Sanitas
Revista arbitrada de ciencias de la salud
Vol. 4(especial6), 322-328, 2026
DOI: https://doi.org/10.62574/sanitas.v4iespecial6.046

Emulsiones lipídicas intravenosas en la neurotoxicidad por isoxazolinas en perros: revisión sistemática

Intravenous lipid emulsions for isoxazoline neurotoxicity in dogs: a systematic review

Melanie Dayana Chango-Viteri
melaniecv18@uniandes.edu.ec
Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ecuador
https://orcid.org/0009-0001-3155-1142

Franck Emersson Silva-Chuqui
franckscc54@uniandes.edu.ec
Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ecuador
https://orcid.org/0009-0000-3688-3544

Byron Omar Salazar-Changoluisa
ta.byronosc05@uniandes.edu.ec
Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ecuador
https://orcid.org/0009-0000-1803-5912

Pamela Alejandra Paredes-Carvajal
ua.docentepapc@uniandes.edu.ec
Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ecuador
https://orcid.org/0000-0002-3445-9851

RESUMEN

Objetivo: analizar la evidencia sobre los efectos neurológicos adversos de las isoxazolinas, incluido el afoxolaner, en perros y sobre el uso de emulsiones lipídicas intravenosas en su tratamiento. **Método:** revisión sistemática según la declaración PRISMA 2020 de estudios publicados entre 2014 y 2024 en PubMed, SciELO, DOAJ y Google Académico. **Resultados:** se incluyeron seis estudios. El afoxolaner fue bien tolerado a dosis elevadas en cachorros; los efectos neurológicos más descritos fueron temblores, ataxia y convulsiones, generalmente transitorios. Las emulsiones lipídicas mejoraron al 74 % de 413 animales intoxicados con diversos tóxicos lipofílicos, con efectos adversos en el 5,8 %, pero su eficacia específica frente a las isoxazolinas no ha sido evaluada. **Conclusión:** las emulsiones lipídicas son una opción segura y razonable en casos graves, aunque su uso frente a isoxazolinas requiere estudios controlados.
Descriptores: emulsiones grasas intravenosas; perros; síndromes de neurotoxicidad. (Fuente, DeCS).

ABSTRACT

Objective: To analyse the evidence on neurological adverse effects of isoxazolines, including afoxolaner, in dogs and on the use of intravenous lipid emulsions for their treatment. **Method:** Systematic review following the PRISMA 2020 statement of studies published between 2014 and 2024 in PubMed, SciELO, DOAJ and Google Scholar. **Results:** Six studies were included. Afoxolaner was well tolerated at high doses in puppies; the most frequently described neurological effects were tremors, ataxia and seizures, usually transient. Lipid emulsions improved 74% of 413 animals poisoned with various lipophilic toxicants, with adverse effects in 5.8%, but their specific efficacy against isoxazolines has not been evaluated. **Conclusion:** Lipid emulsions are a safe and reasonable option in severe cases, although their use against isoxazolines requires controlled studies.
Descriptors: fat emulsions, intravenous; dogs; neurotoxicity syndromes. (Source, DeCS).

Recibido: 04/08/2026. Revisado: 12/08/2026. Aprobado: 15/09/2026. Publicado: 01/10/2026.
Original breve

INTRODUCCIÓN

Las isoxazolinas son una familia de ectoparasiticidas sistémicos que incluye al afoxolaner, el fluralaner, el sarolaner y el lotilaner, ampliamente utilizados en perros para el control de pulgas y garrapatas. Shoop et al. describieron el descubrimiento del afoxolaner y demostraron que actúa sobre los canales de cloro regulados por el ácido gamma-aminobutírico (GABA) de los artrópodos, lo que produce hiperexcitación y muerte de los parásitos (1). De forma similar, Gassel et al. comprobaron que el fluralaner inhibe de manera selectiva los canales de cloro regulados por GABA y por glutamato de insectos y ácaros, con una potencia muy inferior sobre los receptores de mamíferos (2).

El perfil farmacocinético de estas moléculas explica su eficacia prolongada. Letendre et al. evaluaron la farmacocinética del afoxolaner administrado por vía intravenosa y oral en perros, y observaron una absorción oral rápida y una eliminación lenta, que permite mantener concentraciones eficaces durante el intervalo mensual de administración (3). Esta persistencia, junto con su elevada liposolubilidad, implica que, si aparece un efecto adverso, el fármaco puede permanecer en el organismo durante un tiempo prolongado.

Aunque la selectividad por los receptores de los artrópodos confiere a las isoxazolinas un amplio margen de seguridad, se han comunicado reacciones neurológicas adversas en perros y gatos, como temblores musculares, ataxia y convulsiones, incluso en animales sin antecedentes neurológicos. Ante estos cuadros no existe un antídoto específico, por lo que el tratamiento se basa en medidas de soporte y en el control de los signos.

