

Evaluación de la efectividad, tolerancia y residualidad de dos formulaciones orales a base de fluralaner^{1,2} para el tratamiento y control de ácaros y la reducción de sus signos clínicos en caninos

Luis Alfredo Chávez Balarezo*, Valeria Patricia Liao Grimaldi**

*Jefe de Sanidad Animal en Agrovvet Market S.A. **Asistente de Sanidad Animal en Agrovvet Market S.A.

Código de Reporte Final 010-21

Resumen

El presente trabajo tuvo como objetivo determinar la efectividad de una tableta masticable a base de fluralaner para tratamiento y control de ácaros de la piel en caninos naturalmente infestados. Para ello se trabajó con 3 grupos de 24, 25 y 8 caninos naturalmente infestados por ácaros (*Sarcoptes scabiei*, *Demodex canis*). Al grupo 1 (FLA) se le administró una nueva formulación de fluralaner a razón de 25-56 mg/Kg¹ por vía oral, al grupo 2 (FLB) se administró una formulación comercial a base de fluralaner² a razón de 25-56 mg/Kg por vía oral y al grupo 3 (PLA) se le administró una tableta sin principio activo por animal. Se realizaron raspados, así como una evaluación de los signos clínicos a los días 14, 28, 42, 56, 70, 84 y 98. FLA logró una efectividad de 100% para los casos de demodicosis en 42 días, 90% para escabiosis al día 98, con un promedio de 91.67% de efectividad para todos los casos de acarosis. Se logró una reducción considerable de los signos clínicos llegando al día 98 con una reducción del 95% de placas, escamas y costras; 96% para pápulas comedones y pústulas; 94% de reducción de alopecia y 93% de reducción para eritema. En ningún caso se evidenció diferencias estadísticas significativas en el tratamiento con FLA y FLB. Se puede concluir que la aplicación de fluralaner a razón de 25-56 mg/Kg¹ por vía oral es altamente efectiva y segura para el control de acarosis y sus signos clínicos en caninos.

Palabras clave: Fluralaner, Demodex, Sarcoptes, Signos clínicos

Abstract

The present study aimed to determine the effectiveness of a fluralaner-based chewable tablet for the treatment and control of skin mites in naturally infested canines. Three groups of 24, 25 and 8 dogs naturally infested by mites (*Sarcoptes scabiei*, *Demodex canis*) were selected. Group 1 (FLA) received a new formulation of fluralaner at a rate of 25-56 mg/Kg¹ orally, group 2 (FLB) received a commercial formulation based on fluralaner² at a rate of 25-56 mg/Kg orally and group 3 (PLA) was administered one tablet without active ingredient per animal. Scrapings were performed, as well as an evaluation of the clinical signs on days 14, 28, 42, 56, 70, 84 and 98. FLA achieved 100% effectiveness for cases of demodicosis in 42 days, 90% for scabies at day 98, with an average of 91.67% effectiveness for all cases of mange. A considerable reduction in clinical signs was achieved, reaching day 98 with a 95% reduction in plaques, scales and scabs; 96% for comedones papules and pustules; 94% reduction for alopecia and 93% reduction for erythema. No significant differences were observed between the treatment with FLA and FLB. In conclusion, the application of fluralaner at a rate of 25-56 mg/Kg¹ orally is highly effective and safe for the control of mange and its clinical signs in dogs.

Keywords: Fluralaner, Demodex, Sarcoptes, Clinical signs

¹ Atrivia® XR es una formulación oral a base de 50 mg de fluralaner por cada gramo de tableta, de aplicación trimestral. Atrivia® es una marca Registrada de Agrovvet Market S.A. en Perú.

² Bravecto® es una formulación a base de fluralaner de aplicación trimestral. Bravecto® es una marca registrada de Intervet International B.V. en Perú.

