

## Intoxicaciones con antihelmínticos en bovinos: Revisión sistemática

### *Anthelmintic intoxication in Cattle: A Systematic Review*

Olmos, L.H.<sup>1,2\*</sup>; Ruiz, Á.F.<sup>2</sup>; Andrade, M.L.<sup>2</sup>; Micheloud, J.F.<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (INTA), –CIAP –Instituto de Investigación Animal del Chaco Semiárido – Área de Investigación en Salud Animal, Estación Experimental Agropecuaria (EEA) Salta (Cerrillos), Argentina.

<sup>2</sup> Facultad de Ciencias Agrarias y Veterinarias, Universidad Católica de Salta, Argentina

<sup>3</sup> Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Argentina.

\* Correspondencia: Leandro H. Olmos – INTA EEA Cerrillos | olmos.leandro@inta.gob.ar

Recibido 14/07/2025 – Aceptado 04/10/2025

**Resumen:** Las intoxicaciones por antihelmínticos en bovinos son un fenómeno poco documentado y con información fragmentaria. Este trabajo presenta una revisión bibliográfica sistemática, siguiendo los lineamientos PRISMA, con el objetivo de identificar los grupos químicos más frecuentemente asociados a cuadros de intoxicación en bovinos y los factores de riesgo implicados. Se analizaron 3358 artículos provenientes de cuatro bases de datos, de los cuales se incluyeron finalmente 17 trabajos que reportaban 34 episodios de intoxicación. Las lactonas macrocíclicas, en especial la abamectina, fueron las más frecuentemente implicadas, especialmente en terneros jóvenes, debido a su baja expresión de glicoproteína-P. Los cuadros clínicos observados fueron mayoritariamente neurológicos, sin lesiones patológicas específicas. También se registraron casos asociados a levamisol, benzimidazoles y salicilanilidas, cada uno con particularidades en su toxicidad. La revisión subraya la necesidad de un uso más cuidadoso y técnicamente adecuado de los antihelmínticos, considerando factores como edad, estado fisiológico y condiciones de manejo.

**Palabras clave:** Intoxicación, Antiparasitario, Antihelmíntico, Bovino.

**Summary:** *Anthelmintic intoxication in cattle is an underreported phenomenon with fragmented data. This study conducted a systematic literature review, following PRISMA guidelines, to identify the chemical groups most frequently associated with intoxication in cattle and the related risk factors. A total of 3,358 articles from four databases were screened, with 17 studies ultimately included, reporting 34 episodes of intoxication. Macrocyclic lactones—particularly abamectin—were most frequently involved, especially in young calves, likely due to their low expression of P-glycoprotein. The clinical signs were predominantly neurological, with no specific pathological lesions. Cases involving levamisole, benzimidazoles, and salicylanilides were also identified, each with distinct toxicological characteristics. This review highlights the need for more careful and technically sound use of anthelmintics, considering factors such as age, physiological status, and management conditions.*

**Keywords:** Intoxication, Antiparasitics, Anthelmintics, Cattle

### Introducción

Las infestaciones por helmintos son una de las principales afecciones que pueden limitar la producción de los sistemas ganaderos alrededor del mundo (Barger, 1993). Esto se debe al impacto negativo que tienen sobre la salud animal, ya que afectan la producción de carne y leche, y en casos graves, pueden incluso provocar la muerte (Barger, 1993; Charlier *et al.*, 2014). En este contexto, los antihelmínticos han sido una herramienta

fundamental para el control de las helmintiasis en animales, posicionándose como el segundo grupo de productos más vendidos en el mercado farmacéutico veterinario, con un valor estimado de aproximadamente 7 mil millones de dólares anuales (Boray, 1997; Vercruyssen y Claerebout, 2016; Selzer y Epe, 2021).

Sin embargo, el uso masivo de antihelmínticos puede acarrear diversas consecuencias negativas, como la contaminación de alimentos con residuos farmacológicos, la selección de poblaciones de helmintos resistentes y, en casos graves, intoxicaciones asociadas a brotes de mortandad (Varlamova *et al.*, 2021; Oliveira *et al.*, 2022). En relación con esto último, los factores que incrementan el riesgo de intoxicación incluyen el uso de dispositivos dosificadores defectuosos o mal calibrados, la interpretación incorrecta de las indicaciones del fabricante y la práctica habitual de calcular las dosis en función del peso promedio del grupo o mediante estimaciones visuales sin el uso de balanzas (Andrade y Santarém, 2002; Pohl *et al.*, 2020).

Si bien se han reportado casos de intoxicación por antihelmínticos en bovinos, la información al respecto es aún limitada y, en muchos casos, controvertida, tanto por la variabilidad en la sensibilidad individual de los animales como por la falta de registros sistemáticos que permitan establecer una relación clara entre el principio activo, la dosis administrada y la presentación clínica (Andrade y Santarém, 2002; Pohl *et al.*, 2020). Esta falta de datos dificulta la elaboración de guías específicas para el diagnóstico y manejo de este tipo de intoxicaciones, lo que subraya la necesidad de un uso más responsable y técnicamente fundamentado de estos fármacos en los sistemas productivos. Por lo tanto, se desprende la relevancia de conocer que antihelmínticos pueden generar efectos adversos en el ganado bovino con el fin de evitar problemas de salud e incluso de mortandad en los rodeos. Por lo tanto, el objetivo de este trabajo fue realizar una revisión bibliográfica sistemática para determinar los grupos químicos están más relacionados con cuadros de intoxicación en bovinos y determinar los factores de riesgo asociados.