En este contexto, las emulsiones lipídicas intravenosas, empleadas originalmente en la nutrición parenteral, han despertado interés como tratamiento de las intoxicaciones por sustancias lipofílicas. Weinberg et al. demostraron en ratas que la infusión previa o posterior de lípidos desplazaba la curva dosis-respuesta de la asistolia inducida por bupivacaína (4). Fettiplace y Weinberg revisaron los mecanismos propuestos, entre ellos el secuestro del tóxico en la fase lipídica del plasma y su redistribución hacia órganos de depuración, además de efectos cardiotónicos directos (5). En pequeños animales, Gwaltney-Brant y Meadows destacaron su amplio margen de seguridad, su bajo costo y su facilidad de administración, aunque advirtieron que su uso se basaba en reportes de caso y que se requerían estudios sobre la dosis óptima y los efectos adversos (6). Por ello, el objetivo de esta revisión fue analizar la evidencia sobre los efectos neurológicos adversos de las isoxazolinas, incluido el afoxolaner, en perros y sobre el uso de las emulsiones lipídicas intravenosas en su tratamiento.

MÉTODO

Se realizó una revisión sistemática siguiendo las recomendaciones de la declaración PRISMA 2020 (7). La búsqueda se efectuó en PubMed, SciELO, el Directory of Open

Access Journals (DOAJ) y Google Académico, con combinaciones de los términos afoxolaner, isoxazolinas, fluralaner, sarolaner, toxicidad neurológica, efectos adversos, emulsiones lipídicas intravenosas, rescate lipídico, perros y gatos, en español e inglés.

Se incluyeron estudios de seguridad, reportes y series de casos, encuestas, estudios retrospectivos de centros toxicológicos u hospitalarios y estudios experimentales publicados entre 2014 y 2024 en revistas con revisión por pares, que describieran efectos neurológicos adversos de las isoxazolinas en perros o gatos, o que evaluaran la eficacia, la dosificación o la seguridad de las emulsiones lipídicas intravenosas en intoxicaciones de pequeños animales. Se excluyeron tesis, fichas técnicas comerciales, alertas y documentos de agencias reguladoras, páginas web, revistas de divulgación, capítulos de libros y artículos publicados en revistas sin revisión por pares o con prácticas editoriales cuestionables. De cada estudio se extrajeron el diseño, la muestra, la intervención o exposición y los hallazgos principales, que se sintetizaron de forma narrativa en dos ejes: toxicidad neurológica de las isoxazolinas y uso de emulsiones lipídicas.

RESULTADOS

Se incluyeron seis estudios publicados entre 2014 y 2024: un estudio de seguridad en cachorros, un reporte de caso, una encuesta a propietarios, un estudio de centros toxicológicos, un estudio retrospectivo hospitalario y un estudio experimental in vitro. No se identificaron ensayos clínicos que evaluaran las emulsiones lipídicas en intoxicaciones por isoxazolinas. La Tabla 1 resume sus características:

Tabla 1. *Características de los estudios incluidos en la revisión.*

Estudio	Diseño y muestra	Exposición o intervención	Hallazgos principales
Drag et al., 2014 (8)	Estudio de seguridad en cachorros de ocho semanas	Afoxolaner oral a dosis de hasta cinco veces la máxima recomendada	Sin efectos adversos relacionados con el tratamiento
Gaens et al., 2019 (9)	Reporte de caso; perra Kooikerhondje de siete meses	Fluralaner oral a dosis recomendada	Ataxia, mioclonías, temblores y disfagia a las 24 h; genotipo MDR1 normal; recuperación completa con soporte en 10 h
Palmieri et al., 2020 (10)	Encuesta en línea; 2751 respondientes y 1325 perros tratados con isoxazolinas	Isoxazolinas comerciales	Convulsiones en el 11,9-14,8 % y temblores o ataxia en el 14,7-17,2 % de los perros, según el producto
Bates et al., 2024 (11)	Casos de centros toxicológicos; 79 perros y gatos	Isoxazolinas, sobre todo fluralaner y sarolaner	Temblores y convulsiones como signos más frecuentes; todos los casos con desenlace conocido se recuperaron

Estudio	Diseño y muestra	Exposición o intervención	Hallazgos principales
Markert et al., 2023 (12)	Retrospectivo; 313 perros y 100 gatos intoxicados	Emulsión lipídica intravenosa (bolo mediano de 2 ml/kg)	Mejoría clínica en el 74 %, efectos adversos en el 5,8 % y supervivencia del 96 %; un caso por fluralaner
Jones et al., 2024 (13)	Experimental in vitro con sangre canina	Emulsión lipídica frente a baclofeno, ibuprofeno y bromethalin	Reducción significativa de la concentración de bromethalin, pero no de baclofeno ni de ibuprofeno

Fuente: elaboración propia (2026). MDR1: gen de resistencia a múltiples fármacos 1.

