

**ACTUALIZACIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS  
IMIDACLOPRID, PERMETRINA, MOXIDECTINA, SPINOSAD, AFOXOLANER,  
SAROLANER Y FLURALANER, PRESENTES EN ANTIPARASITARIOS POUR-  
ON Y TABLETAS ORALES PARA CANINOS**

**NATALIA ANDREA GALLEGO MEJÍA**

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS APLICADAS Y AMBIENTALES  
U.D.C.A**

**FACULTAD DE CIENCIAS PECUARIAS**

**BOGOTÁ D.C**

**2019**

**ACTUALIZACIÓN BIBLIOGRÁFICA SOBRE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS  
IMIDACLOPRID, PERMETRINA, MOXIDECTINA, SPINOSAD,  
AFLOXOLANER, SAROLANER Y FLURALANER, QUE SE ENCUENTRAN EN  
ANTIPARASITARIOS POUR-ON Y TABLETAS ORALES PARA CANINOS**

**NATALIA ANDREA GALLEGO MEJÍA**

**Monografía para optar el título de:**

**MÉDICO VETERINARIO**

**DIRECTOR**

**DR MARCO GIOVANNY LEAL GARCIA**

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS APLICADAS Y AMBIENTALES  
U.D.C.A**

**MEDICINA VETERINARIA**

**BOGOTÁ D.C  
2019**

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco primeramente a Dios, porque me dio su amor y su bondad para terminar esta monografía. Hoy me permite disfrutar del gozo de este gran logro a pesar de todas las dificultades que surgieron en el camino.

Le doy gracias a mis padres, James Gallego y Beatriz Mejía por los esfuerzos que hicieron durante este tiempo para poder llegar a esta meta, les agradezco su comprensión, amor y cariño para conmigo, la paciencia y dedicación que me dieron para poder seguir adelante y no rendirme frente a las dificultades.

Gracias a mi hermana Laura y a mi prima Melissa por el apoyo que me dieron, por las ayudas y también las confrontaciones que me sirvieron para ser mejor y seguir adelante siendo una persona más íntegra.

Agradezco también a mi tutor Marco Leal García por creer en mí y ver una persona honesta, colaboradora y respetuosa, le agradezco su apoyo incondicional y por hacerme crecer profesionalmente.

Por último, pero no menos importante, a todos mis amigos que estuvieron presentes durante la carrera y que sin ellos no hubiera podido seguir en los momentos más duros; con ellos compartí más que la carrera, compartí la vida, los buenos y malos momentos durante seis años.

## **TABLA DE CONTENIDO:**

<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>5</b>
<b>ECTOPARÁSITOS:</b>	<b>7</b>
<b>PULGAS</b>	<b>7</b>
<b>GARRAPATAS</b>	<b>8</b>
<b>ÁCAROS</b>	<b>12</b>
<b>MOSCAS Y MOSQUITOS</b>	<b>14</b>
<b>PIOJOS</b>	<b>15</b>
<b>ENDOPARÁSITOS</b>	<b>17</b>
<b>TREMATODOS Y CESTODOS</b>	<b>17</b>
<b>FÁRMACOS UTILIZADOS EN EL CONTROL DE PULGAS</b>	<b>22</b>
<b>SPINOSAD</b>	<b>22</b>
<b>ÁFOXOLANER, FLURALANER Y SAROLANER</b>	<b>24</b>
<b>IMIDACLOPRIDD, PERMETRINA Y MOXIDECTINA</b>	<b>32</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>39</b>

## INTRODUCCIÓN

Las parasitosis son enfermedades infecciosas causadas por parásitos como protozoos, vermes (cestodos, trematodos, nematodos) y/o artrópodos. Hay parásitos internos como externos. Estos organismos pueden vivir sobre un huésped o en su interior y se alimenta a expensas de él (CDC, 2016).

Los parásitos internos o endoparásitos son, en su mayoría, gusanos planos o redondos (nematodos y cestodos respectivamente). Los más comunes son los redondos o lombrices intestinales, gusanos con ganchos y gusanos en forma de látigo enrollado (Posada, 2013). La parasitosis intestinal en caninos ha sido considerada una de las más importantes patologías asociada a cuadros clínicos con diarrea, deshidratación, emesis e incluso con sintomatología respiratoria como tos, secreción nasal y en ocasiones cuadros crónicos con anemia y anorexia. Pueden presentar modificaciones en el pelaje y condiciones de desnutrición debido a alteraciones del metabolismo proteico, reducción de minerales y depresión del funcionamiento enzimático (Sierra et al., 2014).

Los parásitos externos, también llamados ectoparásitos, incluyen diversas clases de artrópodos de diferentes subclases como la *Acari* y la clase *Insecta*, dónde podemos encontrar garrapatas, ácaros, pulgas, piojos, flebótomos, mosquitos y moscas (Hills, 2018). Los ectoparásitos son importantes para la salud humana y animal. Dado su efecto alérgico, tóxico y expoliatriz tanto en el animal como en el humano. Causan un desbalance sistémico, generando un efecto negativo en el hospedador; además, lo hace propenso a adquirir otras enfermedades por inmunosupresión. Todas las especies en cualquier etapa etaria pueden padecer parasitosis externa; sin embargo, los más susceptibles son los animales jóvenes (Pulido, 2016).

Los endectoparasiticidas en su mayoría funcionan controlando endoparasitos de las especies *Strongiloides*, *Taenia spp*, *Ancylostoma spp*, *Toxocara spp*, *Trichuris spp*, *Echinococcus spp*, *Dipylidium spp*, formas quísticas de *Giardia*, *Dirofilaria spp*, *Capillaria spp.*, y ectoparásitos como pulgas, garrapatas, ácaros y mosquitos (ESCCAP, 2018) (Posada, 2013).

Se sabe que, hacia 1970, se empezó a desarrollar pulguicidas diferentes a los organoclorados como DDT (diclorodifeniltricloroetano), HCH (hexaclorociclo-hexano), toxafeno y la dieldrina. Para 1973, se empieza a sintetizar a partir de las piretrinas naturales: la permetrina, el primer piretroide sintético con efecto residual más prolongado y de menor toxicidad para los animales y el hombre. Hacia el final del siglo XX se sintetizan nuevas moléculas como el fluazurón, fipronilo, lufenurón, imidacloprid y metopreno, los cuales fueron adaptados para uso oral o local (Botana et. al, 2002).

En el mercado hay diferentes principios activos para tratar infestaciones de endo o ectoparásitos. Anteriormente, y aún en la actualidad, se utilizan fármacos como el albendazol, pamoato de pirantel, fenbendazol e ivermectina como los principios activos de elección para combatir los endoparásitos. En el caso de los parásitos externos se utilizaba con más frecuencia el fipronilo, las permetrinas y la ivermectina, estos productos a grandes rasgos los

que generan es una parálisis muscular. En la actualidad hay varios productos farmacológicos que en su composición tienen un principio activo diferente a los anteriormente mencionados. También se encuentran en el mercado productos que llevan dos principios activos que ayudan a controlar los ecto y endoparásitos por medio de una unidosis.

La FDA es el ente responsable de controlar los medicamentos veterinarios; sin embargo, algunos productos para el control de parásitos externos entran dentro de la jurisdicción de la EPA. La FDA y la EPA trabajan de la mano para asegurar el cumplimiento de todas las leyes y reglamentos correspondientes. En general, los productos para eliminar pulgas y garrapatas que se administran por vía oral o mediante una pipeta en el dorso. La FDA reporta que en 2009 aumentaron los reportes de incidentes con los productos de unción dorsal, en 2011 tomaron medidas en respuesta a al análisis de los tratamientos aplicados, entre ellos exigían a los fabricantes mejorar las etiquetas, haciendo más claras las instrucciones de uso incluyendo las palabras “perro” o “gato” y “únicamente” a todo lo largo de las instrucciones de uso y aplicación de la ampolla, así como texto detallado sobre los efectos secundarios (FDA, 2014).

Para este trabajo se habló con 5 veterinarios entre ellos visitantes médicos a los cuales se les preguntó si se habían tenido problemas en la aplicación de los productos antipulgas y si tenían claridad en el modo de empleo, uso, aplicación, en el mecanismo de acción o de cómo funcionan estos productos; 2 de los veterinarios encuestados respondieron que sabían administrarlo y tenían claro los tiempos de acción pero no tenían claridad sobre cómo funcionan sobre el animal, 2 de los veterinarios que eran visitantes médicos mencionaban que dentro de los clientes que tenían podían afirmar que solo un 30% sabían el uso y manejo de estos medicamentos con claridad, el último veterinario si tenía claro el modo de uso, empleo, administración y la forma en que se distribuye en el animal. A raíz de estas preguntas se puede concluir que actualmente en Colombia hay médicos veterinarios que emplean los antiparasitarios de forma errada; no tienen claridad de la farmacodinamia y farmacocinética. Además, tampoco saben en qué casos se debe utilizar los antipulgas y/o garrapaticidas y con qué frecuencia lo deben hacer (Encuesta en primera persona).

La actualización bibliográfica se realizará recopilando información de bases de datos como Science Direct, ProQuest, ResearchGate, BiOne complete, PubMed, Scielo. Asimismo, consultando libros de texto como Farmacología veterinaria: Fundamentos y aplicaciones terapéuticas, Veterinary: pharmacology and therapeutics, y revistas científicas como JAMA (The Journal of the American Medical Association) y AJVR (American Journal of Veterinary Research). La búsqueda por Internet se efectuará a través de buscadores como Google Académico. Para la búsqueda se usarán palabras claves como Antiparasitarios externos en caninos, *pour-on*, tabletas, Afloxolaner, Spinosad, moxidectina, isoxazolinas, fluralaner, imidacloprid, se tendrán en cuenta los artículos que se hayan publicado desde el año 2.000 en adelante y que se encuentren en idioma: Inglés, portugués y español.

Este trabajo quiere plantear y aclarar, las creencias y opiniones equivocadas que tienen algunos profesionales con el uso de fármacos antiparasitarios externos e internos que vienen en presentación *POUR-ON* (Advocate<sup>®</sup>, Advantage<sup>®</sup>, Advantix<sup>®</sup>) y *TABLETAS ORALES* (Bravecto<sup>®</sup>, Nexgard<sup>®</sup>, Comfortis<sup>®</sup>) en caninos. Asimismo, se realiza una cartilla de consulta rápida donde se reúna la información bibliográfica y sea de fácil acceso para los estudiantes y profesionales del sector.



## **ECTOPARÁSITOS:**

Los ectoparásitos, incluyen diversas clases de artrópodos de diferentes subclases como la *Acari* y la clase *Insecta*, dónde podemos encontrar garrapatas, ácaros, pulgas, piojos, flebótomos, mosquitos y moscas (ESSCAP, 2018). Para este trabajo se tendrán en cuenta las pulgas, garrapatas y ácaros.

### **Pulgas**

Las pulgas son ectoparásitos, insectos no alados pequeños de 1 a 10 mm de longitud, del Phylum Arthropoda, clase Insecta, orden *Siphonaptera*, familias *Pulicidae* y *Tungidae*, con varios géneros y más de 2.500 especies descritas en el mundo. Su cuerpo aplanado evidencia un proceso de adaptación a sus hospederos. Varias especies se han adaptado a diferentes hospederos, siendo *Ctenocephalides canis* y *Ctenocephalides felis* las especies más comúnmente estudiadas en el área de la salud animal (Zapata, 2012; Gunn y Pitt, 2012; Mullen y Durden, 2009).

Las infestaciones causadas por estos ectoparásitos se asocian con pérdida de sangre, hipersensibilidad y transmisión de parásitos como *Hymenolepis nana*, *Hymenolepis diminuta* y *Dipylidium caninum* y enfermedades bacterianas como borreliosis, bartonellosis, anaplasmosis y micoplasmosis. Su ciclo de vida consta de: huevo, tres estadios larvales, pupa y adulto; es decir, realiza una metamorfosis completa que puede prolongarse durante tres semanas. El desarrollo del ciclo completo puede variar según la temperatura, por ejemplo, para *C. felis* es de 40 días a 15 °C o de 13 días a 30 °C (Orozco et al., 2008; Zapata, 2012).