## Materiales y Métodos

**Estrategia de búsqueda:** La búsqueda fue llevada a cabo en 4 bases de datos electrónicas (Sciencedirect, Scopus, Pub-Med, Redalyc) que fueron publicados durante 1960–2022. Los términos utilizados en la búsqueda fueron: (Anthelmintic OR antiparasitic OR vermifuge) AND (poisoning OR toxicity OR overdose OR intoxication) AND (bovine OR cattle OR Calf OR Cow OR Heifer). En cuanto a esto último, en el caso de Sciencedirect, como permite un límite de hasta 8 palabras, se utilizó la siguiente combinación: (Anthelmintic OR antiparasitic OR vermifuge) AND (poisoning OR toxicity OR overdose OR intoxication) AND (bovine OR cattle). A su vez, también se agregaron trabajos que no aparecieron en la búsqueda, pero estaban citados en los trabajos seleccionados para la revisión y los cuales fueron considerados como “Otras fuentes”.

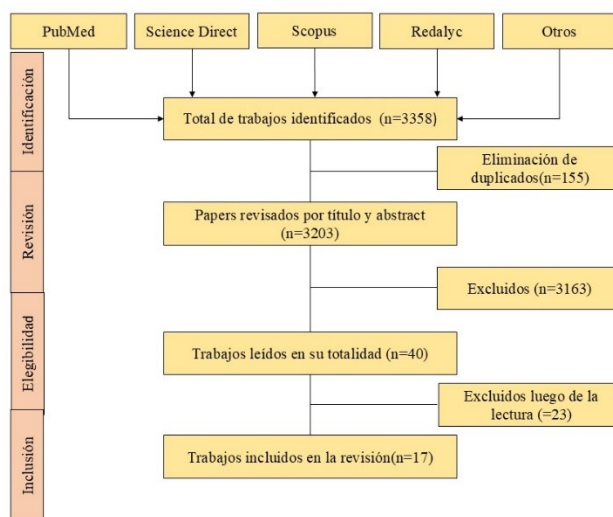
**Criterio de selección:** La revisión fue llevada a cabo siguiendo los lineamientos propuestos por el sistema PRISMA (Page *et al.*, 2021). Todos los resultados fueron importados al software Mendeley® bibliographic manager, en donde una vez importados se procedió a omitir los que se encontraban duplicados. Una vez eliminados, se prosiguió a seleccionar los trabajos en base al título y el resumen. Esta tarea fue realizada por dos investigadores con el fin de darle mayor objetividad al trabajo y solo fueron aceptados los trabajos que ambos investigadores consideraron pertinentes. El criterio de selección de los trabajos se basó en primer lugar en tomar en cuenta trabajos de investigación, reportes de casos y comunicaciones cortas que describan casos de mortandad en condiciones de campo o en condiciones experimentales en donde se describan datos como dosis ingerida por los animales, cantidad de expuestos, afectados y muertos (en el caso de que los hubiera), signología clínica y hallazgos de necropsia, edad y raza. No fueron tomados en cuenta revisiones de literatura, capítulos de libros, intoxicaciones relacionadas a acaricidas, coccidias y otras antiprotozoarios e intoxicaciones con antihelmínticos que se encuentran en desuso desde hace varias décadas como el hexcloroetano o el tetraclorodifluoroetano.

**Extracción de información:** Para la extracción de los datos, estos fueron agrupados en base a los reportes descriptos en los trabajos. Esto debido a que en algunos de estos se describían más de una dosis tóxica o más de un cuadro de intoxicación, por lo que para poder realizar de forma más objetiva la descripción de la información estos fueron informados por separado aun cuando estuvieran incluidos en el mismo trabajo. Finalmente, los datos de interés (principio activo, dosis empleada, tipo de estudio, animales expuestos/muertos, categoría, raza y signología clínica) fueron extraídos y recopilados en una hoja de cálculo de MS-Excel.

## Resultados

Un total de 3358 artículos fueron incluidos: 2482 (ScienceDirect), 686 (PubMed), 70 (Scopus), 116 (Redalyc), y 4 denominadas “otras fuentes de información” que se corresponden a citas observadas en los trabajos seleccionados para su lectura final. Del total, 115 fueron excluidos por duplicación. Posteriormente, tras revisar el título y el resumen, quedaron 40 artículos por leer de forma completa. Posterior a su lectura, finalmente se incluyeron 17 artículos para la revisión (Figura 1).