1. Introducción

Fluralaner es un ectoparasitario sistémico, perteneciente a la clase de las isoxazolininas, utilizado para el control de pulgas y garrapatas en perros (Walther et al. 2014). Además, tiene acción efectiva contra gran variedad de ácaros de la piel en caninos (Fourie et al., 2019)

Tiene actividad inhibitoria en el sistema nervioso de los artrópodos; siendo un potente inhibidor de los canales de cloruro regulados por ácido γ -aminobutírico (GABA) y L-glutamato (Gassel et al., 2014; Rohdich et al., 2014).

Se ha descrito que una única dosis de fluralaner en tableta masticable llega reducir hasta en 100% el recuento de ácaros (*Sarcoptes scabiei* var. Canis) en perros naturalmente infestados, además la resolución de signos clínicos en piel se produjo a las 4 semanas de la administración del tratamiento (Taenzler et al., 2016). Asimismo, tiene gran efectividad para el tratamiento contra *Demodex* sp. logrando el 99.7% de efectividad al día 28 de iniciado el tratamiento (Fourie et al., 2019).

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; Walther, Allan, et al., 2014) Fluralaner se absorbe fácilmente después de la administración oral a dosis única, teniendo un periodo residual muy amplio. En un estudio, 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 (Kilp et al., 2014).

Por otro lado, la seguridad y tolerancia del fármaco se ha medido en perros de raza Collie con comprobada mutación del gen MDR1 (gen resistente a múltiples fármacos), tratándolos con 168 mg/kg de p.v., evidenciándose que fluralaner es muy seguro en perros con esta condición genética, ya que no se observó ningún signo clínico que se asocie a neurotoxicidad, además no se evidencio ninguna reacción adversa durante los 112 días de observación post tratamiento (Walther, Paul, et al., 2014). Lo mismo se evidencia en un estudio previo en perros de raza Beagle, sanos, administrándoles dosis de hasta 280 mg/kg (5 veces la dosis recomendada), en intervalos de 8 semanas, no dando lugar a ningún hallazgo relacionado a los tratamientos que pudieron ser contrastadas mediante la observación clínica

patológica o en el examen post-mortem macro y microscópico (Walther, Allan, et al., 2014).

2. Objetivos

Determinar la efectividad de una tableta masticable a base de fluralaner para tratamiento y control de ácaros de la piel en caninos naturalmente infestados.

3. Lugar de Estudio

El estudio se realizó en el albergue canino "Can Martin", 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 el Noviembre del 2020 hasta Marzo del 2021, y tuvo una duración total de 5 meses.

5. Materiales y Métodos

5.1. Diseño experimental

Se trabajó con 57 animales, tomando como unidad experimental a un canino. Se estableció 3 grupos experimentales, un grupo con 25 animales, otro grupo de 24 animales y 1 grupo de 8 animales.

Se empleó un método de randomización simple empleando una tabla de números aleatorios Se realizó una revisión clínica a cada individuo y se evaluó la gravedad de infestación por ácaros mediante los signos que presentaban en piel (Anexo 1). Además, se procedió a tomar de muestra de piel mediante raspado profundo y tricograma. Los procedimientos fueron realizados al día experimental "-7", en base a ello los animales fueron evaluados.

El estudio fue enmascarado para el personal encargado del cuidado y alimentación de los animales, así como para los veterinarios encargados de realizar la técnica de raspado profundo en piel.

La aplicación del tratamiento se realizó al día 0. La evaluación de la efectividad se realizó a los 14, 28, 42, 56, 70, 84 y 98 días post tratamiento, en base a los resultados obtenidos en laboratorio a partir de los raspados, así como en base a la observación de los signos clínicos de cada animal.

Las muestras obtenidas fueron rotuladas con el código de cada individuo y llevadas al

laboratorio de parasitología de la facultad de medicina veterinaria de la UNMSM (Anexo 1).

5.2. Animales de estudio

Los animales fueron caninos provenientes del albergue Can Martín, ubicado en Cieneguilla. Cada animal fue identificado mediante su nombre, código para el ensayo y fueron registrados fotográficamente. Los caninos fueron mayores de 6 meses, de ambos sexos, cualquier raza, con un peso mayor a 1 kg.

