

Efectividad, tolerancia y efecto residual de una tableta masticable a base de fluralaner, moxidectina y praziquantel¹ para el tratamiento y control de pulgas en caninos naturalmente infestados

Luis Alfredo Chávez Balarezo*, Lucero Cusi-Ccoyllur Flores Lava**, Sandra Mónica Krklec Torres***

*Jefe de Sanidad – Animales Menores y Farmacovigilancia en Agrovet Market S.A. **Supervisor de Sanidad – Animales Menores y Farmacovigilancia en Agrovet Market S.A. ***Asistente de Sanidad – Animales Menores y Farmacovigilancia de Agrovet Market S.A.

Código de Reporte Final 007-23

Resumen

El presente trabajo tuvo como objetivo determinar la efectividad y el tiempo residual de una tableta masticable a base de fluralaner, moxidectina y praziquantel en el tratamiento de pulgas en caninos naturalmente infestados. Para ello, se trabajó con 3 grupos de 19 animales infestados naturalmente por pulgas. Al grupo A (ATR)¹ se le administró una nueva formulación de fluralaner, moxidectina y praziquantel a dosis de 25-62.5 mg/kg, 0.2-0.5 mg/kg y 5-12.5 mg/kg de cada compuesto, respectivamente; al grupo B (AST)² se administró una formulación comercial a base de sarolaner, moxidectina y pirantel a una dosis de 1.2-2.4 mg/kg, 0.024-0.048 mg/kg y 5-10 mg/kg, respectivamente, por vía oral, y al grupo C (ANS)³ se le administró una formulación comercial a base de afoxolaner y milbemicina oxima a una dosis de 2.5-5.36 mg/kg y 0.5-1.07 mg/kg, respectivamente, por vía oral. Se realizaron conteos para determinar la carga inicial de pulgas, y conteos control a las 4 horas, 8 horas, 1, 2, 7, 14, 28, 42, 56, 70, 84, 98 y 112 días posttratamiento. ATR logró una efectividad superior a 99% a las 4 horas post aplicación, sin embargo, se ha observado el inicio de la actividad pulguicida promedio a los 90 minutos. La efectividad se mantuvo por encima del 95.4% desde el día 1 hasta el día 112. En ningún caso se evidenció diferencias estadísticas significativas entre los grupos. Se puede concluir que la aplicación de fluralaner, moxidectina y praziquantel a las dosis mencionadas es altamente efectiva para el control de pulgas en caninos.

Palabras clave: Fluralaner, moxidectina, praziquantel, pulgas, *Ctenocephalides felis*, caninos

Abstract

The present study aimed to determine the effectiveness and residual effect time of a chewable tablet based on fluralaner, moxidectin and praziquantel in the treatment of fleas in naturally infested dogs. Three groups of 19 dogs naturally infested by fleas were selected. Group A (ATR)¹ was administered a new formulation of fluralaner, moxidectin and praziquantel at a dose of 25-62.5 mg/kg, 0.2-0.5 mg/kg and 5-12.5 mg/kg, respectively, orally, group B (AST)² received a commercial formulation based on sarolaner, moxidectin and pyrantel at a dose of 1.2-2.4 mg/kg, 0.024-0.048 mg/kg and 5-10 mg/kg respectively, orally and group C (ANS)³ received a commercial formulation based on afoxolaner and milbemycin oxime at a dose of 2.5-5.36 mg/kg and 0.5-1.07 mg/kg, respectively, orally. Counts were carried out to determine the initial fleas load, and control counts at 4 hours, 8 hours, 1, 2, 7, 14, 28, 42, 56, 70, 84-, 98- and 112- days post-treatment. ATR achieved an effectiveness greater than 99% 4 hours after application, however, the onset of average flea-killing activity has been observed at 90 minutes. Effectiveness remained above 95.4% from day 1 to day 112. No significant statistical differences between groups were observed. In conclusion, the application of fluralaner, moxidectin, praziquantel at the mentioned doses is highly effective for the control of fleas in dogs.