De los 17 artículos incluidos en la revisión se extrajeron un total de 34 reportes. De estos, 18 estaban relacionados al grupo de las Lactonas macrocíclicas (LM) (16 con abamectina, 1 con ivermectina, 1 con doramectina). Con respecto a los demás grupos químicos se incluyeron 8 reportes del grupo de las Salicilanilidas (7 con oxyclozanida, 1 con rafoxanida) los cuales fueron todos de tipo experimental, 5 reportes asociados a Imidazotiazoles (5 con levamisol) de los cuales 2 fueron cuadros de intoxicación a campo y 3 experimentales y por último 3 reportes asociados a benzimidazoles (2 con cambendazol, 1 con thiabendazol) de los cuales 2 fueron reportes de intoxicaciones a campo y 1 experimental. Los datos relacionados a variables epidemiológicas como prevalencia, mortalidad y características de los animales se resumen en la Tabla 1. En lo que respecta a la signología clínica asociada a cada caso y la dosis toxica, estas se resumen en la Tabla 2.



**Figura 1.** Algoritmo utilizado en la selección de los artículos para la revisión.

## Discusión

En la presente revisión se pudo observar una mayor cantidad de reportes asociados a intoxicaciones con LM, y dentro de este grupo se observó una mayor relación de casos de intoxicación relacionadas con la abamectina. A su vez, el grupo etario de mayor prevalencia fue el de terneros menores a los 3-4 meses de edad. Esta tendencia podría estar relacionada a la mayor toxicidad de las Abamectina en relación con las otras LM (Shoop y Soll, 2022) y a que la expresión de la Glicoproteína-P es menor en animales menores a los 4 meses de edad y va en aumento a medida que el animal crece (Lankas y Gordon, 1989; Wu *et al.*, 2009). La relevancia de esta glicoproteína está en que desempeña un papel crucial en la barrera hematoencefálica a nivel cerebral, actuando como una bomba de extrusión que expulsa ciertos fármacos (como las LM) y otras sustancias desde el cerebro hacia la sangre (Fardel *et al.*, 1996). Por esto, la baja expresión de Glicoproteína-P en los terneros se traduce en una mayor concentración de Abamectina en tejidos como el sistema nervioso central y por lo tanto, mayores posibilidades de padecer un cuadro de intoxicación en casos de sobredosisificación.

**Tabla 1.** Grupo químico, principio activo, tipo de estudio y resumen de datos epidemiológicos de los casos incluidos en la revisión. \* Eutanasia \*\*El número de animales afectados no fue documentado, por lo tanto el valor presentado en la tabla solo hace referencia a los animales expuestos.

Grupo Químico	Principio activo	Tipo	N° afectados	Muertos	Edad	Raza	Referencia
Lactonas Macroclínicas	Abamectina	Caso	10 de 159	9	>2 meses	Nelore	Borges <i>et al.</i> , 2021
Lactonas Macroclínicas	Abamectina	Experimental	8 de 50	8	18 a 26 meses	Murray Gray	Seaman <i>et al.</i> , 1987
		Caso	3 de 144	3	4 a 18 meses	Murray Gray	
Lactonas Macroclínicas	Abamectina	Caso	20 de 40	2	3-4 meses	Hereford	Button <i>et al.</i> , 1988
		Caso	29 de 29	2	>2 meses	Jersey	
		Caso	28 de 40	2	2 a 6 meses	Hereford	
Lactonas Macroclínicas	Abamectina	Caso	9 de 52	7	>1 semana	No documentada	Guizelini <i>et al.</i> , 2020
Lactonas Macroclínicas	Abamectina	Caso	14 de 36	2	8-12 meses	No documentada	Seixas <i>et al.</i> , 2006
		Caso	47 de 47	32	Terminos/Vacas	Nelore	
		Caso	12 de 12	5	2-3 meses	No documentada	
		Experimental	1	0	20 días	Holstein	
		Experimental	1	1	15 días	Holstein	
		Experimental	1	1	15 días	Holstein	
		Experimental	2	2	>2 meses	Holstein	
Lactonas Macroclínicas	Abamectina	Caso	14 de 27	11	>2 meses	Holstein	Guerra <i>et al.</i> , 2011
Lactonas Macroclínicas	Doramectina	Caso	3	3	15 meses	Mixed breed	Machado <i>et al.</i> , 2022
Lactonas Macroclínicas	Ivermectina	Experimental	2 de 4	0	8 meses	Jersey	Basudde, 1989
		Experimental	2 de 4	0	8 meses	Jersey	
Benzimidazoles	Cambendazol	Caso	3 de 8	3	>2 meses	Holstein	Main y Vass, 1980
Benzimidazoles	Cambendazol	Caso	2 de 17	2	7 meses	Hereford	Hogg, 1978
Benzimidazoles	Thiabendazol	Experimental	6 de 6	3	10-12 meses	Hereford	Hennessy y Prichard, 1979