Se incluyeron animales que fueron positivos a la detección de ácaros de la piel mediante la técnica de raspado profundo y tricograma, además de presentar signos clínicos compatibles con sarna. Se excluyeron hembras lactantes, gestantes, animales que estuvieran recibiendo tratamientos que puedan interaccionar con el Producto Farmacéutico Veterinario en Investigación (PFVI) y animales que hayan recibido tratamiento contra ácaros durante los 60 días antes del inicio del tratamiento.

5.3. Tratamientos

El presente PFVI fue una tableta masticable de administración oral a base 125 mg de fluralaner por gramo de tableta. Se tuvieron las siguientes presentaciones:

- Mini: para perros de 2.5 a 4.5 Kg
- Pequeños: para perros de 4.5 a 10 Kg
- Medianos: para perros de 10 a 20 Kg
- Grandes: para perros de 20 a 40 Kg

El grupo A (FLA) recibió una tableta masticable a base de fluralaner a una dosis de 25-56 mg/kg¹ por vía oral, el grupo B (FLB) recibió una tableta a base de fluralaner a razón de 25-56 mg/kg² por vía oral, y el grupo control (PLA) recibió placebo (excipiente puro sin sustancia activa) a una dosis de 1 tableta por animal. La administración de las tabletas fue realizada por personas instruidas y aptas para dicha tarea.

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

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

6. Evaluación de Efectividad

¹ Atrivia® XR es una formulación oral a base de 50 mg de fluralaner por cada gramo de tableta, de aplicación trimestral. Atrivia® es una marca Registrada de Agrovét Market S.A. en Perú.

Para determinar el estado de los animales, se hizo una revisión clínica a cada individuo y se evaluó la gravedad de infestación por ácaros mediante los signos que presentaban en piel (Anexo 1). Por otro lado, se realizó análisis mediante la técnica de raspado profundo en piel en 5 zonas: cara (margen de uno de los dos ojos), codo, pabellón auricular, línea dorsal y flanco, para ello se utilizó una hoja de bisturí N° 21, se procedió a realizar el raspado de cada zona en dirección al crecimiento del pelo y se transfirió el material a un recipiente previamente rotulado con el código del animal, de la respectiva zona y fecha (Anexo 2).

Se evaluó la efectividad en base al porcentaje de reducción del número de animales positivos, según la siguiente fórmula (Celentano & Szklo, 2019):

$$\text{Efectividad (\%)} = \frac{(N_{\text{basal}}) - (N_t)}{N_{\text{basal}}} \times 100$$

Donde:

N= Cantidad de animales afectados por ácaros
t= tiempo post tratamiento (14,28,42,56,70,84 y 98 días post-tratamiento).

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 grupo. Para comprobar la distribución normal de los datos se utilizó el test de Shapiro-Wilk. Dada la distribución no normal de los datos se usó la prueba de kruskal wallis con su variante kwallis2 en el paquete estadístico. A su vez, se realizó un test de rangos signados de wilcoxon para determinar la diferencia estadística entre la medida basal de cada observación con el conteo respectivo post-tratamiento. Para el desarrollo del análisis estadístico se utilizó el programa estadístico Stata® v. 15.

7. Evaluación de Seguridad

Luego de la aplicación del tratamiento, los animales fueron evaluados clínicamente dentro de los 15 y 30 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, tanto reacciones

² Bravecto® es una formulación a base de fluralaner de aplicación trimestral. Bravecto® es una marca registrada de Intervet International B.V. en Perú.

locales como reacciones sistémicas. De existir alguna reacción adversa al producto, el animal afectado habría sido excluido del estudio y los efectos adversos reportados en el informe final de estudio.

De existir alguna reacción adversa al producto, el animal afectado habría sido excluido del estudio y los efectos adversos se habrían reportado en el informe final de estudio.

8. Resultados

La cantidad de animales afectados, así como la efectividad para cada grupo en el tratamiento de acarosis, tanto por especie, como en general, puede ser observada en el Cuadro N°1.

Demodex spp.