Keywords: Fluralaner, moxidectin, praziquantel, fleas, *Ctenocephalides felis*, dogs

¹Atrivia® 360° es una formulación oral a base de 125 mg de fluralaner, 1 mg de moxidectina y 25 mg de praziquantel ; por cada gramo de tableta, de aplicación trimestral. Atrivia® es una marca Registrada de Agrovet Market S.A. en Perú.

²Simparica Trio® es una formulación oral a base de sarolaner, moxidectina y pirantel de aplicación mensual. Simparica Trio® es una marca registrada de Zoetis Services LLC en Perú.

³Nexgard Spectra® es una formulación a base de afoxolaner y milbemicina oxima de aplicación mensual. Nexgard Spectra® es una marca registrada de Boehringer Ingelheim International GmbH en Perú.

1. Introducción

Fluralaner es una nueva molécula de la clase isaxozalina que ha demostrado una potente actividad insecticida a través de un mecanismo dual de unión a canales de cloruro neuronales activados por GABA y glutamato en invertebrados susceptibles (Gassel *et al.*, 2014). Tiene una alta selectividad por los artrópodos y un perfil de seguridad muy favorable en los vertebrados, incluidos los perros (Walther *et al.*, 2014).

La administración oral de fluralaner a través de tabletas masticables brinda una eficacia en el control de infestaciones de pulgas y garrapatas hasta por 12 semanas en perros (Kilp *et al.*, 2014; Walther *et al.*, 2014). Una dosis administrada vía oral de fluralaner comienza a eliminar pulgas (*Ctenocephalides felis*) en el perro ya había comenzado desde una hora después del tratamiento, se observó una reducción significativa de pulgas a las 2 y 4 horas (Taenzler *et al.*, 2014). Además, se sabe que Fluralaner puede intervenir con la oviposición (puesta de huevos), el desarrollo larvario (indicando su acción larvicida) y reproducción de pulgas (*Ctenocephalides felis*) in vitro (Williams *et al.*, 2014).

Se determinó el tiempo de inicio de la actividad ectoparasiticida de fluralaner oral en caninos, se tomó los tiempos en que las primeras pulgas caían moribundas o muertas de cada animal. Se establecieron como punto de control para determinar la efectividad los 60, 90, 120, 180 y 240 minutos post aplicación del producto. El inicio de actividad promedio fue de 91 minutos, sin embargo, en algunos animales la primera pulga cayó a los 89 minutos (Chávez, 2021).

El estudio realizado por Rohdich y colaboradores (2014), demuestra que Fluralaner es altamente efectivo contra pulgas y garrapatas en perros, teniendo 99% de efectividad durante todos los días de medición contra pulgas y diferentes especies de garrapatas (*Rhipicephalus sanguineus*, *Ixodes hexagonus*, *Ixodes ricinus*, *Dermacentor reticulatus*, *Ixodes spp.* larvas y ninfas).

La dosis clínica por vía oral administrada en tabletas masticables a perros es de 25-56 mg/kg de peso vivo (Laiño *et al.*, 2019; Rohdich *et al.*, 2014; Williams *et al.*, 2014). Fluralaner se absorbe fácilmente después de la administración oral a dosis única, teniendo un periodo residual muy amplio. En un estudio realizado por Kilp y colaboradores (2014), administraron dosis de 12.5, 25 y 50 mg/kg de p.v. a dosis única, resultando que la concentración máxima (C_{máx}) en plasma se observó al día 1 de haber sido tratados, y progresivamente fueron declinando, siendo aún

cuantificable (>10 ng/mL) en el día 84 de tratamiento, demostrando una larga persistencia sistémica.

Los parásitos gastrointestinales son una preocupación común que afecta la salud de las mascotas, ocasionando debilidad, anemia, pérdida de peso vómitos, diarrea y desnutrición. Estos parásitos se encuentran ampliamente distribuidos en el entorno y su propagación se facilita en lugares como criaderos y albergues donde la transmisión oro-fecal es común y efectiva.

La elección de un antiparasitario eficaz es esencial para garantizar la salud y el bienestar de los perros, y el éxito del tratamiento se basa en la eficacia del producto seleccionado. Por lo tanto, es fundamental realizar evaluaciones rigurosas de la efectividad de estos productos para garantizar su seguridad y eficacia en la población canina (Marchiondo *et al.*, 1997).