Imidaziotiazoles	Levamisol	Caso	12 de 34	2	3-4 me- ses	Fresian	Müllery Dwyer, 2016
		Caso	4 de 4	2	3-4 me- ses	Hereford	
Imidaziotiazoles	Levamisol	Experimental	4 de 4	0	3-4 me- ses	Guernsey	Abdelsalam <i>et al.</i> , 1987
Imidaziotiazoles	Levamisol	Experimental	2 de 6	0	6-8 me- ses	No documentada	Berger <i>et al.</i> , 1984
		Experimental	4 de 6	0	6-8 meses	No documentada	
Salicilanilidas	Oxyclozanida	Experimental	4 de 8	0	6-18 me- ses	Simmental	Dong <i>et al.</i> , 2019.
		Experimental	4 de 8	4*	6-18 meses	Simmental	
Salicilanilidas	Oxyclozanida	Experimental	61**	0	2 meses- 36 meses	Hereford, Ab- erdeen angus Shorton, Fresian	Walley, 1966
		Experimental	30**	2	2 meses- 36 meses	Hereford, Ab- erdeen angus Shorton, Fresian	
		Experimental	7	5	2 meses- 36 meses	Hereford, Ab- erdeen angus Shorton, Fresian	
		Experimental	2	2	2-6 me- ses	Hereford	
		Experimental	1	1	6-18 me- ses	Aberdeen Angus	
Salicilanilidas	Rafoxanida	Experimental	8 de 12	7	3-15 me- ses	Fresian	Schroder, 1982

**Tabla 2.** Dosis reportada y características clínicas descritas en los reportes incluidos en la revisión.

Grupo químico	Principio activo	Dosis reportada	Signos clínicos	Referencia
Lactonas Macroclínicas	Abamectina	600 mcg /kg	Temblores musculares, dificultad respiratoria, depresión, parálisis, incoordinación, disimetría.	Borges <i>et al.</i> , 2021
Lactonas Macroclínicas	Abamectina	175 a 200 mcg/kg	Protrusión de la lengua, ceguera aparente, depresión y orejas caídas.	Seaman <i>et al.</i> , 1987
		120 a 200 mcg/kg	Incoordinación, protrusión de la lengua, temblores musculares, babeo y ceguera aparente.	
Lactonas Macroclínicas	Abamectina	300 mcg/kg	Ataxia, caídas y postración	Button <i>et al.</i> , 1988
		300 mcg/kg	Ataxia, caída, postración, diarrea, somnolencia y cólico	

		600 mcg/kg	Ataxia, opistótonos, postración, hiperestesia y diarrea	
Lactonas Macroclínicas	Abamectina	20 mg totales	Temblores musculares, imposibilidad de pararse, respiración ruidosa	Guizelini <i>et al.</i> , 2020
Lactonas Macroclínicas	Abamectina	320-600 mcg/kg	Signos neurológicos (no específica)	Seixas <i>et al.</i> , 2006
		200 mcg/kg	Incoordinación, protrusión de la lengua, posición anormal de la cabeza	
		200 mcg/kg	Protrusión de lengua, somnolencia y depresión.	
		1-1,2-1,5-2 mg/kg	Incoordinación, ataxia, depresión, disnea, dismetría, hiperestesia, protrusión de lengua y muerte	
Lactonas Macroclínicas	Abamectina	400 mcg/kg	Inapetencia, depresión, ataxia y muerte	Guerra <i>et al.</i> , 2011
Lactonas Macroclínicas	Doramectina	320 mcg/kg	Sialorrea, ataxia, incoordinación, depresión y postración.	Machado <i>et al.</i> , 2022
Lactonas Macroclínicas	Ivermectina	600 mcg/kg	Depresión, ataxia, salivación, disnea, diarrea miosis	Bassude, 1989
Benzimidazoles	Cambendazol	98,5 mg/kg	Muerte súbita, sin signos aparentes 24 horas post-administración	Main y Vass, 1980
Benzimidazoles	Cambendazol	25 mg /kg	Muerte súbita, sin signos aparentes 24 horas post-administración	Hogg, 1978
Benzimidazoles	Thiabendazol	700 mg/kg	Agitación, temblores musculares, rigidez muscular, depresión, muerte	Hennessy y Pritchard, 1979
Imidazotiazoles	Levamisol	19 mg/kg	Salivación, temblores musculares, depresión, hiperestesia, dificultad respiratoria, bruxismo, cólico	Müllery Dwyer, 2016
		8mg/kg	Salivación, temblores musculares y espuma en boca	
Imidazotiazoles	Levamisol	15 mg/kg	Tremores musculares, ataxia, salivación, miosis, taquipnea, hiperestesia	Abdelsalam <i>et al.</i> , 1987
Imidazotiazoles	Levamisol	24-40 mg/kg	Salivación	Berger <i>et al.</i> , 1984
Salicilanilidas	Oxyclozanida	30 mg/kg	Diarrea, pérdida de peso, cólico	Dong <i>et al.</i> , 2019.
		50 mg/kg	Lagrimo, fotofobia, diarrea, pérdida de peso, depresión, anorexia	
Salicilanilidas	Oxyclozanida	30-60 mg/kg	Diarrea, pérdida de peso y depresión	Walley, 1966
		100-150-200 mg/kg	Diarrea, pérdida de peso, depresión y muerte	
Salicilanilidas	Rafoxanida	45-60 mg/kg	Temblores musculares, opistótonos, dificultad respiratoria, midriasis, nistagmos, ceguera, prolapso de la membrana nictitante.	Schroder, 1982