Los datos nos indican que FLA logró una efectividad del 100% en el tratamiento de caninos con demodicosis (8 caninos en total) en el día 42; mientras que FLB logró al día 84 una efectividad de 100% en el tratamiento de caninos con demodicosis (13 caninos en total).

No se detectaron diferencias estadísticas significativas entre los grupos tratados en ninguna fecha de muestreo.

Sarcoptes spp.

Se observó una reducción de 90% o superior en ambos grupos al día 98. Cabe mencionar que los 2 animales de FLA (20 animales al inicio) y el único animal de FLB (16 animales al inicio) que aún resultaron positivos a *Sarcoptes* spp. al día 98 de muestreo, fueron de los animales más afectados clínicamente.

No se detectaron diferencias estadísticas significativas entre los grupos tratados en ninguna fecha de muestreo.

Acarosis

Tomando la acarosis como un problema en general, ambos grupos lograron una efectividad superior a 90% al día 98 de muestreo. Cabe mencionar que hubieron 4 animales con una infestación mixta de parásitos en ambos grupos tratados.

FLA logró resolver el 50% de infestaciones mixtas de ácaros en 42 días, y logró llegar al 100% en 84 días. FLB logró la recuperación del 75% de animales con infestaciones mixtas de ácaros al día 98.

No se detectaron diferencias estadísticas significativas entre los grupos tratados en ninguna fecha de muestreo.

Signos Clínicos

Placas, escamas y costras

En el Cuadro N°2 se observan el promedio, la mediana, el rango de valores y la efectividad para placa, escamas y costras. No existió diferencias estadísticas significativas al comparar los registros basales entre los tres grupos experimentales, ni al día 14. No se encontraron diferencias estadísticas significativas entre los grupos tratados en ninguna fecha de muestreo.

Se logró una efectividad superior al 90% en ambos grupos al día 84. Esta efectividad logró superar el 95% al día 98 en ambos grupos.

Comedones, pápulas y pústulas

El Cuadro N°3 presenta los scores promedio, así como su mediana, sus rangos de valores y la efectividad para cada fecha de muestreo. No existió diferencias estadísticas significativas al comparar los registros basales entre los tres grupos experimentales, ni al día 14. No se encontraron diferencias estadísticas significativas entre los grupos tratados en ninguna fecha de muestreo. Ambos grupos tratados tuvieron diferencias estadísticas significativas con su registro basal desde el día 14.

Se obtuvo una reducción de más de 80% en la cantidad de comedones, pápulas y pústulas en los animales de ambos grupos tratados desde el día 56. Esta reducción logró superar el 96% en FLA el día 98, mientras que en la misma fecha FLB no logró superar el 91%.

Alopecia

Se logra observar en el Cuadro N°4 los scores promedios, la mediana, los rangos y la efectividad para alopecia. No existió diferencias estadísticas significativas al comparar los registros basales entre los tres grupos experimentales, ni al día 14. No se encontraron diferencias estadísticas significativas entre los grupos tratados en ninguna fecha de muestreo. Ambos grupos tratados tuvieron diferencias estadísticas significativas con su registro basal desde el día 14.

Se logró una reducción del score mayor al 50% desde el día 42 y mayor al 80% el día 70 en ambos grupos tratados. FLA logró una reducción superior al 94%, mientras FLB no superó el 91%.

Eritema

En el Cuadro N°4 se observan el promedio, la mediana, el rango de valores y la efectividad para eritema. No existió diferencias estadísticas significativas al realizar los registros basales entre los tres grupos experimentales, ni al día 14. No se encontraron diferencias estadísticas significativas entre los grupos tratados en ninguna fecha de muestreo.

ninguna fecha de muestreo. Ambos grupos tratados tuvieron diferencias estadísticas significativas con su registro basal desde el día 14.

La reducción del score de eritema fue mayor al 54% desde el día 42. Sin embargo, se observó que FLA logró una efectividad superior al 80% desde el día 70, logrando llegar al día 98 con una efectividad superior al 93%, mientras FLB no logró superar el 79%.