El uso de praziquantel como antiparasitario interno está ampliamente estudiada y es el fármaco de elección para muchos casos, observando su efectividad frente a un amplio rango de trematodos y algunos cestodos mediante parálisis flácida del gusano adulto. (Aparicio *et al.*, 2003)

La moxidectina es un fármaco que inhibe la motilidad e incrementa aparentemente la liberación del GABA de los sinaptosomas del sistema nervioso; es seguro para usarse varias veces la dosis terapéutica sin presentar cuadros clínicos de intoxicación en la mayoría de los animales domésticos; su aplicación es un potente antihelmíntico que alcanzó el 98.6% de eficacia contra *Toxocara cati* de manera experimental (Martínez *et al.*, 1997).

2. Objetivos

Determinar la efectividad de una tableta masticable a base de fluralaner, moxidectina y praziquantel en el tratamiento de pulgas en caninos naturalmente infestados.

3. Lugar de Estudio

El estudio se realizó en el albergue canino "Can Martín", ubicado en la zona de Santa Rosa de Cieneguilla, en el distrito de Cieneguilla, provincia de Lima, departamento de Lima, ubicado a una altitud de 73 msnm.

4. Fecha de Estudio y duración

El estudio se llevó a cabo desde abril del 2023 hasta Setiembre 2023.

5. Materiales y Métodos

a. Diseño experimental

Se trabajó con 57 animales, tomando como unidad experimental a un canino. Se estableció tres grupos experimentales de 19 animales.

Se empleó un método de randomización estratificada restrictiva empleando una tabla de números aleatorios. Se realizó un recuento de pulgas al día experimental “- 7” mediante la técnica de conteo visual por áreas (Dryden *et al.*, 1994), en base al cual los animales fueron divididos en dos estratos según su carga parasitaria, considerando como punto de división la mediana obtenida. De esta manera, se obtuvo el estrato de perros con carga moderada de pulgas (28 animales) y el estrato de perros con carga leve de pulgas (29 animales).

Los animales de cada estrato fueron aleatoriamente distribuidos en los tres grupos experimentales (Carga leve: 9 animales en el grupo experimental A y 10 animales en los grupos experimentales B y C. Carga moderada: 10 animales en el grupo experimental A y 9 animales en el grupo B y C), de esta manera, cada grupo fue de 19 animales.

El estudio fue enmascarado para el personal encargado del cuidado y alimentación de los animales, así como para los veterinarios encargados de realizar el conteo de pulgas.

La aplicación del tratamiento se realizó al día 0. La evaluación de la efectividad se realizó a las 4 y 8 horas, 1, 2, 7, 14, 28, 42, 56, 70, 84, 98 y 112 días post tratamiento, en base al número de pulgas total de cada animal.

Luego de la aplicación del tratamiento, los animales fueron evaluados clínicamente dentro de los 15, 30, 60 y 120 minutos posteriores al tratamiento para determinar la posible presencia de efectos adversos. A su vez, los animales fueron monitoreados diariamente para la observación de posibles reacciones adversas.

b. Animales de estudio

Los animales fueron caninos provenientes del albergue Can Martin, ubicado en Cieneguilla. Cada animal fue identificado mediante su nombre, código para el ensayo y fueron registrados fotográficamente. Los caninos fueron mayores a 8 semanas, de ambos sexos, cualquier raza, de buena condición clínica, con un peso mayor a 1 kg.

Se incluyeron animales con una infestación

mayor a 5 pulgas por animal, según lo recomendado en estudios bajo infestaciones naturales (Marchiondo *et al.*, 2013). Se excluyeron hembras lactantes, gestantes, animales que estuvieron recibiendo tratamientos que puedan interaccionar con el Producto Farmacéutico Veterinario en Investigación (PFVI) y animales que hayan recibido tratamiento antipulgas durante los 60 días antes del inicio del tratamiento.

c. Tratamientos

El presente PFVI fue una tableta masticable que contiene 125 mg de fluralaner, 1 mg de moxidectina y 25 mg de praziquantel por cada gramo, fabricada por Agrovét Market S.A. de administración oral. Se tendrán cuatro presentaciones:

- Mini: para perros de 2.5 a 5 Kg
- Pequeños: para perros de 5 a 10 Kg
- Medianos: para perros de 10 a 20 Kg
- Grandes: para perros de 20 a 40 Kg

El grupo A (ATR) recibió una tableta masticable a base de fluralaner, moxidectina y praziquantel a una dosis de 25-62.5 mg/kg, 0.2-0.5 mg/kg y 5-12.5 mg/kg¹ de cada compuesto, respectivamente, por vía oral.