Las hembras pueden colocar alrededor de 300 a 400 huevos en el suelo, alfombras, camas, muebles, etc. Los huevos son lisos y se encuentran generalmente en los lugares donde el animal permanece más tiempo. La fase larvaria no es parásita y usualmente se alimenta de detritus provenientes del hospedero. Aunque algunas especies requieren de sangre para su crecimiento, la obtienen de las heces de pulgas adultas. Una vez completado el estadio de instar, la larva teje un capullo y entra en una etapa de prepupa, para luego mudar a pupa (Pulido et al., 2016; Orozco et al., 2008; Mullen y Durden, 2009).

El estrés de la pupa, también llamada la emergencia del adulto del pupario, se lleva a cabo como respuesta a determinadas vibraciones o a un aumento del CO<sub>2</sub>. Sin estos estímulos de emergencia, las pulgas pueden permanecer quiescentes durante mucho tiempo (hasta 234 días para *C. canis*). Los adultos permanecen en su hospedero, pero usualmente se mueven alrededor de este para alimentarse. Su cuerpo aplanado les permite arrastrarse fácilmente entre los pelos y plumas, y pueden moverse entre hospederos cercanos. Asimismo, pueden correr muy rápido y sus largas patas posteriores le permiten realizar saltos hasta de 30 cm de largo. Los adultos solo emergen de sus pupas hasta que detectan que el hospedador ha ingresado a su nido, lo que explica que en algunos domicilios que han permanecido desocupados por mucho tiempo, los nuevos ocupantes comienzan a “vivir con pulgas” (Zapata, 2012; Escap, 2012; Pulido et al., 2016).

Los adultos infectan a la mayoría de mamíferos y aves, induciendo reacción alérgica. Su color característico los mimetiza en animales de pelo oscuro y su capacidad de salto los hace difíciles de atrapar. Carece de ojos compuestos, aunque tienen un grupo de ocelos que



les permite detectar cambios de intensidad de luz, la cual tienden a evitar. Su aparato bucal posee un labio y palpos labiales diseñados para penetrar la piel y alimentarse de sangre del hospedero, que es conducida hacia el interior a través de un canal denominado epifaringe. Muchas especies presentan cerdas dispuestas hacia atrás y espinas en fila denominadas ctenidios, lo que facilita su agarre al pelo o plumas, dificultando su extracción. En el extremo posterior de la superficie dorsal se encuentra el pigidio, una estructura sensorial que detecta vibraciones y es útil para escapar de posibles depredadores. La cabeza de *C. canis* está fuertemente redondeada en su región anterior, mientras que en *C. felis* es alargada. Los ctenidios genales miden aproximadamente de la mitad de la segunda espina. En *C. canis*, la tibia de las patas posteriores normalmente tiene las dos últimas setas laterales interiores separadas y casi de la misma longitud; en tanto que en *C. felis*, la tibia del tercer par de patas. Normalmente tiene una sola seta lateral inferior interna (Pulido et al., 2016; Linardi y Costa, 2012; Zapata, 2012).

En Colombia se han reportado muy pocos estudios sobre la distribución de la pulga *C. felis* y ha sido muy difícil determinar en qué lugares del país se ubican con mayor frecuencia. Sin embargo se reporta un estudio en la Universidad de Caldas, en el que se obtuvieron 3.698 de pulgas tomadas de 140 perros y 30 gatos. Se reconocieron principalmente la pulga *C. felis* con el 94,2%, *Pulex irritans* con el 5,8% y un solo ejemplar de *Xenopsylla cheopis* (Cuervo et. al., 2014).

Otro estudio realizado en la universidad CES de Medellín reporta que se obtuvieron, en total 3.100 pulgas de 162 animales muestreados, los caninos tomados fueron de diferentes razas y estaban en una edad entre 4 meses y 12 años. Las pulgas obtenidas; 1.659 (53.6%) pertenecían a la especie *Ctenocephalides canis* y 1.441 (46.4 %) a la especie *Ctenocephalides felis*; el estudio se llevó a cabo en los siguientes municipios del Valle de Aburrá: Barbosa, Bello, Copacabana, Envigado, Girardota, La Estrella y Medellín. La especie predominante en 5 de las 7 localidades fue la *C. canis*, con excepción de Envigado y Copacabana. No hubo diferencia estadística entre el porcentaje de presencia de pulgas de las dos especies (Orozco et.al., 2008).

## **Garrapatas**

Las garrapatas son ectoparásitos obligados de distribución mundial, que pertenecen al Phylum *Arthropoda*, Subphylum *Chelicerata*, clase *Aracnida*, subclase *Acari*, orden *Acarina*, suborden *Ixodida* (Metastigmata) y familias *Argasidae* (garrapatas blandas), *Ixodidae* (garrapatas duras) y *Nutellidae*. La familia *Nuttalliellidae* contiene una sola especie oscura, *Nuttalliella numaqu*, que se encuentra en Sudáfrica, pero cuyo principal huésped no se conoce y el ciclo de vida aún no se ha determinado). Se alimentan de sangre y necesitan de un animal al cual parasitar (aves, reptiles, mamíferos e incluso en algunos casos, anfibios) o humano para sobrevivir y reproducirse. Hasta hace algunos años se han encontrado a estos ectoparásitos en otros individuos, haciendo alusión al proceso evolutivo y epizootiológico al atravesar la barrera entre especies, lo cual señala que se puede brindar nuevas condiciones para que microorganismos transmitidos por dichos vectores puedan adaptarse a nuevos hospederos. Se han considerado como microorganismos transmitidos por garrapatas con interés veterinario y zoonótico: *Babesia sp.*, *Anaplasma marginale*, *Ehrlichia spp.*

*Francisella tularensis*, *Coxiella burnetii*, *Borrelia spp.*, y varios virus (Gunn y Pitt, 2012; Pulido et al., 2016; Zapata, 2012).

Estos artrópodos son pertenecientes a la familia *Ixodidae*. Se denominan garrapatas duras debido a que presentan un escudo duro (quitinoso) localizado en la parte dorsal del cuerpo; que, en el caso de las hembras adultas, ninfas y larvas, ocupa el tercio anterior, mientras que en los machos adultos cubre toda la superficie. Las características morfológicas del escudo dependen del género, siendo en algunos casos ornamentados, lo que puede ayudar en la identificación. El capítulo se proyecta anteriormente y es fácilmente visible desde la parte superior en todos los estadios del desarrollo (Pulido et al., 2016).

Las garrapatas de la familia *Argasidae* son clasificadas como garrapatas blandas, cuya principal característica es la ausencia de escudo en la superficie dorsal, así como la localización subterminal o ventral del capítulo en las adultas, lo que no permite su visualización desde la parte dorsal, y que en el caso de larvas y ninfas puede tener una localización terminal. En general, las garrapatas de esta familia son coriáceas, de tegumento rugoso, grisáceas y carecen de ojos. La cutícula está cubierta con espinas y el dimorfismo sexual se limita a leves diferencias en la apertura genital, donde en el macho es más pequeño y arqueado con presencia de un opérculo (Stafford, 2007; Bowman, 2009).

Las garrapatas son fácilmente detectables sobre sus hospedadores y pueden ser retiradas manualmente de la piel del hospedador; sin embargo, se debe tener en cuenta que las piezas bucales llamadas hipostoma generalmente están firmemente incrustadas en la piel. Algunas también secretan químicos que actúan como un pegamento para anclarse más al hospedero. Un método para desprender la garrapata es adicionando sobre ella un trozo de algodón empapado en anestésico o colocando cerca de ella un objeto caliente. Aunque cualquier intento de sacar una garrapata de su hospedador generalmente resulta en la separación de la garrapata, se dejan las piezas bucales incrustadas en el tejido del animal. Lo más adecuado para extraer las garrapatas es girarlas y halarlas, aunque a menudo es más simple dejar que se caigan por sí solas. Las garrapatas están divididas en coxa, trocánter, fémur, patela, tibia, metatarso, tarso, ambulacro y uñas). Estos parásitos tienen una estructura sensorial llamada órgano de Haller en los segmentos tarsales de las primeras patas. El órgano de Haller consiste en un hoyo anterior y una cápsula proximal; la región del hoyo detecta la humedad y la región de la cápsula se utiliza para la olfacción (Gunn y Pitt, 2012; Pulido et al., 2016).

Durante el desarrollo de las garrapatas se pueden observar cuatro estadios evolutivos: huevo, larva (6 patas), ninfas (8 patas) sexualmente inmaduras y adultos sexualmente maduros (8 patas). Esto último ocurre al desprenderse del hospedero y cuyos cambios son reconocidos como una metamorfosis incompleta. Después de un periodo de alimentación de 7 a 12 días, la hembra adulta ingurgitada (llena de sangre), cae al suelo para realizar la oviposición (Pulido et al., 2016).

Según un estudio realizado por Acevedo *et.al*, 2019 en Colombia se encuentran diferentes especies de garrapatas de los géneros *Amblyomma*, *Ixodes*, *Haemaphysalis*, *Rhipicephalus* y *Dermacentor*. El género con mayor variedad es *Amblyomma* con 29 especies, seguido de *Ixodes* con 11 especies, y de los géneros *Dermacentor*, *Haemaphysalis*

y *Rhipicephalus* se reportan dos especies para cada uno. Las especies se distribuyen en la mayoría de los departamentos de Colombia y en una amplia diversidad de hospederos entre los cuales se encuentran animales domésticos, sinantrópicos y silvestres. Adicionalmente algunas garrapatas podrían jugar un papel como vectores potenciales de diversos microorganismos que pueden afectar a la salud pública y veterinaria

*Rhipicephalus microplus* llamada actualmente *Boophilus microplus*, es una garrapata de un solo hospedero que se ha reportado infestando principalmente a bovinos, aunque también se encontraron reportes en otros animales domésticos y silvestres, como ovinos, caprinos, equinos, porcinos, caninos, chigüiro (*Hydrochoerus hydrochaeris*), venados (*Odocoileus spp.*) y venados de cola blanca (*Odocoileus virginianus*), Ocasionalmente se ha reportado en humanos.

Es la especie de garrapata con más amplia distribución en el país, encontrándose en altitudes que van desde 0 hasta 2400 m.s.n.m, e incluso se ha reportado su presencia hasta los 2903 m.s.n.m, evidenciando un aumento de la distribución altitudinal, se ha reportado en todas las regiones naturales del país; desde el Caribe, en los departamentos de Atlántico, Bolívar, Cesar, Córdoba, Guajira, Magdalena y Sucre, hasta la región Pacífica, donde hay reportes en los departamentos del Cauca, Valle del Cauca y Nariño, donde hay más reportes es en la región Andina en los departamentos de Antioquia, Boyacá, Caldas, Cundinamarca, Huila, Norte de Santander, Quindío, Risaralda, Santander y Tolima, en los Llanos orientales se ha reportado principalmente en el departamento del Meta, probablemente por ser este un importante productor ganadero.

*Rhipicephalus sanguineus*, Esta especie, conocida como garrapata café del perro, ha sido reconocida en los últimos años como un complejo de especies que hacen su ciclo en tres hospederos, presenta hábitos endofílicos y se puede encontrar domiciliada. El principal hospedero es el perro doméstico, pero además se ha encontrado parasitando bovinos, conejos, equinos, ovejas, zorros cangrejeros (*Cerdocyon thous*) e incluso humanos.

En Colombia se han reportado en las cuatro regiones naturales, en los departamentos de: Amazonas, Antioquia, Atlántico, Arauca, Bolívar, Caldas, Casanare, Córdoba, Cundinamarca, Meta, Nariño, Quindío, Risaralda, Sucre, Tolima y Valle del Cauca.

*Dermacentor nitens*, (clasificada previamente en el género *Anocentor*), es una garrapata de un solo hospedero y es comúnmente conocida como la garrapata tropical del equino. Generalmente parasita caballos, mulas y burros; pero también se ha informado en el país parasitando al hombre y otros animales, tales como bovinos, caninos, porcinos, ovejas, ratas de agua tales como *Syngmodontomys alfari* y *Nectomys squamipes*. También se ha encontrado sobre artiodáctilos como alpacas (*Vicugna pacos*), en lagomorfos como conejo de california *Sylvilagus floridanus*, y roedores como capibaras.