Cabe mencionar que dentro del estudio el animal con identificación RPA-057, fue el caso más crítico de acarosis con el que se lidió en el presente ensayo. La recuperación del animal fue bastante evidente desde los 7 días post tratamiento, observándose una recuperación y remisión total del cuadro, con resultados negativos al día 56 post tratamiento (Anexo N°3, N°4, N°5 y N°6)

9. Conclusiones

- La aplicación de fluralaner oral a una dosis de 25-56 mg/Kg¹ es efectiva para el tratamiento de demodicosis en el 100% de los casos con una sola aplicación.
- La aplicación de fluralaner oral a una dosis de 25-56 mg/Kg¹ es efectiva para el tratamiento de escabiosis en el 90% de los casos con sólo una aplicación.
- 1 sola aplicación de fluralaner oral a una dosis de 25-56 mg/Kg² puede solucionar el 91.67% de casos de acarosis, ya sea demodicosis, escabiosis o sarnas mixtas.
- La aplicación de fluralaner oral a una dosis de 25-56 mg/Kg¹ ayuda a reducir significativamente los signos clínicos relacionado a las acarosis, como son la presencia de placas, escamas y costras; comedones, pápulas y pústulas; alopecia y eritema.
- No se evidenció diferencias estadísticas entre las dos formulaciones de aplicación oral de fluralaner a razón de 25-56 mg/Kg^{1,3}.
- El uso de fluralaner oral a dosis de 25-56 mg/Kg es seguro para su uso en el tratamiento y control de ácaros y sus signos clínicos en caninos naturalmente infestados.

10. Autores del RF

¹ Atrivia® XR es una formulación oral a base de 50 mg de fluralaner por cada gramo de tableta, de aplicación trimestral. Atrivia® es una marca Registrada de Agrovét Market S.A. en Perú.

² Atrivia® XR es una formulación oral a base de 50 mg de fluralaner por cada gramo de tableta, de aplicación trimestral.

AgrovétMARKET

Luis Chávez
Jefe de Investigación
Animales Menores y Farmacovigilancia
Agrovét Market S.A.

AgrovétMARKET

Valeria Liao
Asistente de Investigación
Animales Menores y Farmacovigilancia
Agrovét Market S.A.

11. Referencias Bibliográficas

- Celentano, D., & Szklo, M. (2018). *Gordis Epidemiology*. 6th Edition.
- Fourie, J. J., Meyer, L., & Thomas, E. (2019). Efficacy of topically administered fluralaner or imidacloprid/moxidectin on dogs with generalised demodicosis. <https://doi.org/10.1186/s13071-018-3230-9>
- Gassel, M., Wolf, C., Noack, S., Williams, H., & Ilg, T. (2014). The novel isoxazoline ectoparasiticide fluralaner: Selective inhibition of arthropod γ -aminobutyric acid- and l-glutamate-gated chloride channels and insecticidal/acaricidal activity. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 45(1), 111-124. <https://doi.org/10.1016/j.ibmb.2013.11.009>
- 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), 1-5. <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 pyrethroid-resistant 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>
- Rohdich, N., Roepke, R. K., & Zschesche, E. (2014). A randomized, blinded, controlled and multi-centered field study comparing the efficacy

Atrivia® es una marca Registrada de Agrovét Market S.A. en Perú.

³ Bravecto® es una formulación a base de fluralaner de aplicación trimestral. Bravecto® es una marca registrada de Intervet International B.V. en Perú.

- and safety of Bravecto [®]TM (fluralaner) against FrontlineTM (fipronil) in flea- and tick-infested dogs. *Parasites and Vectors*, 7(1). <https://doi.org/10.1186/1756-3305-7-83>
- Taenzler, J., Liebenberg, J., Roepke, R. K. A., Frénais, R., & Heckerth, A. R. (2016). Efficacy of fluralaner administered either orally or topically for the treatment of naturally acquired *Sarcoptes scabiei* var. *canis* infestation in dogs. *Parasites and Vectors*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/s13071-016-1670-7>
- Walther, F. M., Allan, M. J., Roepke, R. K., & Nuernberger, M. C. (2014). The effect of food on the pharmacokinetics of oral fluralaner in dogs. *Parasites and Vectors*, 7(1), 84. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-7-84>
- Walther, F. M., Paul, A. J., Allan, M. J., Roepke, R. K., & Nuernberger, M. C. (2014). Safety of fluralaner, a novel systemic antiparasitic drug, in MDR1(-/-) Collies after oral administration. *Parasites and Vectors*, 7(1). <https://doi.org/10.1186/1756-3305-7-86>