El grupo B (AST) recibió una tableta a base de sarolaner a una dosis de 1.2-2.4 mg/kg, 0.024-0.048 mg/kg de moxidectina y 5-10 mg/kg² de pirantel cada 28 días.

El grupo C (ANS) recibió afoxolaner a una dosis de 2.5-5.36 mg/kg y 0.5-1.07 mg/kg³ de milbecina oxima cada 28 días.

Para el cálculo de la dosis total administrada, los animales fueron pesados con una balanza electrónica.

El PFVI y producto controles que no fueron utilizados fueron llevados al laboratorio para su adecuada eliminación.

6. Evaluación de la Efectividad

Para determinar la carga de pulgas se utilizó la técnica de conteo por áreas (Dryden *et al.*, 1994). Los recuentos se realizaron en 6 lugares de cada perro: cuello, línea media dorsal, base de la cola, lateral izquierdo, lateral derecho y zona inguinal (Anexo N°1).

Los recuentos de áreas se llevaron a cabo separando el pelo contra su dirección natural

¹ Atrevia® 360° es una formulación oral a base de 125 mg de fluralaner, 1 mg de moxidectina y 25 mg de praziquantel ;por cada gramo de tableta, de aplicación trimestral. Atrevia® es una marca Registrada de Agrovét Market S.A. en Perú.

² Simparica Trio® es una formulación oral a base de sarolaner, moxidectina y pirantel de aplicación mensual. Simparica Trio® es una marca registrada de Zoetis Services LLC en Perú.

³ Nexgard Spectra® es una formulación a base de afoxolaner y milbecina oxima de aplicación mensual. Nexgard Spectra® es una marca registrada de Boehringer Ingelheim International GmbH en Perú.

con ambas manos hasta que el área esté cubierta y se limitó a un minuto por ubicación. Aunque no hubo forma de asegurarse de que las pulgas no se cuenten dos veces, se tuvo cuidado de no volver a examinar ningún área, minimizando así la posibilidad de contar pulgas más de una vez. Las pulgas contadas no se eliminaron. Todos los recuentos de áreas para cada animal fueron realizados por una misma persona (Dryden *et al.*, 1994).

Se evaluó la efectividad en base al porcentaje de reducción del número de pulgas, según la siguiente fórmula (Gordis 2004):

$$\text{Efectividad (\%)} = \frac{(x_{\text{basal}}) - (x_{\text{tc}})}{x_{\text{basal}}} \times 100$$

Donde:

x= cantidad de pulgas

tc= tiempo post tratamiento (4h, 8h, 1d, 2d, 7d, 14d, 28d, 42d, 56d, 70d, 84d, 98d y 112d)

Se identificó a los animales que presentaron dermatitis alérgica por pulgas, a los cuales se les realizará una observación clínica diaria, para evaluar si el tratamiento mejora la condición.

Se utilizó estadística descriptiva mediante medidas de tendencia central y de dispersión para presentar los datos obtenidos. Así también se usó la diferencia de cada medida con la basal para determinar el porcentaje de efectividad en cada animal para poder compararlo entre grupos. Para comprobar la distribución normal de los datos se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk. Dada la distribución no normal de los datos se usó la prueba de kruskal wallis con su variante kwallis2 y se determinó que no hubo diferencias estadísticas significativas entre grupos en los conteos basales. Se utilizó un análisis de covarianza, usando los conteos de cada grupo por cada fecha, y determinando el conteo basal como covariable, determinando que no existió diferencia estadística significativa en ninguna fecha de conteo entre los grupos. A su vez, se realizó una prueba de rangos signados de wilcoxon y se concluyó que desde el primer conteo control en cada tratamiento hubo diferencias estadísticas significativas con su medida basal respectiva. Para el desarrollo del análisis estadístico se utilizó el programa estadístico Stata® v. 15.