Se ha reportado en todas las regiones naturales de Colombia, en los departamentos de Amazonas, Antioquia, Arauca, Bolívar, Caldas, Casanare, Cauca, Córdoba, Cundinamarca, Guaviare, Huila, Meta, Nariño, Risaralda, Santander, Sucre, Tolima y Valle del Cauca.

*Amblyomma cajennense*, Esta garrapata fue descrita en el año 2014 como un complejo de por lo menos seis especies (*Amblyomma mixtum*, *Amblyomma patinoi*, *Amblyomma cajennense sensu stricto*, *Amblyomma interandinum*, *Amblyomma sculptum* y *Amblyomma tonelliae*), El ciclo de este complejo de garrapatas se realiza en tres hospederos y es reconocida en el país por presentarse a nivel de climas cálidos y templados, además de parasitar un amplio rango de hospederos como animales domésticos, silvestres e inclusive humanos. Entre los animales domésticos se tienen como hospederos más reportados los equinos, pero también se ha reportado infestando caninos, bovinos, felinos, ovinos, porcinos, y aves como el pavo común. Entre los hospederos silvestres reportados se encuentran roedores como la rata arrocera (*Transandinomys bolivaris*, antes *Oryzomys bombycinus*), los capibaras (*H. hydrochaeris*), los coatíes (*Nasua nasua*, antes *Nasua sociales*), los armadillos (*Dasypus kappleri*), los osos hormigueros (*Tamandua tetradactyla* y *Myrmecophaga tridactyla*), los venados de cola blanca (*O. virginianus*) y las guaguas (*C. paca*).

Se ha reportado en 14 departamentos del país que hacen parte de cuatro regiones naturales, exceptuando la Amazonía. La mayoría de los reportes se han originado principalmente a partir de estudios de la epidemiología de la fiebre manchada de las Montañas Rocosas y en una menor proporción por su impacto en la salud animal. Los departamentos en los cuales se ha registrado son: Antioquia, Atlántico, Arauca, Bolívar, Caldas, Casanare, Cauca, Cesar, Córdoba, Cundinamarca, Huila, Magdalena, Meta, Santander, Sucre, Tolima y Valle del Cauca, en el país se han descrito dos especies de este complejo, *A. patinoi* y *A. mixtum*.

*Amblyomma ovale*, Es una garrapata de tres hospederos que se ha reportado infestando comúnmente a roedores pequeños y cánidos. Los reportes han involucrado hospederos como los caninos, bovinos, equinos, aves, nutrias, mustélidos como el hurón mayor y comadreja (*Eira barbara* y *Mustela frenata*), coatíes (*Nasua*), mapache cangrejero (*Procyon cancrivorus*), tapires (*Tapirus*), roedores pequeños tales como la rata arrocera (*Transandinomys talamancae*) y la rata semiespinosa (*Proechimys semispinosus*). Los departamentos donde se ha registrado su presencia son: Antioquia, Chocó, Córdoba, Cundinamarca, Guaviare, Meta, Nariño, Sucre, Tolima y Valle del Cauca.

*Amblyomma dissimile*, Es una garrapata que parasita más que todo a los reptiles tales como iguanas (Iguana iguana), serpientes (*Spilotes pullatus*, *Corallus hortulanus*, *Boa imperator* y *Boa constrictor*), lagartos (*Basiliscus basiliscus*), caimanes (*Caiman crocodilus*), y tortugas (*Kinosternon scorpioides*). Se tienen reportes en hospederos excepcionales como anfibios (*Rhinella marina*), caninos, bovinos e incluso en humanos pero sin determinar localidad, aunque se han reportado en Antioquia, Atlántico, Caldas, Córdoba, Casanare, Huila, Quindío, Magdalena, Meta, Sucre, Tolima y Valle del Cauca.

## Ácaros

Los ácaros pertenecen al *Phylum Arthropoda*, *Subphylum Chelicerata*, clase *Arachnida*, subclase *Acari*. En el Superorden *Anactinotrichida* están los órdenes *Ixodida* y *Mesostigmata*, y en el Superorden *Actinotrichida* los órdenes *Prostigmata*, *Astigmata* y *Oribatida*. Asimismo, basados en la morfología de los artrópodos, se reconocen ácaros sarcópticos y no sarcópticos.

Los artrópodos aparecieron en los mares del Cámbrico hace más de 500 millones de años y desde entonces han sido el grupo dominante sobre la tierra, la palabra ácaro es el término latino del griego akarés “diminuto” “que no se corta”. Asimismo, se sabe que habitan en las casas desde hace más de dos milenios .

Las especies ectoparásitas se adaptan para vivir en la superficie del hospedero, alimentándose de las exudaciones y del raspado de las capas externas de la piel. Sin embargo pueden invadir los tejidos superficiales, atacar las células vivas y beber sus fluidos. En otras ocasiones desde la superficie pueden perforar hasta los tejidos y chupar fluidos y aun sangre. Cuando así se comportan pueden permanecer adheridos al hospedero en forma más o menos permanente o visitarlo a intervalos de tiempo determinados (Herrera, 2008).

La incomodidad generada por los ácaros en el hospedero es uno de los primeros signos clínicos a tener en cuenta, esto se debe a la irritación, prurito, dermatitis persistentes y a las lesiones ocasionadas por la penetración subcutánea de los ácaros ante la creación de túneles en el estrato córneo de la piel, o como en el caso de *Demodex spp.* por su localización en el estrato córneo. Adicionalmente, se presentan infecciones bacterianas secundarias (Pulido et al., 2016, Mullen y Duren, 2009).

La transmisión ocurre por contacto directo con animales infectados o por medio de materiales contaminados como camas y pisos, así como de madres a sus crías durante el periodo de lactancia). El ciclo de vida de los ácaros puede durar cuatro semanas, incluyendo uno o varios estadios: el huevo (eclosiona en 4 a 6 días), prelarva (3 a 6 días), larva (3 a 5 días), protoninfa (4 a 5 días), deutoninfa (6 a 10 días), tritoninfa y adulto. El desarrollo de huevo a adulto puede durar de 2 a 3 semanas. Los huevos pueden ser depositados externamente o son mantenidos en el útero de la hembra hasta la eclosión (Pulido et al., 2016; Escap, 2012; Mullen y Durden, 2009).

El cuerpo del adulto está dividido en dos secciones: la sección anterior llamada gnatosoma y la sección posterior llamada idiosoma. El gnatosoma consta de palpos (órganos sensoriales para estímulos químicos y táctiles), generalmente con cinco secciones, y quelíceros, empleados para la sujeción del alimento, con tres segmentos, que terminan en la quela o pinza. Algunos presentan ciertas variaciones, por ejemplo, *Psorosptes ovis* posee además un hipostoma o ‘subcapítulo’ en forma de U (Pulido et al., 2016). El idiosoma está conformado por el podosoma (porción anterior del cuerpo conteniendo las patas), el opistosoma (región del cuerpo posterior a las patas), el propodosoma (dos primeros pares de patas) y el histerosoma (inicia en el tercer par de patas hasta finalizar el cuerpo). Las patas se dividen en segmentos que termina en uñas o cerdas (Mullen y Durden, 2009). Las larvas o estadios juveniles solo presentan tres pares de patas, mientras las protoninfas, ninfas y adultos presentan cuatro pares de patas (Pulido et al., 2016).

La demodicosis canina es una dermatopatía muy común, provocada por habitantes normales de la flora de la piel de los perros como son las especies de ácaros (*Demodex spp.*), producen lesiones características de la enfermedad tales como alopecia y eritema. La sobrepoblación de los ácaros puede relacionarse con el desarrollo de dermatitis leve a severa o pérdida irregular del pelo. Se presenta alta predisposición en situaciones donde el animal cursa con inmunosupresión (caninos adultos) y puede presentarse de forma congénita (los cachorros pueden presentar un factor hereditario que inactiva a los linfocitos T para la presencia de *Demodex spp.*) (Arroyo *et al.*, 2018).

La demodicosis canina es una enfermedad que se presenta hasta en un 90% de los casos de forma localizada en uno o varios focos; sin embargo, puede progresar a lesiones diseminadas convirtiéndose en una forma generalizada (Roldán, 2014). La localizada es, en la mayoría de los casos, autolimitante y se presenta en cachorros menores de 6 meses de edad; mientras que la generalizada, considerada entre las enfermedades dermatológicas más graves, puede presentarse secundaria a otra enfermedad sistémica subyacente o inmunosupresión por diversas causas tales como desnutrición, endoparasitismo, neoplasias, quimioterapia, endocrinopatías (Arroyo *et al.*, 2018).

El diagnóstico de la demodicosis canina se establece a partir de diversas técnicas. Una de ellas, y tal vez la más utilizada en la rutina, es el examen microscópico de raspados cutáneos profundos. Aunque se cree que la piel de perros sanos puede albergar *Demodex*, las cantidades serían muy bajas, lo cual haría extremadamente difícil su observación, entonces el diagnóstico se basa en el hallazgo de una gran cantidad de ácaros o de una mayor proporción de formas inmaduras, aunque el hecho de encontrar unos pocos no debe ser ignorado y se aconseja tomar muestras adicionales (Roldán, 2014). También es diagnosticada mediante impronta de piel con cinta de acetato, análisis microscópico del exudado cutáneo (Arroyo *et al.*, 2018).

Jofré *et al.*, en 2009 señala que la *Sarna sarcóptica*, producida por el género *Sarcoptes scabiei var canis*, afecta por lo general a animales poco cuidados, mal alimentados y que viven en condiciones de hacinamiento. Es hospedero específico, infesta rara vez a gatos y cuando se presenta, es probable la existencia de una enfermedad subyacente, como la inmunodeficiencia felina. Puede afectar a personas en contacto con mascotas, por lo que es una enfermedad con un alto potencial zoonótico.

El ácaro adulto de *S. scabiei var canis* es de forma ovoide, cuerpo no segmentado con cuatro pares de patas cortas. Las hembras tienen casi el doble del tamaño de los machos. El ciclo de vida completo dura 17 a 21 días y se lleva a cabo sobre el perro. La hembra cava túneles en el estrato córneo de la piel y deposita sus huevos. En el examen físico se aprecia alopecia, eritema ubicado preferentemente en el pabellón auricular, extremidades (codos y axila) y en la parte ventral del abdomen, que de no tratarse se generaliza; presenta un reflejo otopedal positivo. Existen portadores asintomáticos de *S. scabiei var canis*.

El diagnóstico de sarna sarcóptica se basa en la historia de intenso prurito de aparición súbita, signología clínica y el contacto de otros animales con lesiones, incluyendo al hombre.

El diagnóstico es clínico, el ácaro-test resulta negativo la mayoría de las veces, el rendimiento del raspado cutáneo es de 25% por lo tanto puede haber errores en el diagnóstico.

*Otodectes cynotis* es conocido como el ácaro de la oreja. Se alimenta de detritus del conducto auditivo externo, donde produce una reacción de hipersensibilidad secundaria a proteínas presentes en la saliva. Los signos clínicos son el prurito ótico intenso (el animal se rasca y sacude la cabeza) y el exudado ceruminoso oscuro. Pueden presentarse pacientes con prurito intenso en cabeza y cuello, dermatitis miliar y/o alopecia simétrica autoinducida con mínima o nula secreción ótica. Puede sobrevivir en el ambiente hasta 12 días. Se distribuye en la cabeza, canal vertical y horizontal, con eritema, lesiones con costras rojizas, pruriginosas y exudado. Afecta con mayor frecuencia a cachorros. Las lesiones se sobreinfectan con agentes bacterianos y fúngicos. (Arroyo *et al.*, 2018).

La acarofauna Colombiana es variable independientemente de la temperatura, humedad relativa y de las condiciones ambientales de las distintas ciudades; Colombia es un hábitat ideal para los ácaros en la Costa, en la región Andina y en los Llanos (Herrera, 2008).

## **Moscas y Mosquitos**

Las miasis es la enfermedad parasitaria producida por los estadios larvarios de diferentes clases de dípteros (moscas), estos se alimentan de tejidos vivos o muertos de cualquier animal vertebrado, incluido el hombre. Los dípteros son artrópodos de climas cálidos. Los adultos presentan dimorfismo sexual, los machos y hembras copulan y fecundan los huevos (hay especies en la cual las hembras producen directamente la larvas), se tienen varios estadios larvarios, en el primero tras salir del huevo caen al suelo y se desencadena la metamorfosis a pupa para luego emerger como adultos (Whyte *et al.*, 2012).

