 ovinos necropsiados, se destacaba la lesión a nivel de la retina, caracterizada por vacuolización intracitoplasmática de las células ganglionares y células de la capa nuclear interna y externa, sin diferencias significativas entre los animales examinados. La capa plexiforme externa presentaba vacuolización de los axones de las neuronas de la capa nuclear interna (Fig. 1A), asociado a áreas de hiperplasia del epitelio pigmentado (Fig. 1B). La lesión variaba según los puntos de la retina evaluados, existiendo áreas con severa atrofia de la misma, pérdida de la arquitectura normal (Fig. 1C) y migración de pigmento celular hacia las capas internas (Fig. 1B). En el sistema nervioso central había edema pericelular y perivasculoso a nivel de la corteza cerebral, con vacuolización (estatus esponjoso) de la sustancia blanca del encéfalo y tronco encefálico. En el nervio óptico se destacaba vacuolización y degeneración axonal.

### Discusión y Conclusiones

Las lesiones encontradas en los animales necropsiados son características de intoxicación por closantel (van der Lugt & Venter, 2007, Barlow et al. 2002, Gill et al. 1999). Las mismas estaban restringidas principalmente a retina, nervio óptico y sustancia blanca del sistema nervioso central. Los signos clínicos manifestados por los ovinos estaban relacionados con las lesiones específicas encontradas. Se trata de la forma crónica de la intoxicación debido a que las necropsias practicadas fueron realizadas entre 2 a 12 meses posteriores a la aparición de animales con síntomas, que se evidenció por la atrofia de la retina, hiperplasia del epitelio pigmentado y migración de pigmento celular. Estas lesiones crónicas han sido reportadas por van der Lugt & Venter (2007) en ovinos y caprinos después de 56-70 días de la administración de closantel. Las lesiones observadas en la sustancia blanca de cerebro y médula espinal fueron también descritas en los casos espontáneos reportados por Furlan et al. (2009). Según la bibliografía, la ceguera es el principal signo clínico reportado, al igual que en este foco, seguido en algunos casos por incoordinación y muerte de algunos animales (Borges et al. 1999, Furlan et al. 2009, Gill et al. 1999, van der Lugt & Venter, 2007, Barlow et al. 2002). En este caso, no hubo muertes de animales por intoxicación aguda, tal como es descrita por otros autores (Furlan et al. 2009, Borges et al. 1999 y Gill et al. 1999), lo que podría estar relacionado a la dosis utilizada. Las muertes registradas fueron como consecuencia de accidentes secundarios a la ceguera e incoordinación. La dosis recomendada de closantel para ovinos es de 0,1 g/kg de peso vivo. En este foco no fue posible establecerse la dosis, pero otros trabajos mencionan sobredosis de 3-6 veces (Borges et al. 1999) o 2 a 4-5 veces (Barlow et al. 2002) como suficientes para producir el cuadro clínico. En este caso el error pudo haberse debido a que se dosificaron ovejas (peso vivo promedio de 40 kg) y corderos (peso vivo promedio 15 kg) juntos, utilizando una dosis única para animales adultos de closantel al 10%, para ambas categorías. Esta idea puede reforzarse

por el hecho de que no hubo animales adultos afectados. Existen varios trabajos en que la categoría afectada son animales jóvenes, reportándose principalmente en corderos menores de 1 año (van der Lugt & Venter, 2007, Borges et al. 1999, Furlan et al. 2009, Barlow et al. 2002). Los diagnósticos diferenciales de ceguera en ovinos deben de realizarse con otras drogas como rafoxanida y hexacloroetano que puede estar presente en otras combinaciones de antiparasitarios (ATSDR, 1997). Polioencefalomalacia por carencia de vitamina B1 e intoxicación por plomo también cursan con ceguera, provocando una necrosis cortical laminar característica de la sustancia gris. También es preciso diferenciar de otras enfermedades que cursan con sintomatología nerviosa como la infección por *Listeria monocytogenes*, *Coenurus cerebralis*, infección por el virus Visna, Rabia, intoxicación por *Halimium brasiliense* y toxemia de la preñez en ovejas. Todas estas enfermedades cursan con una epidemiología, lesiones macro y microscópicas características, que permiten diferenciarlas de la intoxicación por closantel. La remisión de globo ocular, nervio óptico y sistema nervioso central es fundamental para el diagnóstico de esta intoxicación. El estudio de este caso está siendo complementado con la reproducción experimental y exámenes ultraestructurales.