12. Anexos

Anexo N° 1

Tabla 1. Registro de gravedad de signos clínicos en piel

Animal:

Fecha:

Grupo de conteo:

Observadores								
Lesiones	0%	25%	50%	>50%	0%	25%	50%	>50%
Placas, escamas, costras								
Comedones, pápulas, pústulas								

Anexo N° 2

Tabla 2. Registro de zonas de toma de muestra

Animal:

Fecha:

Grupo de conteo:

Código	Muestra		
RP-IDanimal-1	Cara	margen ojos	
		margen boca	
RP-IDanimal-2	Miembro anterior	Codos	
		Patas	
RP-IDanimal-3	Margen de pabellón auricular	Derecha	
		Izquierda	
RP-IDanimal-4	Linea media dorsal		
RP-IDanimal-5	Flanco	Derecho	
		Izquierdo	

Anexo N° 3

Imagen 1. Animal RPA-057 al día del tratamiento



Anexo N° 4

Imagen 2. Animal RPA-057 a los 7 días post-tratamiento



Anexo N° 5

Imagen 3. Animal RPA-057 a los 28 días post-tratamiento



Anexo N° 6

Imagen 4. Animal RPA-057 a los 42 días post-tratamiento



Anexo N° 7

Cuadro 1. Cantidad de animales afectados y Efectividad de cada grupo para el control de acarosis en caninos para cada fecha de muestreo

		<i>Demodex spp.</i>			<i>Sarcoptes spp.</i>			Ácaros		
		FLA	FLB	PLA	FLA	FLB	PLA	FLA	FLB	PLA
Basal	Animales afectados	8	13	5	20	16	4	24	25	7
	Efectividad	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Día 14	Animales afectados	4	7	3	15	10	4	17	14	6
	Efectividad	50.00%	76.15%	40.00%	25.00%	37.50%	0.00%	29.17%	44.00%	14.29%
Día 28	Animales afectados	1	3		13	10		14	11	
	Efectividad	87.50%	76.92%		35.00%	37.50%		41.67%	56.00%	
Día 42	Animales afectados	0	1		9	5		9	5	
	Efectividad	100%	92.31%		55.00%	68.75%		62.50%	80.00%	
Día 56	Animales afectados	0	1		6	4		6	4	
	Efectividad	100%	92.31%		70.00%	75.00%		75.00%	84.00%	
Día 70	Animales afectados	0	1		5	3		5	3	
	Efectividad	100%	92.31%		75.00%	81.25%		79.17%	88.00%	
Día 84	Animales afectados	0	0		3	1		3	1	
	Efectividad	100%	100%		87.50%	93.75%		87.50%	96.00%	
Día 98	Animales afectados	0	0		2	1		2	1	
	Efectividad	100%	100%		90.00%	93.75%		91.67%	96.00%	

FLA= fluralaner oral a 25-56 mg/Kg¹, FLB = fluralaner oral a 25-56 mg/Kg², PLA=placebo

¹ Atrivia® XR es una formulación oral a base de 50 mg de fluralaner por cada gramo de tableta, de aplicación trimestral. Atrivia® es una marca Registrada de Agrovvet Market S.A. en Perú.

² Bravecto® es una formulación a base de fluralaner de aplicación trimestral. Bravecto® es una marca registrada de Intervet International B.V. en Perú.