Respecto a la mayor cantidad de casos asociados a abamectina que a ivermectina, en principio se debería mencionar que la abamectina es un producto de fermentación natural de *Streptomyces avermitilis*, mientras que la ivermectina es un derivado sintético de la abamectina. La única diferencia química entre ellas radica en el enlace entre los carbonos 22 y 23, en donde la abamectina tiene un doble enlace, mientras que la ivermectina tiene un enlace simple y átomos de hidrógeno adicionales en esas posiciones. Respecto a esto, aunque esa reducción del doble enlace 22,23 apenas modificó la potencia antiparasitaria, aportó una mejora general en el espectro de acción y en la seguridad, lo que llevó a seleccionar la 22,23-dihidroavermectina B1 (ivermectina) para su desarrollo comercial (Lankas y Gordon, 1989).

En cuanto a estudios comparativos de seguridad, la toxicidad comparada entre ambas LM, estudios en ratones demostraron que la Dosis Letal (LD<sub>50</sub>) de la abamectina tiene valores de LD<sub>50</sub> más bajos que la ivermectina, lo que indica una mayor toxicidad. Respecto a esto los valores de LD<sub>50</sub> observados después de la administración oral en ratones fue de 14-24 mg/kg para la abamectina y de 25-40 mg/kg para la ivermectina. En otro trabajo realizado en perros, se observó que el nivel de efecto mínimo para la toxicidad es de 0.50 mg/kg/día para la abamectina y de 1.0 mg/kg/día para la ivermectina. Esto indica que la abamectina puede causar signos de toxicidad a dosis más bajas (Lankas y Gordon, 1989).

En cuanto al cuadro clínico, se pudo observar que la mayoría de los trabajos consultados describen un cuadro de base neurológico con signos como temblores musculares, depresión, parálisis, incoordinación, ataxia, disimetría, protrusión de la lengua, babeo y ceguera aparente. Este perfil clínico se explica por el mecanismo de acción de las LM, basado en su interacción con canales de cloro asociados a receptores de glutamato, lo que genera una hiperpolarización de las células nerviosas (Lifschitz *et al.*, 2002). En consecuencia, la acumulación de concentraciones elevadas del fármaco en el sistema nervioso conduce a una disfunción generalizada de este tejido. Con respecto al aspecto patológico, en los estudios anatomopatológicos e histopatológicos incluidos en esta revisión no se registraron lesiones de relevancia diagnóstica. Por lo tanto, el diagnóstico de esta condición debe sustentarse principalmente en el antecedente de uso de LM, la sintomatología observada y la categoría animal afectada.

En cuanto a la dosis tóxica reportada, se pudo observar que en determinadas situaciones esta excedía ampliamente la dosis recomendada por el fabricante y en algunos casos se describían cuadros de intoxicación con la aplicación de dosis terapéutica (Seixas *et al.*, 2006). En cuanto a esto último, a parte de la edad también se considera que un mal estado corporal de los animales, podría ser un factor que favorezca la aparición de este tipo de cuadros incluso con la aplicación de dosis terapéuticas (Machado y Riet-Correa, 2023). Por otro lado, también podría existir una predisposición genética de algunas especies bovinas que presentan una deficiencia de Glicoproteína-P como la Murray Grey, la cual podría padecer cuadros de intoxicación en asociación a dosis terapéuticas (Seaman *et al.*, 1987; Rew y Vercruyse, 2002; Seixas *et al.*, 2006; Machado y Riet-Correa 2023).

Para el caso de los benzimidazoles se pudieron recopilar algunos casos de intoxicación aguda relacionada al thiabendazol y el cambendazol. En cuanto a esto, Hogg. (1978) indica que este tipo de presentación estaría asociada a un proceso anafiláctico, lo cual concuerda con los hallazgos clínico-patológicos observados en los trabajos incluidos en esta revisión. En estos se describe un cuadro de disnea agudo con muerte súbita, acompañado de hallazgos compatibles con edema agudo de pulmón a la necropsia (Hogg, 1978; Hennessy y Prichard, 1979; Main y Vass, 1980). En esta revisión, no se encontraron descripciones de este tipo en asociación a benzimidazoles utilizados de forma rutinaria como el albendazol, febendazol u oxfendazol, documentándose como única contraindicación la administración de estos compuestos en fases tempranas de la gestación por su efecto teratogénico (Navarro *et al.*, 1998; Lanusse *et al.*, 2013; Vercruyse *et al.*, 2016).

Respecto del efecto de los benzimidazoles sobre el desarrollo del feto, las ovejas son consideradas una de las especies más susceptibles de padecer este tipo de cuadros (Delatour *et al.*, 1975; Navarro *et al.*, 1998; Lanusse *et al.*, 2013). Para el caso del bovino, algunos trabajos realizados para comprobar la seguridad de este grupo al momento de la gestación en bovinos demostraron que aun a altas dosis no se veían efectos teratogénicos en el feto, ni alteraciones del tracto reproductivo (Piercy *et al.*, 1979; Muser y Paul, 1984; Theodorides *et al.*, 1993). Sin embargo, más allá de lo que se pudo haber incluido en esta revisión, siempre es recomendable seguir las indicaciones del laboratorio sobre las restricciones de uso en gestaciones tempranas.