7. Resultados y discusión

La media y la efectividad para cada grupo puede ser observada en el Anexo N°2. Los datos

nos indican que ATR logró una efectividad superior a 99% a las 4 horas post tratamiento; sin embargo, se ha observado el inicio de la actividad pulgicida promedio a los 90 minutos. La efectividad se mantuvo por encima de 95.4.% desde el día 1 hasta el día 112.

No existió diferencias estadísticas significativas entre los grupos al inicio del estudio. En el día 1 hasta el día 112 post tratamiento no se evidenciaron diferencias estadísticas entre los grupos.

Al realizar la prueba de rangos asignados de wilcoxon, se determinó que desde el primer conteo control post tratamiento, hasta el final del estudio, la reducción de pulgas en los grupos tratados fue estadísticamente diferente que su conteo basal.

En la evaluación de la no inferioridad se determinó que, en ninguna fecha de muestreo, hubo inferioridad por parte de ATR frente a AST o ANS. Este tipo de estudios resulta apropiado cuando se pretende comparar la efectividad de un tratamiento experimental con un control activo. En tales investigaciones, la premisa es que el tratamiento experimental no necesariamente supere al tratamiento establecido, sino que demuestre ser estadísticamente no inferior, es decir, que no sea significativamente menos efectivo en términos clínicos.

8. Conclusiones

- La administración de una tableta masticable a base de fluralaner, moxidectina y praziquantel a una dosis de 25-62.5 mg/kg, 0.2-0.5 mg/kg y 5-12.5 mg/kg de cada compuesto, respectivamente, por vía oral, es efectiva para el tratamiento de pulgas.
- El efecto residual en el control de pulgas con fluralaner, moxidectina y praziquantel a una dosis de 25-62.5 mg/kg, 0.2-0.5 mg/kg y 5-12.5 mg/kg, respectivamente, se mantiene hasta por un mínimo de 112 días
- Una dosis de fluralaner, moxidectina y praziquantel es al menos tan o más efectiva que 3 dosis mensuales de la asociación de sarolaner, moxidectina y pirantel o la asociación de afoxolaner y milbemicina oxima para el control de pulgas.

¹ Atrevia® 360° es una formulación oral a base de 125 mg de fluralaner, 1 mg de moxidectina y 25 mg de praziquantel por cada gramo de tableta, de aplicación trimestral. Atrevia® es una marca Registrada de Agrovvet Market S.A. en Perú.

² Simparica Trio® es una formulación oral a base de sarolaner, moxidectina y pirantel de aplicación mensual. Simparica Trio® es una marca registrada de Zoetis Services LLC en Perú.

³ Nexgard Spectra® es una formulación a base de afoxolaner y milbemicina oxima de aplicación mensual. Nexgard Spectra® es una marca registrada de Boehringer Ingelheim International GmbH en Perú.

9. Autores del RF

AgrovetMARKET

Luis Alfredo Chávez Balarezo
Jefe de Sanidad
Animales Menores y Farmacovigilancia
Agrovet Market S.A.

AgrovetMARKET

Cusi Flores
Supervisor de Sanidad
Animales Menores y
Farmacovigilancia
Agrovet Market S.A.