Anexo N° 8

Cuadro 2. Score de Placas, escamas y costras de cada grupo para cada fecha de muestreo

		Placas, escamas y costras		
Tiempo	Medida	FLA	FLB	PLA
Basal	Media (Mediana)	1.33(1)	1.33(1)	1.22(1)
	Rango de conteo	0-3	44256	0-3
	Efectividad	-	-	-
Día 14	Media (Mediana)	0.87(1)	0.73(1)	0.78(1)
	Rango de conteo	0-1.5	0-2	0-1.5
	Efectividad	35.00%	45.00%	36.36%
Día 28	Media (Mediana)	0.68(1)	0.57(0.5)	
	Rango de conteo	0-1.5	0-2	
	Efectividad	48.75%	57.50%	
Día 42	Media (Mediana)	0.47(0.5)	0.37(0)	
	Rango de conteo	0-1.5	0-2	
	Efectividad	65.00%	72.60%	
Día 56	Media (Mediana)	0.31(0)	0.13(0)	
	Rango de conteo	0-1	0-1	
	Efectividad	76.72%	89.90%	
Día 70	Media (Mediana)	0.25(0)	0.14(0)	
	Rango de conteo	0-1	0-1	
	Efectividad	81.25%	89.50%	
Día 84	Media (Mediana)	0.11(0)	0.1(0)	
	Rango de conteo	0-1	0-1	
	Efectividad	91.96%	92.50%	
Día 98	Media (Mediana)	0.05(0)	0.04(0)	
	Rango de conteo	0-1	0-1	
	Efectividad	95.98%	97.00%	

FLA= fluralaner oral a 25-56 mg/Kg¹, FLB = fluralaner oral a 25-56 mg/Kg², PLA=placebo

¹ Atrivia® XR es una formulación oral a base de 50 mg de fluralaner por cada gramo de tableta, de aplicación trimestral. Atrivia® es una marca Registrada de Agrovvet Market S.A. en Perú.

² Bravecto® es una formulación a base de fluralaner de aplicación trimestral. Bravecto® es una marca registrada de Intervet International B.V. en Perú.

Anexo N° 9

Cuadro 3. Score de comedones, pápulas y pústulas de cada grupo para cada fecha de muestreo

		Comedones, pápulas y pústulas		
Tiempo	Medida	FLA	FLB	PLA
Basal	Media (Mediana)	0.5(0.25)	0.42(0)	0.5(0.5)
	Rango de conteo	0-1.5	0-2	0-1
	Efectividad	-	-	-
Día 14	Media (Mediana)	0.22(0)	0.18(0)	0.44(0.5)
	Rango de conteo	0-1	0-2	0-1
	Efectividad	56.67%	56.00%	11.11%
Día 28	Media (Mediana)	0.13(0)	0.15(0)	
	Rango de conteo	0-1	0-2	
	Efectividad	73.33%	64.00%	
Día 42	Media (Mediana)	0.12(0)	0.13(0)	
	Rango de conteo	0-1	0-2	
	Efectividad	76.67%	67.69%	
Día 56	Media (Mediana)	0.09(0)	0.06(0)	
	Rango de conteo	0-1	0-1	
	Efectividad	82.76%	86.15%	
Día 70	Media (Mediana)	0.09(0)	0.06(0)	
	Rango de conteo	0-1	0-1	
	Efectividad	82.14%	85.60%	
Día 84	Media (Mediana)	0.05(0)	0.04(0)	
	Rango de conteo	0-0.5	0-1	
	Efectividad	89.29%	90.40%	
Día 98	Media (Mediana)	0.02(0)	0.04(0)	
	Rango de conteo	0-0.5	0-1	
	Efectividad	96.43%	90.40%	

FLA= fluralaner oral a 25-56 mg/Kg¹, FLB = fluralaner oral a 25-56 mg/Kg², PLA=placebo

¹ Atrevia® XR es una formulación oral a base de 50 mg de fluralaner por cada gramo de tableta, de aplicación trimestral. Atrevia® es una marca Registrada de Agrovét Market S.A. en Perú.

² Bravecto® es una formulación a base de fluralaner de aplicación trimestral. Bravecto® es una marca registrada de Intervet International B.V. en Perú.