Hay más de 3.500 especies de mosquitos conocidas en el mundo. La mayoría causan molestias tanto en los animales como en los humanos, algunas especies tienen un papel relevante como vectores de varios organismos patógenos importantes, se conocen más de 70 especies vectores potenciales de los “gusanos” del corazón del género *Dirofilaria*, pertenecientes a los géneros *Culex*, *Anopheles*, y *Aedes* (Escap, 2012).

Las hembras adultas depositan sus huevos o larvas (200-400) en áreas húmedas y calientes de la piel (pliegues, heridas, fístulas, genitales externos, etc). Los huevos eclosionan a las 12-21 horas progresando hacia el estado de larvas, las cuales invaden los tejidos excavando profundamente y alimentándose durante un tiempo determinado de los tejidos vivos del hospedador, así como de sus fluidos orgánicos. Una infestación por un elevado número de larvas puede desencadenar un estado de shock, como consecuencia de la liberación de enzimas y toxinas de las propias larvas (Whyte *et al.*, 2012).

Todos los culícidos se desarrollan de huevo a estadio de pupa en el agua. Las hembras hacen la puesta, según las especies, el agua es de diferente origen, desde pequeños contenedores, como latas abandonadas parcialmente llenas de agua de lluvia o floreros dentro

de las casas, a zonas pantanosas o recipientes con agua en reposo. El estadio larvario siempre es acuático y las larvas salen a la superficie para alimentarse de microorganismos y también obtener oxígeno. El estadio de pupa no se alimenta, pero al contrario de lo que ocurre con las pupas de otros insectos, éstas son muy activas para huir de los potenciales depredadores. El adulto emerge del pupario usando la presión del aire y, a partir de ese momento, su vida es terrestre (Esccap, 2012).

## **Piojos**

Los molestos piojos, son frecuentes en situaciones de hacinamiento o de animales en condiciones de abandono. Es un animal pequeño que no superan 3 mm de tamaño, de cabeza triangular y no posee alas. Pero pueden ser observados a simple vista, al contrario de los ácaros. También se le conoce como “caspa andante”, porque se asemeja a pequeñas partículas de caspa amarillenta pero que se mueven sobre el animal, son parásitos que se observan con muy poca frecuencia en perros (Mullen y Duren, 2009).

Siempre viven en la superficie del animal hospedador, pasan toda la vida entre el pelaje. Son parásitos obligados, es decir, no tienen fases de desarrollo fuera del cuerpo del perro, si lo abandonan solo sobreviven unos días. La reproducción es sexual. Se cumple sobre el hospedador, las hembras depositan los huevos o liendres y mediante un cemento los fijan a los pelos del hospedador, los estadios juveniles que emergen del huevo son pequeñas réplicas de los estadios adultos ya que la metamorfosis es simple o incompleta. Las hembras pueden albergar un huevo en su interior a lo sumo dos (Esccap, 2012).

El ciclo de vida dura alrededor de tres semanas donde se ve la etapa de huevo, liendre y adulto. Los piojos son criaturas cautelosas, silenciosas y conservadoras, su desplazamiento en el hospedador se da de pelo en pelo, es decir, abandonan un pelo cuando alcanzan el otro y se transmiten entre huéspedes a través de puentes de pelos. Los adultos viven de 2 a 3 meses (Mullen y Duren, 2009).

El piojo masticador del perro, *Trichodectes canis*, puede actuar como hospedador intermediario de *Dipylidium caninum*. Pertenecen a la clase *Anoplura* (piojos picadores) y al subgrupo *Ischnocera*, que comprende piojos masticadores clasificados anteriormente como Mallophaga. Los piojos tienen una gran especificidad hacia su huésped, citándose dos especies principales en el perro: *T. canis* y *Linognathus setosus*, y solo una en el gato: *Felicola subrostratus*; Estos piojos masticadores se alimentan de restos epiteliales; por su parte, los picadores, que tienen piezas bucales que perforan la piel, se alimentan de sangre. Excepto *L. setosus*, que es un piojo picador con una cabeza típicamente alargada, todos los piojos que se encuentran en perros y gatos son piojos masticadores con cabezas típicamente anchas (Esccap, 2012).



## ENDOPARÁSITOS

Los parásitos internos se conforman por los helmintos. Allí se encuentran los platelmintos (vermes planos, trematodos y cestodos), nematodos o nematelmintos (vermes redondos), acantocéfalos (vermes de cabeza espinoza), anélidos (vermes segmentados) (Bowman, 2009; Aparicio et al., 2003).

Para esta revisión bibliográfica se tendrán en cuenta solo los trematodos, cestodos y nematodos.

### Trematodos y cestodos

El *phylum* platelmintos incluye tres clases: *Turbelaria*, *Trematoda* y *Cestoda*. Todas se caracterizan por tener el cuerpo blando, aplanado dorsoventralmente, y por ser hermafroditas. Casi todos los *Turbelaria* (planarios) son helmintos carnívoros de vida libre. Los trematodos con importancia en veterinaria se localizan como adultos en el intestino, conductos biliares, pulmones, vasos sanguíneos u otros órganos de sus hospedadores vertebrados finales. Los géneros más comunes son: *Fasciola*, *Clonorchis* y *Epistorchis* (hígado), *Fasciolopsis*, *Heterophyes*, *Metagonimus* y *Echinostoma* (intestino delgado), *Paragonimus* (pulmones) siendo el más común en perros, *Schistosoma* (hemático). En áreas endémicas, una gran proporción de la población está infectada pero asintomática, y las enfermedades están limitadas a aquellos hospedadores con importante carga parasitaria (Bowman, 2009; Aparicio et al., 2003).

Según Bowman *et al.*, en 2009 describió el ciclo biológico de los trematodos y señaló que este ciclo consiste en un desarrollo indirecto, con generaciones sexuales y asexuales que parasitan alternativamente a los hospedadores. Todos los trematodos que parasitan perros, gatos, rumiantes y caballos son de orden *Digenea*, es decir, que tienen un ciclo indirecto. “El ciclo biológico es complejo y normalmente tiene uno o dos hospedadores intermediarios (el intermediario invariablemente es un molusco), y uno definitivo (Gunn y Pitt, 2012)”. El ciclo biológico más reconocido y como ejemplo para este trabajo es el de la *Fasciola hepática*. Los adultos de *F. hepática* se localizan en los conductos biliares de rumiantes y otros hospedadores mamíferos.

Sus huevos son arrastrados a la luz intestinal con la bilis, y después salen al exterior con las heces. Cada uno de estos huevos está formado por un ovocito fecundado y un grupo de células vitelinas dentro de una cápsula operculada. Solo si los huevos caen al agua se formará una larva ciliada en su interior, denominada miracidio. El miracidio está completamente recubierto de cilios y tiene una papila cónica en su extremo anterior que le permite penetrar en el caracol, hospedador intermediario; un par de manchas oculares, un sistema nervioso, un sistema excretor rudimentario, y un grupo de células germinales que

son las progenitoras de la siguiente generación larvaria. El miracidio, que está completamente desarrollado y preparado para la eclosión después de 2 a 4 semanas con temperaturas estivales, sale de la cubierta del huevo impulsando el opérculo y nada en busca de la especie de caracol adecuada (*Lymnaea truncatula*). Si no lo encuentra en un plazo de 24 horas, el miracidio agota sus reservas energéticas y muere.

El miracidio, penetra en el caracol, pierde su cubierta ciliada y migra hacia las vías digestivas (con frecuencia el hígado), y se forma un esporocisto. Cada célula germinal se convierte en una esfera germinal como consecuencia del crecimiento y divisiones sucesivas, y cada esfera da lugar a una redia. La redia tiene una boca y órganos digestivos con los que se va alimentando de los tejidos del caracol. Las redias crecen hasta que rompen la pared del esporocisto y quedan libres en los tejidos del caracol. Al igual que el esporocisto, la redia está formada por esferas germinales, que son los progenitores de una segunda generación de redias. Cada esfera germinal de la segunda generación evoluciona a un tercer tipo de larva, la cercaria.

La cercaria es una larva parecida a un renacuajo, con un cuerpo redondeado y una larga cola para nadar. La cercaria tiene algunos órganos propios del adulto (ventosa oral y ventral, boca, faringe, intestino bifurcado y canales excretores con células flamígeras) y precursores de los órganos reproductores. Las células secretoras especiales a lo largo de la faringe son estructuras puramente larvarias: segregan la pared del quiste en el que acabará la fase larvaria a la espera de ser ingerida por un rumiante. Cuando se han desarrollado por completo al cabo de uno o dos meses si las temperaturas son cálidas, la cercaria abandona la redia a través del poro genital y se abre paso por los tejidos del caracol para salir al agua que lo rodea. Después de nadar un poco la cercaria, migrará a una distancia corta por encima del nivel del agua, en la superficie de alguna planta y se enquista, perdiendo su cola para transformarse en metacercaria: forma infectante para la oveja y otros mamíferos herbívoros. Tras la ingestión, la pared del quiste de la metacercaria es digerida en el intestino delgado del hospedador. El trematodo joven, ahora denominado marita, atraviesa la pared del intestino y cruza el espacio peritoneal hasta el hígado, en el que penetra. Después de varias semanas perforando el parénquima hepático, las maritas llegan a los conductos biliares, maduran para formar los trematodos adultos, y empiezan a poner huevos.

Gunn y Pitt, en 2012 y Bowman, en 2009 mencionan. Los cestodos adultos (vermes planos) parasitan el intestino de los vertebrados y sus formas larvarias parasitan distintos vertebrados o invertebrados. La clase *Cestoda* incluye la mayoría de los parásitos importantes de los animales domésticos. Los cestodos pertenecen a la clase *Cestoda*, del *phylum* platelmintos, y se parecen a los trematodos en que tienen cuerpos acelomados parenquimatosos y son hermafroditas.

Un cestodo adulto es esencialmente una cadena de segmentos (estróbilo) o proglótides independientes que maduran progresivamente, con un extremo capaz de adherirse a la pared del intestino del hospedador mediante un órgano de fijación o escólex. En un cestodo adulto, todas las fases evolutivas tienen una disposición lineal, empezando por el escólex y terminando en el extremo distal. Todos los segmentos están controlados por unos

sistemas osmorregulador y nervioso común, y se mueven de forma rítmica y coordinada gracias a la actividad concertada de dos zonas de fibras musculares que se encuentran en cada segmento.

No hay órganos digestivos, en todas las etapas del ciclo de vida estos parásitos carecen de boca. El intestino y su superficie corporal se compone de un tegumento metabólicamente activo a través del cual los nutrientes son absorbidos y los productos de desecho eliminados. El cuerpo de un cestodo adulto es tan plano que se puede decir que tiene dos superficies y dos bordes. Esta forma permite conseguir la máxima superficie por unidad de volumen, una ventaja para un parásito que absorbe todos sus nutrientes a través de la piel. Algunos cestodos alcanzan un tamaño considerable. Por ejemplo, el estróbilo de *Taenia saginata* puede contener hasta 2.000 segmentos y alcanzar una longitud de 3,6 m en el intestino delgado del hombre.

Los gusanos adultos generalmente son hermafroditas y los proglótidos individuales están equipados con ambos órganos reproductores masculinos y femeninos, aunque estos pueden madurar en diferentes momentos. Por lo general los órganos reproductores masculinos maduran primero. La reproducción sexual puede ocurrir a través del apareamiento entre dos gusanos adyacentes. Un gusano también puede aparearse consigo mismo cuando la estrobila se enrolla hacia atrás para que los proglótidos con órganos reproductores masculinos y femeninos maduros puedan proceder a la fecundación. En algunos, la reproducción asexual de especies también puede ocurrir durante la etapa larval.