AgrovetMARKET

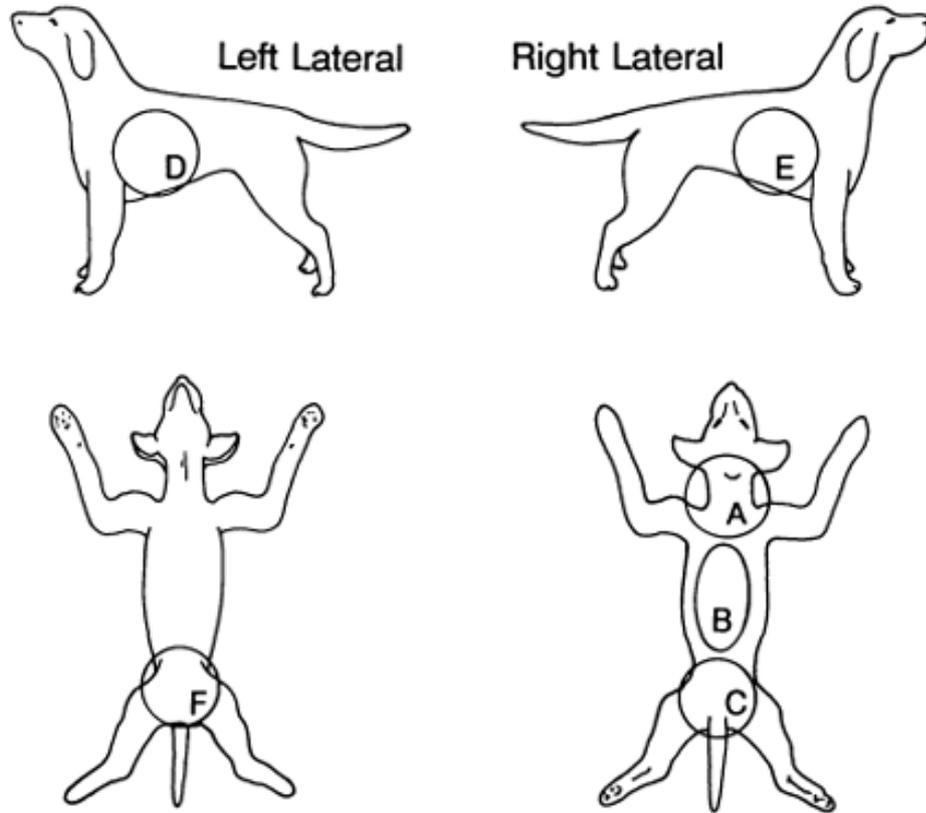
Sandra Krklec
Asistente de Investigación
Animales Menores y Farmacovigilancia
Agrovet Market S.A.