Dentro del grupo de los Imidazotiazoles, en este trabajo pudimos incluir algunos informes de casos e intoxicaciones experimentales asociadas a levamisol. Este compuesto, ejerce su efecto antiparasitario mediante un agonismo nicotínico sobre la placa neuromuscular del parásito, lo cual genera en consecuencia una

parálisis espástica que determina su desprendimiento y eliminación del cuerpo de su hospedador (Martin, 1997). Una característica de este principio con respecto a otros antihelmínticos es su estrecho margen de seguridad, lo cual lo hace propenso a estar asociado cuadros de intoxicación (Lanusse *et al.*, 2013). El cuadro clínico de intoxicación descrito en la bibliografía está compuesto por signos que se asocian a efecto muscarínicos y nicotínicos como salivación, temblores musculares, ataxia, disnea, lo cual coincide con los signos observados por los autores de los trabajos incluidos en esta revisión.

Con respecto a los hallazgos patológicos, como la mayoría de los antihelmínticos, al tratarse de un trastorno funcional, en este caso relacionado a un agonismo nicotínico por inhibición de la acetilcolinesterasa, la anatomía e histopatología no muestran lesiones de relevancia diagnóstica. Por otro lado, y referido a los factores que podrían predisponer a sufrir un cuadro de intoxicación con levamisol, en uno de los trabajos incluidos en esta revisión, los autores observaron que, en caso de existir una disminución de la función renal, el efecto de levamisol puede volverse más pronunciado debido a una mayor vida media en el organismo al no ser expulsado por medio de la orina (Abdelsalam y Ford, 1987). Esto concuerda con lo descrito en uno de los trabajos incluidos en esta revisión en donde mencionan un cuadro de intoxicación en un grupo de terneros que fueron desparasitados inmediatamente luego de arribar al establecimiento, presentando un cuadro clínico muy severo acompañado de muerte. Respecto de esto, los autores sostienen que el estrés y la deshidratación sufridas por los animales durante el traslado pudo haber sido uno de los factores que desencadenaron el problema luego de la administración del antihelmíntico (Müller y Dwyer, 2016). Por lo tanto, para el caso del levamisol puede ser importante no solo tener en cuenta la dosificación, sino que también considerar el estado de los animales asegurando que la aplicación sea realizada sobre animales bien hidratados.

Otro grupo que se incluyó en la presente revisión fue el de las salicilanilidas. En primer lugar, es importante destacar que a diferencia de lo observado en los otros grupos químicos, no se encontró ningún trabajo que describa problemas de toxicidad en condiciones de campo, solo existiendo información relacionada a estudios experimentales. En cuanto a esto, una revisión similar realizada en cabras y oveja se determinó que este fue el grupo químico que mostro la mayor cantidad de casos de intoxicación documentados (14/28 casos), a diferencia de lo observado en el presente trabajo en el que las LM tomaron mayor relevancia. Esta diferencia, puede estar debida a que el closantel (salicilanilida) es un antihelmíntico de espectro reducido (Ramos *et al.*, 2016). En cuanto a este concepto es importante remarcar que, en el caso de los bovinos, debido a su diversidad de géneros parasitarios constante a lo largo del año recomendar drogas de espectro reducido puede ser poco útil. Este contexto se diferencia al de los pequeños rumiantes, en la diversidad de géneros es menor en combinación con una marcada estacionalidad y en este contexto el closantel se presenta como una opción efectiva para controlar las infestaciones por *Haemonchus contortus* en verano-otoño (Steffan *et al.*, 2011). Por lo tanto, en el caso de bovinos es necesario acudir a antihelmínticos de amplio espectro y esto explicaría porque hay más reportes de intoxicación por este grupo en pequeños rumiantes en comparación con lo observado en bovinos.

En base a lo descrito en este trabajo, se puede concluir que la aplicación de antihelmínticos del grupo de las LM puede ser de riesgo en animales de menos de los 3-4 meses de edad. Sin embargo, aunque no se encuentre documentado en la magnitud que están las LM otros antiparasitarios como el levamisol o los del grupo de las salicinidas deben ser aplicados de forma segura respetando las dosis recomendadas y las condiciones de los animales.

## Agradecimientos

Este trabajo fue financiado en el marco de los proyectos 2023-PD-Lo6-I 115 Resistencia Antimicrobiana y desarrollo de alternativas que minimicen el uso de antibióticos y antiparasitarios para una producción animal más sustentable y con énfasis en Una Salud” y ”2023-PE-Lo1-1057 Desarrollo de herramientas y estrategias para una ganadería sostenible en la región NOA”,

## Referencias

Abdelsalam EB, Ford EJ. 1987. The effect of induced liver, kidney and lung lesions on the toxicity of levamisole and diazinon in calves. J. Comp. Pathol. 97: 61-67.