Anexo N° 10

Cuadro 4. Score de alopecia de cada grupo para cada fecha de muestreo

		Alopecia		
Tiempo	Medida	FLA	FLB	PLA
Basal	Media (Mediana)	1.62(1.5)	1.82(2)	1.61(1.5)
	Rango de conteo	0.5-3	0-3	44256
	Efectividad	-	-	-
Día 14	Media (Mediana)	1.3(1)	1.22(1)	1.33(1)
	Rango de conteo	0-3	0-3	1-2
	Efectividad	19.59%	33.03%	17.24%
Día 28	Media (Mediana)	1.13(1)	0.93(1)	
	Rango de conteo	0-3	0-3	
	Efectividad	29.90%	48.62%	
Día 42	Media (Mediana)	0.8(1)	0.75(1)	
	Rango de conteo	0-2	0-3	
	Efectividad	50.52%	58.72%	
Día 56	Media (Mediana)	0.47(0)	0.44(0)	
	Rango de conteo	0-2	0-3	
	Efectividad	71.21%	75.65%	
Día 70	Media (Mediana)	0.32(0)	0.36(0)	
	Rango de conteo	0-2	0-3	
	Efectividad	80.12%	80.18%	
Día 84	Media (Mediana)	0.21(0)	0.32(0)	
	Rango de conteo	0-1	0-3	
	Efectividad	86.75%	82.39%	
Día 98	Media (Mediana)	0.09(0)	0.18(0)	
	Rango de conteo	0-1	0-2.5	
	Efectividad	94.48%	90.09%	

FLA= fluralaner oral a 25-56 mg/Kg¹, FLB = fluralaner oral a 25-56 mg/Kg², PLA=placebo

¹ Atrevia® XR es una formulación oral a base de 50 mg de fluralaner por cada gramo de tableta, de aplicación trimestral. Atrevia® es una marca Registrada de Agrovét Market S.A. en Perú.

² Bravecto® es una formulación a base de fluralaner de aplicación trimestral. Bravecto® es una marca registrada de Intervet International B.V. en Perú.

Anexo N° 11

Cuadro 5. Score de eritema de cada grupo para cada fecha de muestreo

		Eritema		
Tiempo	Medida	FLA	FLB	PLA
Basal	Media (Mediana)	0.58(0.5)	0.65(0.5)	0.56(1)
	Rango de conteo	0-3	0-3	0-1
	Efectividad	-	-	-
Día 14	Media (Mediana)	0.38(0)	0.38(0)	0.44(0)
	Rango de conteo	0-1.5	0-3	0-1
	Efectividad	34.29%	41.03%	20.00%
Día 28	Media (Mediana)	0.3(0)	0.32(0)	
	Rango de conteo	0-1	0-3	
	Efectividad	48.57%	51.28%	
Día 42	Media (Mediana)	0.27(0)	0.27(0)	
	Rango de conteo	0-1	0-3	
	Efectividad	54.29%	58.58%	
Día 56	Media (Mediana)	0.12(0)	0.19(0)	
	Rango de conteo	0-1	0-3	
	Efectividad	79.31%	70.41%	
Día 70	Media (Mediana)	0.11(0)	0.18(0)	
	Rango de conteo	0-1	0-3	
	Efectividad	81.63%	72.31%	
Día 84	Media (Mediana)	0.07(0)	0.14(0)	
	Rango de conteo	0-1	0-3	
	Efectividad	87.76%	78.46%	
Día 98	Media (Mediana)	0.04(0)	0.14(0)	
	Rango de conteo	0-1	0-2.5	
	Efectividad	93.87%	78.46%	

FLA= fluralaner oral a 25-56 mg/Kg¹, FLB = fluralaner oral a 25-56 mg/Kg², PLA=placebo

¹ Atrevia® XR es una formulación oral a base de 50 mg de fluralaner por cada gramo de tableta, de aplicación trimestral. Atrevia® es una marca Registrada de Agrovét Market S.A. en Perú.

² Bravecto® es una formulación a base de fluralaner de aplicación trimestral. Bravecto® es una marca registrada de Intervet International B.V. en Perú.