En este foco la epidemiología, los signos clínicos y los hallazgos macro y microscópicos indican el diagnóstico de intoxicación por closantel. Es recomendable determinar el peso promedio, máximo y mínimo, sobre todo en animales jóvenes, dosificar en lotes pequeños y separar por categorías para evitar errores de dosificación, ya que con el doble de la dosis, según Barlow et al. (2002), pueden producirse casos de intoxicación.

### Bibliografía

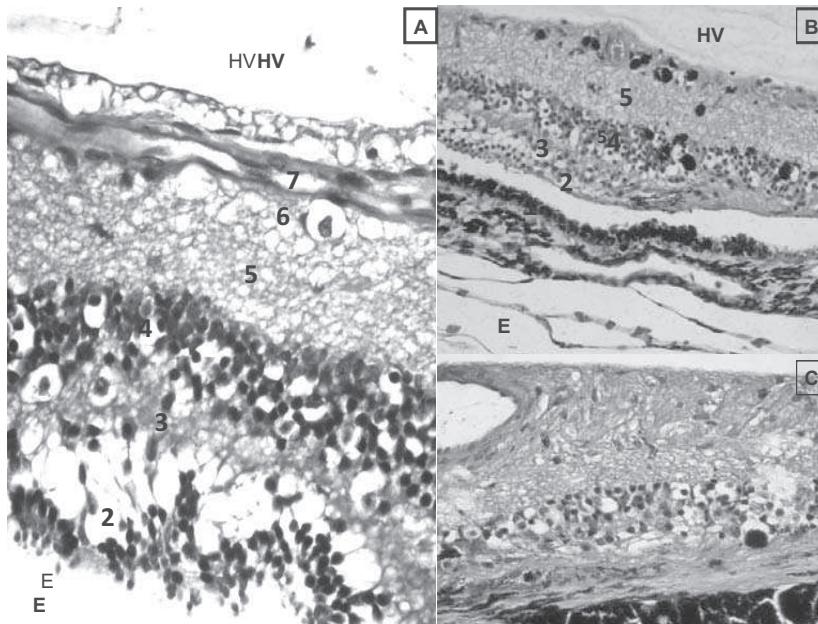
- ATSDR. 1997. Agency for toxic substances and disease registry. Hexacloroetano [http://www.atsdr.cdc.gov/es/toxfaqs/es\\_tfacts97.html](http://www.atsdr.cdc.gov/es/toxfaqs/es_tfacts97.html).
- Barlow, AM; Sharpe, JAE and Kincaid EA. 2002. Blindness in lambs due to inadvertent closantel overdose. Vet. Record. 151: 25-26.
- Borges, A; Mendes LC; Lima de Andrade, A; Machado, G and Peiro J. 1999. Optic neuropathy in sheep associated with overdosage of closantel. Vet. Hum. Tox. 41(6): 378-380.
- Ecco, R; Barros, CSL; Graça, DL. Ophthalmic changes associated with the experimental poisoning by closantel in caprine. Arq. Bras. de Medicina Veterinária e Zootecnia. 60(1): 42-50.
- Furlan, FH; Luciola, J; Borelli, V; Fonteque, JH; Stolf, L; Traverso, SD & Gava, A. 2009. Poisoning by closantel in sheep and goats in the State of Santa Catarina, Brazil. Pesq. Vet. Bras. 29(1):89-93.
- Gill, PA; Cook RW; Boulton JG; Kelly, WR, Vanselow, B and Reddacliff, LA. 1999. Optic neuropathy and retinopathy in closantel toxicosis os sheep and goats. Aus. Vet. J. 77(4): 259-261.
- Mc Entee, K; Grauwels, M; Clercx, M; Henroteaux, M. Closantel intoxication in a dog. Vet. Hum. Tox. 37(3): 234-



236.

Obwolo, MJ; Odiawo, GO; Ogaa, JS. 1989. Toxicity of a closantel-albendasole mixture in a flock of sheep and goats. Australian Veterinary Journal. 66(7):229-230.

van der Lugt, JJ and Venter, I. 2007. Myelin vacuolation, optic neuropathy and retinal degeneration after closantel overdosage in sheep and in a goat. J. Comp. Path. 136: 87-95.



**Figura 1.** A. Retina de ovino afectado mostrando vacuolización y necrosis de las células de la capa 2, 4 y 6, además vacuolización de axones de la capa 5 y pérdida de la capa 3. B. Retina con pérdida de la capa 6, y C. Retina con atrofia grave. 1. Epitelio pigmentado, 2. Capa nuclear externa, 3. Capa plexiforme externa, 4. Capa nuclear interna, 5. Capa plexiforme interna, 6. Células ganglionares, 7. Capa de fibras del nervio óptico. HV: humor vítreo. E: esclera.