

Evaluación del tiempo de inicio de actividad pulguicida de una formulación oral a base de fluralaner de aplicación trimestral¹ en caninos

Luis Alfredo Chávez Balarezo*
*Jefe de Sanidad Animal en Agrovvet Market S.A.

Código de Reporte Final 012-21

Resumen

El presente trabajo tuvo como objetivo evaluar el tiempo de inicio de la actividad pulguicida de una tableta masticable a base de fluralaner en caninos. Para ello se trabajó con 6 caninos naturalmente infestados por pulgas (*Ctenocephalides felis*), a los cuales se les administró una nueva formulación de fluralaner a razón de 25-56 mg/Kg¹. Se realizaron conteos para determinar la carga inicial de pulgas, se procedió a la administración del tratamiento y se mantuvo a los animales en caniles con un piso de papel blanco, donde se procedió a controlar el tiempo en el que las pulgas empezaron a caer moribundas o muertas. Se realizó el conteo de pulgas muertas a los 60, 90, 120, 180 y 240 minutos post aplicación para determinar el porcentaje de pulgas muertas. El inicio de la actividad pulguicida de fluralaner fue de 91 minutos en promedio. Se puede concluir que la aplicación de fluralaner a 25-56 mg/Kg¹ inicia su actividad en 91 minutos.

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

Abstract

The objective of the present study was to evaluate the time of onset of the flea-killing activity of a chewable tablet based on fluralaner in dogs. Six canines naturally infested by fleas (*Ctenocephalides felis*) were selected, and a new formulation of fluralaner was administered at a rate of 25-56 mg/Kg¹. Counts were made to determine the initial flea load, the treatment was administered, and the animals were kept in kennels with a white paper floor, where the time in which the dead or dying fleas began to fall was controlled. Dead fleas were counted at 60, 90, 120, 180 and 240 minutes after application to determine the percentage of dead fleas. The onset of the flea-killing activity of fluralaner was 91 minutes on average. In conclusion, the application of fluralaner at 25-56 mg/Kg¹ starts its flea-killing activity 91 minutes after the treatment in dogs.

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

1. Introducción

Fluralaner es un ectoparasitario sistémico, perteneciente a la clase de las isoxazolinás, utilizado para el control de pulgas y garrapatas en perros (Walther et al. 2014). 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).

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, Paul, et al., 2014). Una dosis administrada vía oral de fluralaner comienza a eliminar pulgas (*Ctenocephalides felis*) en el perro desde la 1 hora después del tratamiento (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).

El estudio realizado por Rohdich y colaboradores (2014), demuestra que Fluralaner

¹ Atrivia® XR es una formulación oral a base de 125 mg de fluralaner por cada gramo de tableta, de aplicación trimestral. Atrivia® es una marca Registrada de Agrovvet Market S.A. en Perú.

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 e *Ixodes* spp. ninfas).

También se ha observado efectividad contra otros ectoparásitos como *Triatoma infestans*, vector que transmite la enfermedad de chagas (Laiño 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; 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.

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 evidenció ninguna reacción adversa durante los 112 días de observación post tratamiento (Walther, Allan, 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 el tiempo de inicio de la actividad ectoparasiticida de fluralaner oral en caninos.

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 en noviembre del 2021.

5. Materiales y Métodos

5.1. Diseño experimental

Se trabajo con un total de 6 caninos naturalmente infestados con pulgas. Se realizó un conteo inicial de pulgas mediante el conteo visual por áreas (Dryden et al., 1994). Luego se procedió a realizar la aplicación del tratamiento a la hora 0. Los animales se mantuvieron en caniles individuales con el piso forrado de papel blanco, de modo que se pudiera ver las pulgas y/o garrapatas que cayeran moribundas o muertas. El tiempo total de monitoreo fue de 4 horas.

El estudio fue enmascarado para el personal encargado de la monitorización de los animales y caniles.

El monitoreo de los animales luego de la aplicación del producto también incluyó la evaluación clínica dentro de los 15 y 30 minutos posteriores al tratamiento para determinar la posible presencia de efectos adversos.

5.2. 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 de 6 meses, de ambos sexos, cualquier raza, con un peso mayor a 1 kg.