Los huevos de los cestodos (en los proglótidos), son microscópicos y contienen un embrión hexacanto (con 6 ganchos) rodeado por la membrana oncosferral y un embrióforo muy resistente a las condiciones del medio ambiente. El metacestodo (forma larvaria) se desarrolla a partir del huevo y presenta 3 pares de ganchos. Las formas larvarias se consideran de importancia médica debido a que pueden alojarse en tejidos de diferentes sistemas corporales y causar enfermedades graves. El metacestodo de *T. solium* causa la cisticercosis; los metacestodos de *Echinococcus granulosus* y *E. multilocularis* producen la hidatidosis (quiste hidatídico). Los ciclos biológicos de los cestodos son generalmente complejos, y requieren al menos de 2 hospederos.

“El cestodo más común en perro es el *Dipylidium caninum*, en su ciclo de vida incluye como huéspedes definitivos a perros y gatos, y como huéspedes intermediarios a pulgas *Ctenocephalides canis* *C. felis*. (Chávez, 2015)”. El perro adquiere la infección tras la ingestión de estos insectos. *D. caninum* solo necesita de 2 a 3 semanas para transformarse de cisticercoide en un cestodo adulto capaz de eliminar proglotis. Se ha demostrado que los cisticercoides requieren más o menos de un día para desarrollarse en la pulga que ha encontrado un mamífero hospedador del que obtener el suficiente calor para completar su desarrollo final hasta el estadio infectante. (Bowman, 2011)

Los signos clínicos se presentan solamente cuando el número de tenias adultas es muy elevado se produce daño en el intestino; ocasionalmente ocurren convulsiones y ataques epileptiformes en animales con infecciones severas. En animales jóvenes pueden producir síntomas abdominales no específicos incluyendo diarrea o constipación, siempre que se trate

de un parasitismo con muchas tenias. El animal puede exhibir una apariencia barrigona y falta de vigor. Los propietarios de las mascotas afectadas consideran desagradable la observación de los proglótidos de *Dipylidium caninum* arrastrándose en el pelaje, en la ropa de cama y en las heces recién emitidas (Chávez, 2015).

## **Nematodos**

Los nematodos o parásitos redondos, Bowman *et. al* en 2009; Gunn y Pitt, en 2012 indican que estos parásitos poseen una cavidad corporal relativamente grande (seudoceloma) que contiene líquido a una presión que varía alrededor de media atmósfera sobre el medio que lo rodea. La cutícula del cuerpo contiene fibras de colágeno dispuestas de tal modo que un incremento en la presión interna permite un aumento en la longitud, pero un cambio mínimo en el diámetro. Esta cutícula anisométrica y la elevada presión interna mantienen el diámetro del cuerpo relativamente constante. Los nematodos tienen una capa muscular circular, mas toda la musculatura somática está orientada longitudinalmente y dividida en áreas dorsales y ventrales .

La elevada presión interna también ejerce su influencia sobre la estructura y la organización de los órganos internos. Para que el alimento alcance la luz intestinal, es esencial algún tipo de bomba para vencer la tendencia al colapso por la presión del fluido pseudocelómico, por lo que la mayoría de los nematodos poseen un esófago muscular bien desarrollado

El sistema excretor básico consiste en unas glándulas unicelulares pares con un poro excretor común medioventral en la región del cuello (cerca del anillo nervioso circumesofágico) y por dos tubos que discurren a lo largo de toda la longitud del cuerpo, a través de los cordones laterales. Los nematodos machos son más pequeños que las hembras de su misma especie. Sus extremos caudales pueden terminar en una prolongación, denominada bolsa copuladora y sirve para sujetar a la hembra. Las espículas copuladoras sirven para dilatar la vulva de la hembra. Son estructuras a base de cutícula y se desarrollan gracias a la fibrosis de los pliegues de la pared dorsal de la cloaca.

Los machos poseen un conducto eyaculador el cual desemboca en la cloaca de la hembra. Algunas especies tienen dos conductos reproductores, pero estas especies no se relacionan con los animales. El aparato reproductivo de la hembra es tubular y tiene dos ramas (dididelfas). Los órganos estructurales y funcionales son ovarios, oviducto, útero y vagina, las cuales se comunican a través de la vulva con el exterior.

Muchos de los nematodos tienen un ciclo de vida directo. El primer y segundo estadio larvario son estadios de vida libre y la tercera fase larvaria es la forma infectante. Las hembras poseen los típicos huevos strongilados (es decir, huevos de superficie lisa y cápsula elipsoidal que contienen un embrión en fase de mórula cuando se depositan y se eliminan con las heces). Todos los miembros del orden *Strongylida* producen estos huevos, excepto ciertos géneros de la superfamilia *Metastrongyloidea*, y por tanto se denominan

correctamente huevos estrogílidos. Para este trabajo se citará el ciclo biológico de los *Strongiloides* (Posada, 2013).

Los huevos en el desarrollo embrionario avanza pasando por las típicas fases de mórula, blástula y gástrula, cuando el embrión está completamente desarrollado evoluciona a larva uno, que sale del huevo en aproximadamente uno o dos días. Tras alimentarse, la larva sufre su primera muda, para luego convertirse en larva dos o de segundo estadio. Estos dos primeros estadios permanecen en las heces donde se alimentan de bacterias; este estadio no es infectante. La capa cuticular del segundo estadio permanece retenida en el estadio tres y no se desprende hasta que la larva esté dentro del hospedador. Las larvas envainadas después de una semana se liberan de las heces y, tras ser ingeridas por el animal, cumple su ciclo, hace metamorfosis en adulto dentro del animal y el ciclo vuelve a comenzar.

## FÁRMACOS UTILIZADOS EN EL CONTROL DE PULGAS

### Spinosad

El Spinosad es una molécula de origen natural producida por la fermentación de la bacteria actinomiceta, *Saccharopolyspora spinosa*. Su habitat natural es el suelo: fue aislada por primera vez de suelo de una licorera en una isla caribeña. Esta molécula es utilizada en el control y prevención de pulgas en perros y gato, además de ser un insecticida natural, se compone principalmente de 2 componentes, spinosina A y spinosina D, tiene una estructura que consiste en un grupo de amina terciaria, 2 azúcares y un gran complejo hidrofóbico de múltiples anillos (Yano *et. al*, 2002).

El Spinosad fue lanzado en el 2007 al mercado norteamericano con el nombre comercial de Comfortis<sup>®</sup>, una formulación oral de tabletas masticables con sabor a carne de res de fácil administración para el tratamiento y prevención de la infestación por pulgas en el perro (Elanco, s.f.).

La actividad insecticida del Spinosad se caracteriza por la excitación nerviosa que produce contracciones musculares y temblores, postración, parálisis y muerte rápida de la pulga. Estructuralmente, las spinosinas son macrólidos tetracíclicos con un sistema de anillo único. Exhiben un modo de acción novedoso que involucra principalmente sitios de unión a receptores de acetilcolina nicotínicos (nAChR), lo cual ocasiona una activación continua de las neuronas motoras que lleva a la muerte de los insectos por agotamiento. Este compuesto también puede unirse a receptores del ácido gama-aminobutírico (GABA) en el sistema nervioso. Por lo tanto, el Spinosad tiene un modo de acción distinto al de otros medicamentos destinados al control de pulgas o insectos. No interactúa con centros de unión conocidos de otros insecticidas nicotínicos o gabaérgicos como los neonicotinoides (imidacloprid o nitenpiram), fiproles (fipronil), milbemicinas y avermectinas (Devine, 2008).

El inserto de Comfortis<sup>®</sup> señala que viene en presentación de comprimidos no ranurados, de color canela a marrón o moteado, redondos, planos, de borde biselado, lisos por una cara y grabados con un número según su composición con los siguientes números: 90 mg: 4221, 270 mg: 4223, 665 mg: 4230. Comfortis<sup>®</sup> está indicado para el uso contra pulgas (*C. felis*) en perros y gatos. También se utiliza en el tratamiento contra dermatitis alérgica por picadura de pulga (DAPP) (Elanco, s.f.), pero Blagbur *et al.*, en 2010 menciona que el producto administrado vía oral a una dosis mínima de 30 mg/kg puede matar pulgas adultas del género (*C. Canis*) durante un mes. La capacidad del spinosad para matar rápidamente las pulgas adultas y reducir en gran medida la producción de huevos tiene que ver con romper el ciclo de vida de las pulgas y prevenir la introducción y el establecimiento de nuevas infestaciones de pulgas en el hogar.

La casa comercial Elanco<sup>®</sup> y Eli *et. al* (s.f.) menciona que el medicamento debe usarse bajo prescripción del médico veterinario. Se administra vía oral: los comprimidos son masticables y apetecibles para los perros. Si el perro o el gato no acepta el comprimido directamente, puede administrarse con alimento o bien abriendo directamente la boca del

animal y colocando el comprimido en la parte posterior de la lengua. La duración de la eficacia podría verse reducida si la dosis se administra con el estómago vacío. Para garantizar la máxima eficacia, si el perro vomita durante la hora siguiente a la administración y el comprimido es visible, se debe ofrecer una nueva dosis completa. Si se omite la dosis, se debe administrar el medicamento con la siguiente comida y reanudar el calendario de dosificación mensual. El medicamento comienza a matar las pulgas 30 minutos después de la toma; el 100 % de las pulgas están muertas/moribundas 4 horas después del tratamiento en perros y después de 24 horas en gatos; su actividad persiste durante un máximo de cuatro semanas.

Según Cruthers en 2007, en un estudio farmacocinético realizado por la casa comercial las spinosinas A y D se absorben rápidamente y se distribuyen por todo el organismo tras la administración oral. La biodisponibilidad fue de aproximadamente el 70%. El Tiempo máximo ( $T_{m\acute{a}x}$ ) promedio para las spinosinas A y D osciló entre 2 y 4 horas y la semivida de eliminación promedio osciló entre 127,5 a 162,6 horas y 101,3 a 131,9 horas, respectivamente. Los valores Area-Bajo-La curva (AUC) y concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) fueron superiores en perros alimentados con respecto a perros en ayunas y aumentaron de forma casi lineal con incrementos en el nivel de dosis en el rango de dosis terapéutico previsto. Por lo tanto, se recomienda administrar el tratamiento a los perros junto con alimento. Este estudio demuestra que existe una correlación positiva entre la efectividad del producto al ingerirse con alimento y las concentraciones plasmáticas de espinosina A y D (spinosad).

Schnell junto con Laboratorios Eagle realizaron un estudio piloto en 3 perras preñadas, el cual consistió en tratar a las madres con una formulación especial 1,5 veces mayor a la dosis máxima recomendadas el día 28 de gestación y 24 horas antes del parto. Se obtuvo una relación de spinosad en leche entre 2,2 a 3,5 mg/kg en plasma. La mortalidad y la morbilidad variaron entre las tres camadas. Del total de 24 cachorros nacidos, 10 (41%) completaron el estudio. Cuatro cachorros (16,7%) fueron sacrificados de inmediato para reducir el tamaño de la camada, de acuerdo con los procedimientos estándar de laboratorio. Las causas de mortalidad para los otros 10 cachorros incluyeron nacidos muertos (3 cachorros) y muerte o eutanasia debido al deterioro de la salud (7 cachorros). La morbilidad del cachorro incluyó letargo, deshidratación, debilidad y delgadez. La mortalidad y la morbilidad fueron mayores en los cachorros de la madre con el nivel más alto de espinosinas en la leche (dosis calculada de 2.2 mg / kg durante un período de 9 días). En conclusión la excreción mamaria de spinosinas afecta negativamente a los cachorros, ya que la morbilidad y la mortalidad fueron más altas en los cachorros de la perra que tenía las mayores concentraciones en la leche. Sin embargo, es difícil interpretar la relación entre las concentraciones de spinosinas en la leche y la salud del cachorro debido a la falta de un grupo de control.

Otros estudios con el uso de Spinosad para reducir la carga de pulgas en perros con una variable importante. Este estudio se realizó en Europa en 5 países (Reino Unido, Países Bajos, Francia, Alemania e Italia) en la temporada de verano donde la carga parasitaria es mayor. El estudio reveló que al día 60 después de iniciar el programa se observó un 99.6%

de reducción de la carga de pulgas en los caninos, aunque se observó una reinfestación del 41 al 60% en ciertos caninos. También se incluye en el estudio que, al día 14, se vio una reducción del 97% al final del estudio (Wolken et al., 2011). Blagburn et al., (2009) menciona que en los resultados del estudio de velocidad de muerte por Spinosad comienza a proporcionar eficacia adulticida de un 53,7% en 30 minutos y de 64,2% en una hora y, en comparación con los perros de control, se vio un aumento de un 85,4% a las dos horas después del tratamiento inicial y del 100% a las cuatro horas. Los resultados también evidenciaron la acción continua por 4 semanas después del tratamiento. Por otro lado, un estudio realizado en un laboratorio de forma *in-vitro* por Young *et. al* en 2007 demostró y confirmó que Comfortis® comienza a matar las pulgas 30 minutos después de la dosificación en un estudio de laboratorio utilizando infestaciones inducidas y fue  $\geq 90\%$  efectivo a partir de las 2 horas después de la dosificación. A las 24 horas, la efectividad fue del 100%.