10. Referencias Bibliográficas

- Aparicio P., Rodríguez E., Gárate T., Molina R., Soto A. y Alvar J. 2003. Terapéutica antiparasitaria. Vol. 21. Núm. 10. pp. 579-594
- Celentano, D., & Szkló, M. 2018. Gordis Epidemiology . 6th Edition.
- Chavez. (2021). Evaluation of the flea-killing activity onset time of an oral formulation based on fluralaner for quarterly application in dogs. Agrovet Market Animal Health.
<https://www.agrovetmarket.com/en/animal-health-research/evaluation-of-the-flea-killing-activity-onset-time-of-an-oral-formulation-based-on-fluralaner-for-quarterly-application-in-dogs>
- Dryden, M. W., Boyer, J. F., & Smith, V. (1994). Techniques for estimating on-animal populations of Ctenocephalides felis (Siphonaptera: Pulicidae). *Journal of Medical Entomology*, 31(4), 631–634. <https://doi.org/10.1093/jmedent/31.4.631>
- Gassel M, Wolf C, Noack S, Williams H, Ilg T. (2014). El nuevo ectoparasiticida fluralaner de isoxazolina: inhibición selectiva de los canales de cloruro regulados por ácido γ -aminobutírico y L-glutamato de artrópodos y actividad insecticida/acaricida. *Insecto Biochem Mol Biol*. 2014; 45 : 111-124.
- Kilp, S., Ramirez, D., Allan, M. J., Roepke, R. K., & Nuernberger, M. C. (2014). Pharmacokinetics of fluralaner in dogs following a single oral or intravenous administration. *Parasites and Vectors*, 7(1). <https://doi.org/10.1186/1756-3305-7-85>
- Laiño, M. A., Cardinal, M. V., Enriquez, G. F., Alvedro, A., Gaspe, M. S., & Gürtler, R. E. (2019). An oral dose of Fluralaner administered to dogs kills pyrethroidresistant and susceptible Chagas disease vectors for at least four months. *Veterinary Parasitology*, 268, 98–104. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2019.03.005>
- Marchiondo, A. A., Holdsworth, P. A., Fourie, L. J., Rugg, D., Hellmann, K., Snyder, D. E., & Dryden, M. W. (2013). *World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P.) second edition: Guidelines for evaluating the efficacy of parasiticides for the treatment, prevention and control of flea and tick infestations on dogs and cats*. *Veterinary Parasitology*, 194(1), 84–97. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2013.02.003>
- Martínez J, Vizueth B y Garrido Y. 1997. Uso de moxidectina para el tratamiento de las principales nematodiasis del gato. Vol. 8 Núm.3. Mayo-Junio 1997 Pags. 124-126 *Revista AMMVEPE*; 8(3)
- Petrie A, Watson P. 2013. *Statistics for Veterinary and Animal Science*. Wiley
- Rohdich, N., Roepke, R. K., & Zschiesche, E. (2014). A randomized, blinded, controlled and multicentered field study comparing the efficacy and safety of Bravecto™ (fluralaner) against Frontline™ (fipronil) in flea- and tick-infested dogs. *Parasites and Vectors*, 7(1), 1–5. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-7-83>
- Taenzler, J., Wengenmayer, C., Williams, H., Fourie, J., Zschiesche, E., Roepke, R. K., & Heckerroth, A. R. (2014). Onset of activity of fluralaner (BRAVECTO™) against Ctenocephalides felis on dogs. *Parasites and Vectors*, 7(1), 1–4. <https://doi.org/10.1186/s13071-014-0567-6>
- Walther FM, Allan MJ, Roepke RKA, Nuernberger MC. (2014). Seguridad de las tabletas masticables de fluralaner, un nuevo fármaco antiparasitario sistémico, en perros después del tratamiento oral. *Vectores parásitos*. 2014; 7:87. doi: 10.1186/1756-3305-7-87.
- Williams, H., Young, D. R., Qureshi, T., Zoller, H., & Heckerroth, A. R. (2014). Fluralaner, a novel isoxazoline, prevents flea (Ctenocephalides felis) reproduction in vitro and in a simulated home environment. *Parasites and Vectors*, 7(1), 1–6. <https://doi.org/10.1186/1756-33057-275>

11. Anexos

Anexo N°1. Zonas de conteo por área.



Anexo N°2. Media, mediana, rangos de conteo y efectividad de cada grupo para el control de pulgas en cada fecha de muestreo.

		ANS	AST	ATR
Basal	Media	40.89	49.26	36.11
4 horas	Media	2.44	2.05	0.21
	Efectividad	94.02%	95.83%	99.42%
8 horas	Media	2.72	1.11	0.63
	Efectividad	93.34%	97.74%	98.25%
1 día	Media	1.78	0.56	1.63
	Efectividad	95.65%	98.87%	95.48%
2 días	Media	1.78	0.28	0.17
	Efectividad	98.85%	99.44%	99.54%
7 días	Media	0.33	0.61	0.33
	Efectividad	99.18%	98.76%	99.08%
14 días	Media	0.06	0.00	0.06
	Efectividad	99.86%	100.00%	99.84%
28 días	Media	0.12	0.29	0.00
	Efectividad	99.71%	99.40%	100.00%
42 días	Media	0.00	0.06	0.13
	Efectividad	100.00%	99.88%	99.63%
56 días	Media	0.13	0.00	0.00
	Efectividad	99.69%	100.00%	100.00%
70 días	Media	0.00	0.00	0.00
	Efectividad	100.00%	100.00%	100.00%
84 días	Media	0.00	0.00	0.07
	Efectividad	100.00%	100.00%	99.82%
98 días	Media	0.00	0.00	0.00
	Efectividad	100.00%	100.00%	100.00%
112 días	Media	0.00	0.00	0.00
	Efectividad	100.00%	100.00%	100.00%

ANS= 18.75 mg de afoxolaner y 3.75 mg de milbemicina oxima, AST= 6 mg de sarolaner, 0.12 mg de moxidectina y 25 mg de pirantel, ATR= 125 mg de fluralaner, 1 mg de moxidectina y 25 mg de praziquantel

Anexo N°3. Animales de estudio