- Andrade SF, Santarém VA. 2002. Endoparasitida e ectoparasitida. In: Manual de Terapêutica Veterinária. Ed. Roca, São Paulo Roca. Pp. 469-470.
- Basudde CDK. 1989. Clinical signs and biochemical changes in calves caused by injection of ivermectin. *Vet. Q.* 11: 29-32. DOI:10.1080/01652176.1989.9694193
- Barger IA. 1993. Helminth parasites and animal production. Symposium of Parasitology, University of Sydney, Australia. Pp. 133-155.
- Berger H, Garces TR, Wang GT, Gale GO, Steller WA, Simkins KL. 1984. Anthelmintic efficacy, safety, and residue evaluation of levamisole gel formulation in cattle. *Am. J. Vet. Res.* 45: 162-164.
- Boray JC. 1997. Chemotherapy of infections with fasciolidae. Immunology, pathobiology and control of Fasciolosis. MSD AGVET, New Jersey: Rahway. Pp. 83-97.
- Borges DGL, de Almeida Borges F, Vieira MC, Pupin RC, de Araújo MA, de Castro Guizelini C, de Lemos RAA. 2021. Poisoning of calves reared with cows treated with abamectin. *Toxicon* 203: 115-116. DOI:10.1016/j.toxicon.2021.10.005
- Button C, Barton R, Honey P, Rickford P. 1988. Avermectin toxicity in calves and an evaluation of picrotoxin as an antidote. *Aust. Vet. J.* 65: 157-158. DOI:10.1111/j.1751-0813.1988.tb14448.x
- Charlier J, van der Voort M, Kenyon F, Skuce P, Vercruysse, J. 2014. Chasing helminths and their economic impact on farmed ruminants. *Trends Parasitol.* 30: 361-367. DOI:10.1016/j.pt.2014.04.009
- Chiu SHL, Green ML, Baylis FP, Eline D, Rosegay A, Meriwether H, Jacob TA. 1990. Absorption, tissue distribution, and excretion of tritium-labeled ivermectin in cattle, sheep, and rat. *J. Agric. Food Chem.* 38: 2072-2078. DOI:10.1021/jf00101a015
- Delatour P, Lorgue G, Courtot D, Lapras M. 1975. Embryotoxicité expérimentale du Cambendazole chez le mouton. *Bulletin Société des Sciences Vétérinaires de Lyon* 77: 197-203.
- Dong Z, Sun J, Bai Y, Wang W, Zhu Y, Li B, Zhang, J. 2019. Target animal safety testing of an oral salicylanilide suspension, oxyclozanide, for the treatment of fascioliasis in bovine in China. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 103: 21-33. DOI:10.1016/j.yrtph.2019.01.012
- Fardel O, Lecureur V, Guillouzo A. 1996. The P-glycoprotein multidrug transporter. *Essays Biochem.* 27: 1283-1291. DOI:10.1042/bse0500161
- Guizelini CC, Pupin RC, Möck T, Morais DR, Arredondo JA, Robalinho LL, de Lemos RA. 2020. Approaches for a field diagnosis of abamectin poisoning in calves. *Pesq. Vet. Bras.* 40: 155-157. DOI:10.1590/1678-5150-PVB-6498
- Guerra RFP, Carvalho GD, Araújo LNR, Serrano MTL. 2011. Uso inadequado de abamectina em bezerros Girolandos: relato de Caso. *Pubvet Londrina* 5: 1-10.
- Hogg RA. 1978. Death after cambendazole dosing. *Vet. Rec.* 103: 477.
- Hennessy DR, Prichard RK. 1979. Deaths in cattle after administration of large doses of thiabendazole. *Aust. Vet. J.* 55: 298-298.
- Lankas GR, Gordon LR. 1989. Toxicology. En: Campbell W.C. Ivermectin and Abamectin. Ed. Springer, New York. Pp. 89-112.
- Lanusse C, Alvarez L, Lifschitz A, Suarez G. 2013. Bases farmacológicas de la terapéutica antihelmíntica. En: *Enfermedades Parasitarias de Importancia Clínica y Productiva en Rumiantes. Fundamentos epidemiológicos para su prevención y control.* Fiel, C. y Nari A. Editorial Hemisferio Sur, SRL (Uruguay). Pp. 229-230.
- Lifschitz A, G Virkel, F Imperiale, A Pis, C Lanusse. 2002. Fármacos endectocidas: avermectinas y milbemicinas. En: Botana LM, Landoni F, Matín-Jiménez T (eds). *Farmacología y Terapéutica Veterinaria.* McGraw-Hill-Interamericana, Madrid, España. Pp. 545-558.