Bender y compañía elaboraron un estudio en el cual trataron 330 perro con spinosad y 140 con selamectina, se realizó en 14 estados de Estados Unidos y en 2 de Canadá, durante 3 meses; el spinosad se uso a dosis de 30 a 60 mg/kg y el grupo de control se trató con selamectina. Uno de los objetivos era evaluar los signos de la dermatitis alérgica a pulgas (FAD por sus siglas en inglés) usando spinosad (Comfortis). En perros, el efecto adverso observado con más frecuencia es el vómito, que se produce en la mayoría de los casos en las primeras 48 horas después de administrar la dosis. La emesis probablemente sea causada por un efecto local en el intestino delgado. Otras reacciones adversas en perros fueron poco frecuentes o raras e incluyeron letargia, anorexia, diarrea, ataxia y crisis epilépticas. Si hay sobredosificación, aún no existe ningún antídoto disponible. En caso de signos clínicos adversos, se debe tratar al animal sintomáticamente según lo que reporta Elanco en el inserto del producto.

No se ha establecido de manera suficiente la seguridad de Spinosad en perras gestantes. La seguridad de Spinosad no se ha evaluado en gatas gestantes, pero se sabe que hay excreción del fármaco mediante el calostro/leche.

Se conocen estudios que hablan de la toxicidad con spinosad, Yano *et al.* 2002 reporta que se caracterizó en estudios de toxicidad/oncogenicidad subcrónicos y crónicos. La toxicidad subcrónica se evaluó en grupos de 10 ratas Fischer 344 / ambos sexos, aproximadamente de 4 a 5 semanas de edad, que recibieron alimento que contenía 0, 0.05, 0.1, 0.2 o 0.4% de spinosad (Estudio 1) o 0, 0.003, 0.006, 0.012 o 0.06% de spinosad (Estudio 2) para la semana 13 se produjeron menores pesos corporales y un aumento de la mortalidad en ratas que recibieron 0.4% de spinosad. Se observaron efectos microscópicos en las glándulas suprarrenales, el hígado, las células linfoides, los tejidos reproductivos, los riñones, la tiroides, el estómago, los pulmones y el músculo esquelético de las ratas que recibieron  $\geq 0.05\%$  de spinosad, consistieron



principalmente en la vacuolación de las células; sin embargo, había daños degenerativos, regenerativos, y / o cambios inflamatorios que también se observaron en algunos tejidos. Los cambios en el riñón se caracterizaron por una necrosis mínima de las células epiteliales tubulares corticales en la mayoría de los machos y en 2 hembras; Los testículos de todas las ratas machos que recibieron un 0,4% de spinosad contenían numerosos espermatozoides inmaduros (hipospermatogénesis) debido a una aparente detención de la maduración, La vacuolización citoplasmática en numerosos tejidos se caracterizó ultraestructuralmente por la presencia de numerosos lisosomas que contenían espirales membranosas y agregados densos de electrones irregulares.

La vacuolización y la inflamación de la glándula tiroides también ocurrieron en ratas que recibieron 0.05% de spinosad durante 1 año. Se produjo una mortalidad excesiva en ratas del estudio de oncogenicidad que recibió spinosad al 0.1 % a los 21 meses. Y las ratas supervivientes se sacrificaron porque se había excedido la dosis máxima tolerada. Las ratas a las que se les administró spinosad al 0.05 % durante 2 años tuvieron vacuolización y / o inflamación que afecta la tiroides, el tejido linfóide y el pulmón. Las ratas que recibieron 0,05 % de spinosad tuvieron un número similar de neoplasias que las ratas de control, lo que indica que el spinosad no era cancerígeno a niveles de dosis de hasta el 0,05 %.

### **Afoxolaner, fluralaner y sarolaner**

El afoxolaner, fluralaner y sarolaner son moléculas que pertenecen al grupo de las Isoxazolininas. Las isoxazolininas son plaguicidas descubiertos en el año 2.000. Se introdujeron como ectoparasiticidas para pulgas y garrapatas, aunque también sirve para otros ectoparásitos y plaguicida agrícola.

En el mercado se encuentran las tres moléculas: afoxolaner como Nexgard® de laboratorio Merial, fluralaner como Bravecto® de MSD y Sarolaner como Simparica® de Zoetis. Vienen en presentación de comprimidos masticables de administración oral. Se deben administrar bajo fórmula del médico veterinario. Están indicados para el control de pulgas y garrapatas en perros adultos y cachorros de 8 semanas y con un peso mayor a 2 kg. También se recomiendan en el tratamiento contra la demodicosis y escabiosis canina. Para que los principios activos hagan su acción, las pulgas (*C.felis* y *C.Canis*) y garrapatas (*Rhipicephalus sanguineus*, *Dermacentor reticulatus* y *D. variabilis*, *Ixodes ricinus* e *I. scapularis*, *Amblyomma americanum* y *Haemaphysalis longicornis*) deben alimentarse del animal (EMA, 2013 ; Merial, s.f.; MSD, s.f.).

Las Isoxazolininas actúan en los canales de cloro regulados por un ligando, en particular en los canales del GABA y por el glutamato (Taenzler et al., 2014). De los moduladores del canal de cloro, las Isoxazolininas se unen a un único y distinto lugar diana en los GABA<sub>A</sub>Rs del insecto, bloqueando así la transferencia pre- y post-sináptica de los iones cloruro a través de las membranas celulares. La hiperexcitación prolongada produce una actividad

incontrolada del sistema nervioso central y la muerte de insectos y ácaros (EMA, 2013; Wengenmayer *et. al* 2014).

Estructuralmente, las Isozaxolinas están relacionadas con el fipronil a cierto grado con su núcleo de fenilo heterocíclico sustituido con cloruro. Los nuevos compuestos contienen una isoxazolina no aromática y una cadena lateral extendida que indica su enlace con las diamidas anteriores. La cadena lateral de arilamida, así como el patrón de sustitución en la unidad aromática terminal, han sido, en consecuencia, áreas centrales para una derivación adicional. Con respecto al centro quiral dentro del anillo de isoxazolina, los estudios han revelado que sólo el enantiómero S de fluralaner es activo y ramificado, sin efectos adversos del enantiómero R conocido hasta la fecha. Por lo tanto, los ectoparasiticidas afoxolaner y fluralaner se distribuyen como mezclas racémicas del enantiómero R (Weber, Selzer, 2016).

El afoxolaner (Nexgard<sup>®</sup>), también viene acompañado de Milbemicina oxima (Nexgard Spectra<sup>®</sup>). Estas dos moléculas en conjunto se utilizan en el tratamiento contra infestaciones por nematodos gastrointestinales adultos de las siguientes especies: ascáridos (*Toxocara canis* y *Toxascaris leonina*), anquilostomas (*Ancylostoma caninum*, *Ancylostoma braziliense* y *Ancylostoma ceylanicum*) y tricúridos (*Trichuris vulpis*), dirofilaria (larva *Dirofilaria immitis*). Además, se indica en el tratamiento de demodicosis (causada por *Demodex canis*) y sarna sarcóptica (causada por *Sarcoptes scabiei var. canis*) (EMA, 2013).

La milbemicina oxima es un producto de la fermentación de *Streptomyces milbemycinicus*. Es un endectocida antiparasitario perteneciente al grupo de las lactonas macrocíclicas. Contiene dos factores principales, A3 y A4. La milbemicina oxima actúa interrumpiendo la neurotransmisión de glutamato en los invertebrados, incrementa la unión de glutamato, aumentando consecuentemente el flujo de iones cloruro hacia la célula. Esto lleva a la hiperpolarización de la membrana neuromuscular, que da como resultado parálisis y muerte de los parásitos (EMA, 2013).

Las pulgas y garrapatas necesitan comenzar a alimentarse una vez adheridas al hospedador para quedar expuestas al afoxolaner; por lo tanto, no puede descartarse el riesgo de transmisión de enfermedades transmitidas por vectores. Se recomienda que se compruebe si los perros tienen antígeno circulante de *Dirofilaria immitis*, ya que solo se deben tratar los animales negativos (EMA, 2013).

1. **El tratamiento de infestaciones de pulga y garrapata y nematodos gastrointestinales:** puede usarse como parte del tratamiento estacional de pulgas y garrapatas (reemplazando el tratamiento con un medicamento monovalente contra pulgas y garrapatas) en perros en los que, a la vez, se han diagnosticado infestaciones por nematodos gastrointestinales. Un único tratamiento es efectivo para el tratamiento de nematodos gastrointestinales. Después del tratamiento de las infestaciones por nematodos, debería continuarse el tratamiento de pulgas y garrapatas con un medicamento monovalente.
2. **Tratamiento de demodicosis (causada por *Demodex canis*):** Administración mensual del producto hasta que se obtenga dos raspados negativos de la piel con un

mes de diferencia. Los casos severos pueden requerir tratamientos mensuales prolongados. Como la demodicosis es una enfermedad multifactorial, cuando sea posible, es aconsejable tratar también adecuadamente cualquier enfermedad subyacente.

3. **Tratamiento de la sarna sarcóptica (causada por *Sarcoptes scabiei* var. *canis*):** se debe hacer una administración mensual del producto durante dos meses consecutivos. Es posible que se requieran administraciones mensuales adicionales del producto según la evaluación clínica y los raspados de la piel.
4. **Prevención de dirofilariosis:** Nexgard Spectra<sup>®</sup> mata las larvas de *Dirofilaria immitis* hasta un mes después de su transmisión por mosquitos. Por lo tanto, el medicamento debería administrarse a intervalos mensuales regulares durante el momento del año en que los vectores estén presentes, empezando en el mes siguiente a la primera exposición esperada a los mosquitos. El tratamiento debería continuarse hasta 1 mes después de la última exposición a los mosquitos. Para establecer una rutina de tratamiento, se recomienda que se use el mismo día o la misma fecha de cada mes.

También se ha descrito un protocolo con Afoxolaner para el tratamiento de *Demodex canis*, una dosis mensual de afoxolaner más ivermectina (en perros no sensibles) a una dosis de 0.6 mg/kg cada 48 horas, mínimo por un mes y se puede realizar máximo hasta 4 meses. El tiempo del tratamiento es hasta realizar dos raspado de piel que salgan negativos. Esta información se ampliara en la sustentación.

Según la casa comercial a administración del producto normalmente es fácil, ya que los comprimidos son masticables y apetitosos. Si no lo acepta directamente, se puede hacer con la comida. Se sabe que Nexgard<sup>®</sup> y Nexgard Spectra<sup>®</sup> puede generar vómitos, diarrea, letargia, anorexia y prurito, en menor medida que otros antiparasitarios externos. Se han reportado en muy raras ocasiones eritema y signos neurológicos (convulsiones, ataxia y temblores musculares). Por otro lado, no se han evidenciado efectos teratogénicos en hembras o problemas reproductivos en machos, aunque, sigue sin demostrarse la seguridad del medicamento durante la gestación .

Un estudio realizado por EMA en 2013; el afoxolaner demostró tener una elevada absorción sistémica. La biodisponibilidad absoluta es del 88%. La concentración máxima media ( $C_{max}$ ) es de  $1.822 \pm 165$  ng/ml en plasma a las 2–4 horas ( $T_{max}$ ) después de la administración de una dosis de 2,5 mg/kg de afoxolaner. El afoxolaner se distribuye en los tejidos con un volumen de distribución de  $2,6 \pm 0,6$  l/kg y un valor de aclaramiento sistémico de  $5,0 \pm 1,2$  ml/h/kg. La vida media terminal en plasma es de aproximadamente 2 semanas en perros .