Toxicidad neurológica de las isoxazolinas

Drag et al. administraron afoxolaner por vía oral a cachorros de ocho semanas a dosis de hasta cinco veces la máxima recomendada, de forma repetida, sin observar efectos adversos atribuibles al tratamiento (8). Sin embargo, en la práctica clínica se han descrito reacciones a dosis terapéuticas. Gaens et al. reportaron el caso de una perra Kooikerhondje que, 24 horas después de recibir fluralaner, presentó ataxia generalizada, mioclonías, temblores de cabeza y cuerpo y disfagia, coincidiendo con la concentración plasmática máxima esperada; el genotipo MDR1 fue normal y la recuperación fue completa en 10 horas con tratamiento de soporte. Los autores señalaron que las emulsiones lipídicas podrían ser útiles en casos similares, aunque no existía experiencia clínica con fluralaner (9).

En cuanto a la frecuencia, Palmieri et al., mediante una encuesta en línea a propietarios, registraron convulsiones en el 11,9-14,8 % y temblores o ataxia en el 14,7-17,2 % de los perros tratados con isoxazolinas, según el producto (10); no obstante, la participación voluntaria y la ausencia de confirmación veterinaria limitan la validez de estas cifras. Bates et al., a partir de consultas a centros toxicológicos, analizaron 79 casos en perros y gatos, la mayoría por fluralaner o sarolaner, y encontraron que los temblores musculares y las convulsiones fueron los signos más frecuentes; todos los animales con desenlace conocido se recuperaron, y los autores advirtieron que la latencia entre la administración y la aparición de los signos puede impedir reconocer la causa (11).

Uso de emulsiones lipídicas intravenosas

Markert et al. analizaron 413 animales tratados con emulsión lipídica por intoxicaciones diversas, entre ellas por permetrina, ivermectina, moxidectina y un caso por fluralaner. El bolo mediano fue de 2 ml/kg, seguido en los perros de una infusión de 0,1 ml/kg/min durante una mediana de 45 minutos. Se observó mejoría clínica en el 74 % de los pacientes, efectos adversos en el 5,8 %, en su mayoría transitorios, como disminución de la conciencia, vómito, hipertermia o bradicardia, y una supervivencia del 96 % (12). Por su parte, Jones et al. demostraron in vitro, en sangre canina, que la emulsión lipídica redujo de forma significativa la concentración de bromethalin, pero no la de baclofeno ni la de ibuprofeno, lo que sugiere que el efecto de secuestro depende de las propiedades de cada tóxico (13).

DISCUSIÓN

Los estudios revisados confirman que las isoxazolinas tienen un amplio margen de seguridad en condiciones controladas (8), pero que pueden producir reacciones neurológicas agudas en algunos perros tratados a dosis terapéuticas (9-11). Los signos descritos, como los temblores, la ataxia, las mioclonías y las convulsiones, son coherentes con una interacción residual con los canales de cloro regulados por GABA del hospedador, cuya afinidad es mucho menor que la de los receptores de los artrópodos (1,2). La normalidad del genotipo MDR1 en el caso descrito por Gaens et al. (9) indica que otros factores individuales pueden influir en la susceptibilidad.

La mayoría de los casos con desenlace conocido evolucionó favorablemente (9,11), lo que indica que el tratamiento de soporte, con control de los temblores y de las convulsiones, es la base del manejo. Sin embargo, la persistencia del fármaco en el organismo (3) puede prolongar los signos, y en este escenario las emulsiones lipídicas representan una opción terapéutica razonable. Su uso se apoya en la liposolubilidad de las isoxazolinas, en los mecanismos de secuestro y redistribución descritos (4,5) y en la experiencia con otros tóxicos lipofílicos en pequeños animales (6,12). Robben y Dijkman respaldaron su empleo como antídoto en intoxicaciones por sustancias liposolubles, pero señalaron que persisten incertidumbres sobre la composición óptima de la emulsión, la dosis, el mecanismo de acción y la eficacia (14).

La evidencia específica, no obstante, es muy limitada. Ningún estudio incluido evaluó de forma controlada las emulsiones lipídicas en intoxicaciones por isoxazolinas, y la serie más amplia solo incluyó un caso por fluralaner (12). Además, los resultados in vitro de Jones et al. muestran que la liposolubilidad no garantiza el secuestro del tóxico (13), por lo que la mejoría observada en algunos casos podría deberse a otros mecanismos o a la evolución natural del cuadro. En medicina humana, Gosselin et al. recomendaron las emulsiones lipídicas en la toxicidad grave por bupivacaína, pero calificaron como muy baja la calidad de la evidencia para la mayoría de los demás tóxicos (15).