- Machado M, Riet-Correa F, Pedrosa PM, Macêdo J. 2022. Doramectin intoxication in malnourished 15-month-old cattle. *Pesq. Vet. Bras.* 42: e07102. DOI:10.1590/1678-5150-PVB-7102
- Main DC, Vass DE. 1980. Cambendazole toxicity in calves. *Aust. Vet. J.* 56: 237-238.
- Martin RJ. 1997. Modes of action of anthelmintic drugs. *Vet. J.* 154: 11-34. DOI:10.1016/S1090-0233(05)80005-X
- Müller KR, Dwyer C. 2016. Suspected levamisole intoxication in calves. *N. Z. Vet. J.* 64: 257-260. DOI:10.1080/00480169.2016.1153438
- Muser RK, Paul J W. 1984. Safety of fenbendazole use in cattle. *Mod. Vet. Pract.* 65: 371-374.
- Navarro M, Cristofol C, Carretero A, Arboix M, Ruberte, J. 1998. Anthelmintic induced congenital malformations in sheep embryos using netobimim. *Vet. Rec.* 142: 86-90. DOI:10.1136/vr.142.4.86.
- Oliveira CC, Costa DFL, Limeira CH, Nogueira DB, Nascimento BHR, Vaz AFM. 2022. Anthelmintic intoxication in goats and sheep: A systematic review. *Res. Vet. Sci.* 152: 657-662. DOI:10.1016/j.rvsc.2022.09.038
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Alonso-Fernández S. 2021. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev. Esp. Cardiol.* 74: 790-799. DOI:10.1016/j.recresp.2021.06.016
- Piercy DWT, Reynolds J, Brown PRM. 1979. Reproductive safety studies of oxfendazole in sheep and cattle. *Br. Vet. J.* 135: 405-410. DOI:10.1016/S0007-1935(17)32784-7
- Pohl CB, Lorenzetti MP, de Cecco BS, Henker LC, Panziera W, Driemeier D. 2020. Accidental closantel poisoning in sheep in the State of Rio Grande do Sul - Brazil. *Acta Sci. Vet.* 48: 500. DOI:10.22456/1679-9216.101078.
- Ramos F, Portella LP, de Souza Rodrigues F, Reginato CZ, Pötter L, Cezar AS, Vogel FSF. 2016. Anthelmintic resistance in gastrointestinal nematodes of beef cattle in the state of Rio Grande do Sul, Brazil. *Int. J. Parasitol. Drugs Drug Resist.* 6: 93-101. DOI:10.1016/j.ijpddr.2016.02.002
- Rew RS, Vercruysse J. 2002. *Macrocyclic lactones in antiparasitary therapy.* CABI publishing, Cambridge. 286 pp. DOI:10.1079/9780851996172.0000
- Schroder J. 1982. The safety of injectable radoxanide in cattle. *J. S. Afr. Vet. Assoc.* 53: 29-31.
- Seaman JT, Eagleson JS, Carrigan MJ, Webb RF. 1987. Avermectin B1 toxicity in a herd of Murray Grey cattle. *Aust. Vet. J.* 64: 284-285. DOI:10.1111/j.1751-0813.1987.tb15963.x
- Shoop W, Soll M. 2002. Chemistry, pharmacology and safety of the macrocyclic lactones. In: Vercruysse, J., Rew, R.S. (Eds.), *Macrocyclic Lactones in Antiparasitic Therapy.* CABI Publishing, Wallingford. Pp. 1-96. DOI:10.1079/9780851996172.0001.
- Seixas JN, Peixoto PV, Armien AG, Jabour FF, Brito MF. 2006. Clinical and pathogenetic aspects of abamectin poisoning in calves. *Pesq. Vet. Brasil.* 26: 161-166. DOI:10.1590/S0100-736X2006000300006
- Selzer PM, Epe C. 2021. Antiparasitics in animal health: quo vadis? *Trends Parasitol.* 37: 77-89. DOI:10.1016/j.pt.2020.09.004
- Theodorides VJ, Carakostas MC, Colaienne JJ, Freeman JF, Page SW. 1993. Safety of albendazole in developing bovine fetuses. *Am. J. Vet. Res.* 54: 2171-2174.
- Varlamova AI, Kotchetkov PP, Arkhipov IA, Khalikov SS, Arisov MV, Abramov VE. 2021. Pharmacokinetic profile, tissue residue depletion and anthelmintic efficacy of supramolecular fenbendazole. *Int. J. Pharm.* 607: 120957 DOI:10.1016/j.ijpharm.2021.120957.
- Vercruysse J, Claerebout E. 2016. Anthelmintics. In: Aiello, S.E., Moses, M.A. (Eds.), *The Merck Veterinary Manual,* 11th edition. Wiley. Pp. 2637-2652.
- Walley JK. 1966. Oxyclozanide (3, 3', 5, 5', 6-pentachloro-2,2'-dihydroxybenzanil-ide-'ZamT) in the treatment of the liver fluke *Fasciola hepatica* in sheep and cattle. *Vet. Rec.* 78: 267-276.

Wu B, Ueno M, Onodera M, Kusaka T, Huang C, Hosomi N, Kanenishi K, Sakamoto H, 2009. Age-related changes in P-glycoprotein expression in senescence-accelerated mouse. *Curr. Aging. Sci.* 2: 187. DOI:10.2174/1874609810902030187.