Se incluyeron animales con una infestación mayor a 5 pulgas y 5 garrapatas por animal, según lo recomendado en estudios bajo infestaciones naturales (Marchiondo et al., 2013). 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 antipulgas 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

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

El tratamiento fue una tableta masticable con fluralaner a una dosis de 25-56 mg/kg¹. La administración de las tabletas fue realizada por personas instruidas y aptas para dicha tarea

6. Evaluación de la Efectividad

Para determinar la carga de pulgas se utilizó la técnica conteo por áreas. Los recuentos de áreas se realizaron en seis 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 cabello contra su dirección natural con ambas manos hasta que el área esté cubierta y se limitó a 1 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 tomó los tiempos en que las primeras pulgas caían moribundas o muertas de cada animal. Se establecieron como puntos de control para determinar la efectividad los 60, 90, 120, 180 y 240 minutos post aplicación del producto.

Para determinar la efectividad se dividió el conteo de pulgas en cada tiempo de monitoreo entre el conteo basal, para poder determinar el porcentaje de pulgas eliminadas.

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 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.

8. Resultados

Como se observa en el cuadro N°1 el inicio de actividad promedio fue de 91 minutos. Sin embargo, en algunos animales la primera pulga cayó a los 88 minutos. La efectividad lograda a

los 240 minutos post aplicación fue de 45.41%, aunque en uno de los animales llegó al 66%.

9. Conclusiones

- El inicio de la actividad pulgicida de fluralaner² a una dosis de 25-56 mg/kg por vía oral es en promedio a los 91 minutos post-aplicación.

10. Autores del RF

AgrovET MARKET

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

11. Referencias Bibliográficas

- 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). 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). <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>
- 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

¹ Atrivia® XR es una formulación oral a base de 125 mg de fluralaner por cada gramo de tableta, de aplicación trimestral. Atrivia® es una marca Registrada de AgrovET Market S.A. en Perú.

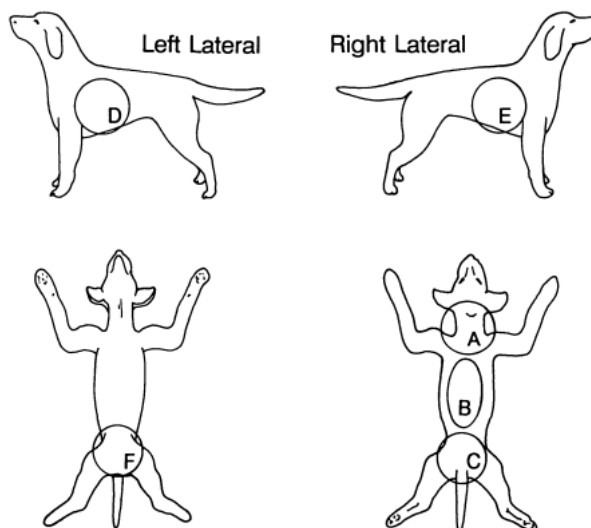
² Atrivia® XR es una formulación oral a base de 125 mg de fluralaner por cada gramo de tableta, de aplicación trimestral. Atrivia® es una marca Registrada de AgrovET Market S.A. en Perú.

- 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>
- Rohdich, N., Roepke, R. K., & Zschiesche, E. (2014). A randomized, blinded, controlled and multi-centered 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., & Heckerth, 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, 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), 1–3. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-7-86>
- Williams, H., Young, D. R., Qureshi, T., Zoller, H., & Heckerth, 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/10.1186/1756-3305-7-275>

12. Anexos

Anexo N°1

Figura 1. Zonas de conteo por áreas



Anexo N°2

Cuadro N°1. Media, mediana, rangos de conteo y efectividad de cada tiempo en el control de pulgas

Inicio de actividad	Promedio	91'
	Rango	88'-98'
Conteo basal	Media(mediana)	185(179)
	Rango de conteo	95-261
90'	Media(mediana)	0.83(1)
	Rango de conteo	0-2
	Efectividad	0.45%
120'	Media(mediana)	9.83(9.5)
	Rango de conteo	2-19
	Efectividad	5.32%
180'	Media(mediana)	30(29.5)
	Rango de conteo	19-42
	Efectividad	16.22%
240'	Media(mediana)	84(89.5)
	Rango de conteo	38-114
	Efectividad	45.41%