Las concentraciones plasmáticas de milbemicina oxima alcanzan su nivel máximo rápidamente dentro de las primeras 1 a 2 horas ( $T_{max}$ ), indicando que la absorción del comprimido masticable es rápida. La biodisponibilidad absoluta es del 81 % y 65 % para las formas A3 y A4, respectivamente. Las vidas medias terminales y concentraciones máximas ( $C_{max}$ ) después de la administración oral son de  $1,6 \pm 0,4$  días y  $42 \pm 11$  ng/ml para la forma

A3 y  $3,3 \pm 1,4$  días y  $246 \pm 71$  ng/ml para la forma A4. La milbemicina oxima se distribuye en los tejidos con un volumen de distribución de  $2,7 \pm 0,4$  y  $2,6 \pm 0,6$  l/kg para las formas A3 y A4 respectivamente. Ambas formas tienen un aclaramiento sistémico bajo ( $75 \pm 22$  ml/h/kg para la forma A3 y  $41 \pm 12$  ml/h/kg para la forma A4).

Por otra parte Young y Turlock en 2013, trataron 32 beagles (22 machos y 10 hembras) entre 1 a 14 años; para observar la efectividad de una unidosis oral (al menos 2.5 mg/kg) de afoxolaner para el tratamiento y prevención de infestaciones inducidas de *C. felis* en perros. Encontraron que Nexgard fue  $\geq 93\%$  efectivo a las 12 horas después de la infestación hasta el día 21 y el día 35. El día 28, fue 81.1% efectivo a las 12 horas después de la infestación. Además fue 100% efectivo a las 24 horas posteriores a la infestación hasta el día 35.

El fluralaner comercialmente se llama Bravecto®. Es un comprimido masticable saborizado; se recomienda para matar garrapatas y pulgas en perros durante 12 semanas. Aumenta su actividad primaria mediante la alimentación (Taenzler et al., 2014). Además, es acaricida. Su acción dura 8 semanas consecutivas y puede utilizarse como parte de una estrategia de tratamiento para el control de la dermatitis alérgica a la picadura de pulga (DAPP) (EMA, 2014).

Bravecto® debe administrarse de acuerdo a una dosis de 25 a 56 mg de fluralaner/kg de peso dentro de una franja de peso. Los comprimidos masticables no deben romperse o dividirse. Para perros con un peso superior a 56 kg, se debe utilizar una combinación de dos comprimidos que se ajuste lo máximo posible a su peso (EMA, 2014; MSD, s.f.).

La administración del producto se debe hacer a la hora o cerca de la hora de comer. Normalmente es bien aceptado por la mayoría de los perros (MSD, s.f.), pero si el perro no acepta el comprimido voluntariamente, también puede administrarse directamente en la boca. Debe observarse al perro para asegurarse de que se degluta el comprimido (EMA, 2014).

Wengenmayer en 2014 realizó un estudio con total de 48 perros se repartieron de forma aleatoria en 8 grupos de 6 perros y cada perro se infestó con 50 garrapatas hembra y 10 macho de la especie *I. ricinus*. Dos días después (día 0), 4 grupos recibieron un único tratamiento a la dosis de 25 mg /kg de peso en forma de comprimido masticable Bravecto™; los perros de los otros 4 grupos se dejaron sin tratamiento. Esto con el fin de evaluar la velocidad fluralaner actua matando las garrapatas d la especie *I. ricinus*.

La eficacia frente a las garrapatas fue del 89,6 % a las 4 horas, del 97,9 % a las 8 horas y del 100 % a las 12 y a las 24 horas tras la administración del tratamiento. Ocho horas tras la reinfestación, la eficacia fue del 96,8 %, del 83,5 % y del 45,8 % a las 4, 8 y 12 semanas tras el tratamiento, respectivamente. Se demostró una eficacia frente a las garrapatas de al menos el 98,1 % a las 12 y 24 horas tras la reinfestación durante todo el periodo de 12 semanas del estudio.

El fluralaner tiene una alta potencia contra garrapatas y pulgas por exposición a través de la alimentación, es decir, es activo sistémicamente en los parásitos indicados. En estudios moleculares dirigidos sobre los receptores de insecto GABA de pulgas y moscas, el fluralaner no se vio afectado por la resistencia al dieltrín. Tampoco se vio por las resistencias de campo observadas frente a amidinas (garrapata), organofosfatos (garrapata, ácaros), ciclodienos (garrapata, pulga, mosca), lactonas macrocíclicas (piojo marino), fenilpirazoles (garrapata, pulga), benzofenil ureas (garrapata), piretroides (garrapata, ácaros) y carbamatos (ácaros), (Weber, 2016).

El medicamento contribuye al control de la población ambiental de pulgas por que actúa mientras el canino entra en áreas donde hay pulgas de aparición espontánea. Las pulgas de aparición reciente en un perro mueren antes que se produzcan huevos viables. Un estudio *in vitro* también demostró que concentraciones muy bajas de fluralaner detienen la producción de huevos viables por las pulgas. El ciclo de vida de la pulga se rompe debido al rápido inicio de acción y la eficacia de larga duración frente a pulgas adultas en el animal y la ausencia de producción de huevos viables (EMA, 2014).

El principio activo se distribuye sistémicamente y alcanza las concentraciones más altas en tejido graso, seguido por el hígado, riñón y músculo. La persistencia prolongada y eliminación lenta desde el plasma ( $t_{1/2} = 12$  días) y la falta de un metabolismo extenso, proporciona concentraciones efectivas del fluralaner durante el intervalo entre dosis. Se observó variación individual en la  $C_{max}$  y la  $t_{1/2}$ . La principal vía de eliminación son las heces (~90 % de la dosis). El aclaramiento renal es la vía de eliminación menor (EMA, 2014). Durante los estudios se demostró la seguridad del medicamento en perros reproductores, gestantes y lactantes. También, se sabe que el fluralaner se encuentra altamente unido a proteínas plasmáticas y podría competir con otros medicamentos de alta afinidad a proteínas tales como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y warfarina derivada de la cumarina (EMA, 2014).

El principio activo Sarolaner en el comercio se llama Simparica®. Es distribuido por Zoetis Belgium S.A. Se encuentra en forma de comprimidos masticables, cuadrados de color marrón jaspeado y en una de las caras se encuentra la concentración (mg). Simparica® se indica para el tratamiento de las infestaciones por garrapatas (*Dermacentor reticulatus*, *Ixodes hexagonus*, *Ixodes ricinus* y *Rhipicephalus sanguineus*) y por pulgas (*Ctenocephalides felis* y *Ctenocephalides canis*). El medicamento veterinario tiene una actividad inmediata y persistente para producir la muerte de las garrapatas de al menos 5 semanas. El medicamento puede ser utilizado como parte de la estrategia en el tratamiento para el control de la dermatitis alérgica por picadura de pulga (DAP). Además, en estudios se ha visto la efectividad contra los ácaros (*Sarcoptes scabiei*, *Demodex canis* y *Otodectes cynotis*) (EMA, 2015).

La casa comercial de Simparica® Zoetis explica que el medicamento se debe administrar vía oral, con o sin alimento a una dosis de 2 a 4 mg/kg de peso vivo, dependiendo de la franja de peso. Se debe recordar que los comprimidos no se deben fraccionar; si el perro no acepta voluntariamente el comprimido, este puede ser administrado directamente en la

boca del animal. Los protocolos para controlar la infestación de pulga y garrapata con sarolaner es administrar un comprimido en intervalos mensuales para un óptimo control. Para el tratamiento de la sarna sarcóptica se debe administrar una única dosis mensual por dos meses consecutivos. El medicamento veterinario produce la muerte de las pulgas que hayan subido recientemente al perro antes de la puesta de huevos y, por tanto, previene la contaminación ambiental en las áreas a las que el perro tenga acceso.

EMA en 2015 describe que la biodisponibilidad de sarolaner es superior al 85 %. El estado prandrial del perro no afecta significativamente el grado de su absorción. Se ha determinado que el aclaramiento de sarolaner es bajo (0,12 ml/min/kg) y que su volumen de distribución es moderado (2,81 l/kg). La vida media fue comparable para las administraciones intravenosa y oral (12 y 11 días, respectivamente). Se calculó que la unión a proteínas plasmáticas *in vitro* fue de  $\geq 99,9$  %. **La ruta de excreción primaria es la excreción biliar de la molécula parental, y la eliminación se realiza a través de las heces**

El tratamiento de cachorros de menos de 8 semanas de edad o de perros de menos de 1,3 kg de peso vivo debe realizarse con base en la evaluación beneficio-riesgo. En la actualidad no se ha demostrado la seguridad del medicamento en perras gestantes, lactantes o en animales reproductores. Los estudios de laboratorio efectuados en ratas y conejos no han demostrado efectos teratogénicos.

Becskei Key *et. al.* 2016 realizó un estudio que tenía como objetivo evaluar y comparar la velocidad de muerte usando una dosis oral mensual de Simparica® (sarolaner) contra una dosis única de Bravecto® (fluralaner) frente a una infestación existente y una reinfestación de *R. sanguineus* durante un periodo de 95 días. En el estudio se utilizaron veinticuatro animales (12 machos y 12 hembras) Beagle criado a propósito y perros de raza mixta de 11 meses a 9 años de edad con un peso de 9,4 a 22,8 kg, todos los perros recibieron un lavado individual para asegurar que no quedaran efectos residuales de cualquier tratamiento previo, después fueron alojados y aclimatados ocho días antes de empezar el tratamiento. Durante el estudio los caninos recibieron dos veces al día un chequeo médico.

El diseño del estudio se realizó en bloques completos al azar, es decir, los perros fueron clasificados de acuerdo con la disminución del pretratamiento, conteo de garrapatas (48 h después de la infestación en el día 7), en bloques de tres animales, y dentro de cada bloque un perro fue asignado al azar a uno de los tres grupos de tratamiento. Había ocho perros por grupo de tratamiento.

En los días 0, 30 y 60, dos grupos de perros recibieron cada uno ya sea una tableta de placebo o un Simparica® apropiado tableta masticable para proporcionar la dosis indicada (sarolaner a 2 a 4 mg / kg). El tercer grupo de perros recibió un Bravecto® tableta (por etiqueta que proporciona fluralaner de 25 a 56 mg / kg) en el día 0 y tabletas de placebo en los días 30 y 60. En orden para cumplir con el requisito de la etiqueta Bravecto®, todos los perros fueron alimentados dentro de los 20 minutos de la administración del tratamiento.

La (s) tableta (s) se administraron mediante píldoras manuales para asegurar dosificación precisa y completa. Cada perro fue observado por varios minutos después de la dosificación para evidenciar que la dosis fuera ingerida sin problemas y por si había posibles eventos adversos. Se observaron los perros aproximadamente dos horas después de la dosificación para evidenciar si había emesis.

Los caninos se infestaron con una cepa de *R. sanguineus* aislada del campo en Francia en 2007 y enriquecida con una adición de garrapatas de Francia en 2012. Los perros asignados para el tratamiento estaban infestados con garrapatas en el día -7 y los recuentos fueron realizados 48 horas después. Otras infestaciones de garrapatas se realizaron los días -2, 14, 28, 42,56,74,90 y 95. El recuento se realizó a las 8, 12 y 24 (+/- 0.5) horas después del tratamiento y cada reinfestación semanal posterior al tratamiento.

Las garrapatas se contaron in situ (recuento de pulgares) en los puntos de tiempo de 8 y 12 h mediante un examen sistemático de la superficie del cuerpo. En los conteos de 24 horas, los perros fueron examinados y luego peinados a fondo para contar y eliminar las garrapatas. Cada perro fue examinado durante al menos 10 min. Si se encontraron garrapatas en el último minuto, el peinado continuó en incrementos de un minuto hasta que no se encontraron garrapatas.