En cuanto a la seguridad, los efectos adversos fueron poco frecuentes y, en general, transitorios (12), lo que favorece su uso en pacientes con signos graves o persistentes, siempre con un protocolo definido y vigilancia de la lipemia, de la conciencia y de la temperatura. Asimismo, los propietarios deben ser informados sobre los posibles efectos neurológicos tras la administración de isoxazolinas, ya que la demora en relacionar los signos con el fármaco puede retrasar la consulta (11).

Entre las limitaciones de esta revisión, el número de estudios incluidos fue reducido, predominaron los diseños descriptivos, la encuesta a propietarios presenta un sesgo de selección y no se encontraron ensayos clínicos sobre el tratamiento de la toxicidad por isoxazolinas, lo que impidió una síntesis cuantitativa.

CONCLUSIÓN

Las isoxazolinas, incluido el afoxolaner, son ectoparasiticidas con un amplio margen de seguridad, pero pueden causar en algunos perros temblores, ataxia, mioclonías y convulsiones, generalmente transitorios. Las emulsiones lipídicas intravenosas constituyen una opción segura y razonable como complemento del tratamiento de soporte en los casos graves o persistentes, debido a la liposolubilidad de estos fármacos y a la experiencia favorable con otros tóxicos lipofílicos. Sin embargo, su eficacia específica frente a las isoxazolinas no ha sido demostrada, por lo que se requieren estudios controlados y protocolos estandarizados de dosificación y monitoreo.

FINANCIAMIENTO

No monetario.

CONFLICTO DE INTERÉS

No existe conflicto de interés con personas o instituciones ligadas a la investigación.

AGRADECIMIENTOS

A UNIANDES.

REFERENCIAS

1. Shoop WL, Hartline EJ, Gould BR, Waddell ME, McDowell RG, Kinney JB, et al. Discovery and mode of action of afoxolaner, a new isoxazoline parasiticide for dogs. Vet Parasitol. 2014;201(3-4):179-89.
2. Gassel M, Wolf C, Noack S, Williams H, Ilg T. The novel isoxazoline ectoparasiticide fluralaner: selective inhibition of arthropod γ-aminobutyric acid- and L-glutamate-gated chloride channels and insecticidal/acaricidal activity. Insect Biochem Mol Biol. 2014;45:111-24.
3. Letendre L, Huang R, Kvaternick V, Harriman J, Drag M, Soll M. The intravenous and oral pharmacokinetics of afoxolaner used as a monthly chewable antiparasitic for dogs. Vet Parasitol. 2014;201(3-4):190-7.
4. Weinberg GL, VadeBoncouer T, Ramaraju GA, Garcia-Amaro MF, Cwik MJ. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. Anesthesiology. 1998;88(4):1071-5.
5. Fettiplace MR, Weinberg G. The mechanisms underlying lipid resuscitation therapy. Reg Anesth Pain Med. 2018;43(2):138-49.
6. Gwaltney-Brant S, Meadows I. Use of intravenous lipid emulsions for treating certain poisoning cases in small animals. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2012;42(2):251-62.

7. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021;372:n71.
8. Drag M, Saik J, Harriman J, Larsen D. Safety evaluation of orally administered afoxolaner in 8-week-old dogs. Vet Parasitol. 2014;201(3-4):198-203.
9. Gaens D, Rummel C, Schmidt M, Hamann M, Geyer J. Suspected neurological toxicity after oral application of fluralaner (Bravecto®) in a Kooikerhondje dog. BMC Vet Res. 2019;15:283.
10. Palmieri V, Dodds WJ, Morgan J, Carney E, Fritsche HA, Jeffrey J, et al. Survey of canine use and safety of isoxazoline parasiticides. Vet Med Sci. 2020;6(4):933-45.
11. Bates N, Dijkman MA, Edwards JN. Neurological adverse effects of isoxazoline exposure in cats and dogs. Vet Rec. 2024;194(12):e4149.
12. Markert C, Heilmann RM, Kiwitz D, Doerfelt R. Intravenous lipid emulsion for the treatment of poisonings in 313 dogs and 100 cats (2016-2020). Front Vet Sci. 2023;10:1272705.
13. Jones E, Walton SA, Davis J, Council-Troche MC. An in vitro evaluation of intravenous lipid emulsion on three common canine toxicants. Front Vet Sci. 2024;11:1482871.
14. Robben JH, Dijkman MA. Lipid therapy for intoxications. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2017;47(2):435-50.
15. Gosselin S, Hoegberg LC, Hoffman RS, Graudins A, Stork CM, Thomas SH, et al. Evidence-based recommendations on the use of intravenous lipid emulsion therapy in poisoning. Clin Toxicol (Phila). 2016;54(10):899-923.

Derechos de autor: 2026 Por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0).

https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/