Los perros tratados con placebo mantuvieron infestaciones de garrapatas adecuadas durante todo el estudio. Ambos productos redujeron significativamente el recuento de garrapatas dentro de las 8 h posteriores al tratamiento inicial ( $P < 0,0001$ ) y alcanzaron  $>90\%$  de eficacia a las 12 h contra la infestación existente. A las 8 y 12 h después de un reenvío semanal posterior

Las infestaciones de ambos productos tuvieron una velocidad variable de muerte y la eficacia tendió a disminuir hacia el final del período de tratamiento, con recuentos de garrapatas para ambos grupos que no fueron significativamente diferentes del placebo en los días 58, 74 y 95. Veinticuatro horas después del tratamiento, no hubo garrapatas vivas en cualquier perro tratado con sarolaner o fluralaner (100 % eficacia;  $P < 0,0001$  frente a placebo. Veinticuatro horas después de las reinfestaciones posteriores, la reducción en el recuento de garrapatas AM (GM) para sarolaner fue superior al 98.5 % (99.0 %) durante 4 semanas después de cada tratamiento mensual, excepto el día 74 cuando la eficacia fue del 81,9 % .

Los recuentos de garrapatas vivas GM para sarolaner fueron significativamente menor ( $P < 0.0001$ ) que el placebo en todos los días. La reducción en AM (GM) el recuento de garrapatas para fluralaner fue  $\geq 95.5\%$  (96.9%) hasta el día 44, y varió de 42.2% (47.9%) a 87.5% (93.5%) por el resto del período de estudio. GM el recuento de garrapatas en vivo para ambos productos fue significativamente menor ( $P \leq 0.0011$ ) que el placebo en todos los días, y significativamente se encontraron menos garrapatas vivas ( $P \leq$

0.0415) en sarolaner en perros tratados en comparación con perros tratados con fluralaner de día 44 en adelante.

El estudio confirmó la eficacia constante de sarolaner contra *R. sanguineus* y que el tratamiento mensual con sarolaner consistentemente mató más garrapatas en 24 h que una sola dosis de fluralaner de 6 a 13 semanas después del tratamiento inicial.

Otro estudio realizado por Packianathan *et. al.* 2017. Describió la velocidad de muerte de Simparica® (sarolaner) y Nexgard® (afoxolaner) contra las infestaciones existentes de *I. holocyclus* y la recuperación semanal de infestaciones por un período de 5 semanas después del tratamiento de una única dosis. Fue un estudio cegado, con control negativo aleatorio, realizado en el laboratorio de Ized en New Gales del sur, Australia. Se usaron veinticuatro machos y hembras, perros Foxhound de 1 a 9 años de edad y con un peso de 30.1 a 46.9 kg. Todos los perros recibieron un lavado individual para asegurar que no quedaran efectos residuales de cualquier tratamiento previo. Esto fue confirmado por los resultados de la prueba de capacidad de carga de garrapatas que mostraron que todos los perros inscritos tenían  $\geq 21$  garrapatas. Los perros se alojaron individualmente en corridas interiores de modo que no fue posible el contacto físico entre ellos y se aclimataron a estas condiciones durante al menos 7 días antes del tratamiento. A todos los perros se les realizó un examen físico para asegurarse de que gozaran de buena salud al momento de la inscripción y adecuados para su inclusión en el estudio. Las observaciones generales de salud se realizaron dos veces al día durante todo el estudio.

El tratamiento se inició con los pesos corporales tomados en el día -5, se usaron para determinar la dosis apropiada a administrar. El día 0, los perros recibieron una tableta placebo, Simparica® (sarolaner) a la dosis recomendada de 2 mg / kg (rango: 2 a 4 mg / kg), o NexGard® (afoxolaner) según las instrucciones de la etiqueta (2.7 a 6.9 mg /kg). Todas las dosis fueron administradas a mano para garantizar una dosificación precisa y completa. Se observó a cada perro durante al menos 2 minutos después del tratamiento para asegurar que se tragaran la dosis.

Se infestaron con garrapatas *I.holocyclus* adultas no alimentadas, de la región de los Ríos del Norte de Nueva Gales del Sur, Australia recogidas aproximadamente 2 meses antes del comienzo del estudio. Las Infestaciones de garrapatas se realizaron los días -7 (idoneidad del huésped), -1, 7, 14, 21, 28 y 35. Antes de cada infestación, se examinaron los perros para asegurarse de que no tenían garrapatas. Cada perro fue infestado con 30 garrapatas femeninas no alimentadas viables en lugares predefinidos (cabeza, hombros, línea media dorsal del



cuerpo). Para la infestación del día -1, los recuentos de garrapatas se realizaron a las 8, 12, 24 y 48 h después del tratamiento en el día 0 y todos los demás recuentos de garrapatas se realizaron a las 12, 24 y 48 h después de cada infestación semanal. Las garrapatas moribundas se registraron en una categoría separada y se incluyeron en los recuentos vivos en este estudio para los cálculos de eficacia.

No hubo eventos adversos relacionados con el tratamiento durante el estudio. Los perros tratados con placebo mantuvieron buenas infestaciones de garrapatas durante todo el estudio con recuentos de garrapatas individuales que van de 15 a 30 (tablas 1, 2, 3 y 4). Contra una infestación existente, en los puntos de tiempo de 8 y 12 h, el tratamiento con sarolaner resultó en recuentos de garrapatas GM significativamente más bajos en comparación con el placebo ( $P \leq 0.0007$ ) y los perros tratados con afoxolaner ( $P \leq 0.0303$ ). No hubo diferencias significativas entre los recuentos de garrapatas vivas GM a las 8 h para el afoxolaner y los perros tratados con placebo ( $P = 0.5302$ ). La eficacia de sarolaner contra una infestación existente fue de 86.2 y 96.9% en comparación con la de afoxolaner que tenía una eficacia de 21.3 y 85.0% a los 8 y 12 h, respectivamente. La eficacia de sarolaner y afoxolaner alcanzó el 100% a las 24 y 48 h después del tratamiento, respectivamente.

Contra las infestaciones semanales posteriores en los puntos de tiempo de 12 h, el tratamiento con sarolaner resultó en recuentos de garrapatas GM significativamente más bajos en comparación con el placebo ( $P \leq 0.0048$ ) y los perros tratados con afoxolaner ( $P \leq 0.0077$ ) en todos los días (7, 14, 21, 28 y 35). La eficacia de sarolaner en los puntos de tiempo de 12 h después de las reinfestaciones semanales varió de 60.2 a 92.2% en comparación con 5.8 a 61.0% en los perros tratados con afoxolaner.

Contra las infestaciones semanales posteriores en los puntos de tiempo de 24 h en los días 22 y 36, los perros tratados con sarolaner tuvieron recuentos de garrapatas GM significativamente más bajos que los perros tratados con afoxolaner ( $P \leq 0.0356$ ). En los días 8, 15, 22, 29 y 36, el tratamiento con sarolaner y afoxolaner resultó en recuentos de garrapatas GM significativamente más bajos que el placebo ( $P \leq 0.0001$ ). A las 24 h después de las reinfestaciones semanales, la eficacia de sarolaner varió de 93.9 a 99.2% en comparación con 91.9 a 99.2% en los perros tratados con

afoxolaner. Contra las infestaciones semanales, el tratamiento con sarolaner y afoxolaner a las 48 h dio como resultado recuentos de garrapatas GM significativamente más bajos que el placebo ( $P \leq 0.0001$ ) y la eficacia (GM) de los perros tratados con sarolaner y afoxolaner fueron  $\geq 95.5\%$  y  $\geq 94.1\%$  respectivamente.

Sarolaner tuvo una velocidad de muerte significativamente más rápida a las 8 y 12 h en comparación con afoxolaner contra las infecciones existentes de la parálisis por garrapatas y tuvo una mayor eficacia que afoxolaner a las 12 h después de la reinfestación durante 35 días. La muerte rápida y constante de las garrapatas proporcionadas por sarolaner dentro de las 24 h después de una dosis oral única y después de reinfestaciones semanales durante 35 días sugiere que este tratamiento proporcionará un control altamente efectivo, rápido y confiable de las garrapatas durante todo el intervalo de tratamiento, minimizando así el riesgo de parálisis por garrapatas en perros.

### **Imidacloprid, permetrina y moxidectina**

El imidacloprid en solución para uso tópico (Advantage<sup>®</sup>, Advocate<sup>®</sup>, Advantix<sup>®</sup>, producidos por el laboratorio Bayer<sup>®</sup>) está indicado para el tratamiento de las formas adultas y larvianas de pulgas (*Ctenocephalides canis*, *Ctenocephalides felis*) en caninos. Además, previene y trata las infestaciones por piojos masticadores (*Trichodectes canis*) (Bayer, 2009). El producto combinado con permetrina (Advantix<sup>®</sup>) está indicado en la prevención y tratamiento contra pulgas (*Ctenocephalides canis*, *Ctenocephalides felis*), garrapatas (*Rhipicephalus sanguineus* e *Ixodes ricinus* durante cuatro semanas y *Dermacentor reticulatus* durante tres semanas), flebotomos (*Phlebotomus papatasi* durante dos semanas y *Phlebotomus perniciosus* durante tres semanas), contra mosquitos (*Aedes aegypti* durante dos semanas y *Culex pipiens* durante cuatro semanas) y contra la mosca de los establos (*Stomoxys calcitrans*) durante 4 semanas. Su uso es limitado a caninos. El producto combinado con moxidectina para caninos está indicado para la prevención de la dirofilariasis cardiaca, las pulgas adultas y las formas adultas e inmaduras de anquilostomas, parásitos redondos adultos y parásitos látigo adultos. Cualquiera de estos productos se puede utilizar como una estrategia en el control de la dermatitis alérgica por picadura de pulgas (DAPP) (Plumb, 2010; Bayer, 2009; Bayer, 2013; Bayer, 2015).

Plumb en 2010 y Botana *et. al* 2002 mencionan que el mecanismo de acción del imidacloprid como insecticida consiste en actuar sobre los receptores nicotínicos de acetilcolina localizados sobre la membrana postsináptica, causando impedimento en la función del SNC y la muerte. Jacobs en 2001 menciona que es un insecticida de contacto que ingresa al mar a través de membranas intersegmentarias no esclerotizadas. Cuando se usa como una aplicación tópica (*pour-on*'), el imidacloprid se incorpora a la capa lipídica de la piel y se extiende sobre la superficie del cuerpo. Ciertas especies de insectos son más sensibles a estos agentes que los receptores de los mamíferos. Este mecanismo de acción es

diferente al de otros agentes insecticidas como los organofosforados, piretrinas y carbamatos. El fabricante menciona que el imidacloprid no es teratogénico, hipersensibilizante, mutagénico, alergénico, carcinogénico ni fotosensibilizante. También indica que, cuando se aplica en forma tópica, el compuesto no es absorbido hacia el torrente sanguíneo o los órganos internos.

Uno de los productos combinados contiene permetrina. Es un piretroide (piretrina sintética) que mata y repele las garrapatas y los mosquitos. La actividad insecticida de la permetrina es como una neurotoxina en las especies susceptibles: enlentece los iones de sodio que pasan a través de los canales de sodio en las membranas neuronales.

La permetrina es un insecticida liposoluble, lo que facilita su ingreso al artrópodo, principalmente por la cutícula. El mecanismo de acción consiste en una alteración del funcionamiento del sistema nervioso por el compromiso de la conducción iónica a través de las membranas neuronales. Este mecanismo se conoce porque la sinapsis del piretroide se fija a una o más fracciones del receptor GABA y del canal ionóforo del Cl<sup>-</sup>, determinando el cierre del mismo. Esta acción antagonista del GABA, que actúa como neurotransmisor inhibitorio, se observa hiperexcitabilidad y parálisis con la acción de volteo y muerte del parásito. Por otra parte, los piretroides tienen actividad inhibitoria sobre los receptores colinérgicos nicotínicos alterando el flujo de iones, lo que conduce a parálisis periférica tanto de artrópodos como en los mamíferos.

La moxidectina es un antiparasitario del tipo de las avermectinas con productos aprobados para bovinos, caninos y equinos. En los perros y los gatos, la moxidectina con lufenuron se indica una vez al mes (por vía tópica) para la prevención de la dirofilariasis cardíaca. También se emplea como aduictida para las pulgas, contra los ácaros de las orejas (gatos) y para el tratamiento de los anquilóstomos, parásitos redondos y parásitos látigos (perros). También ha sido utilizada con buenos resultados en el tratamiento de las demodicosis generalizadas.

El mecanismo de acción primario de las avermectinas, como la moxidectina, es afectar la actividad de los canales del cloruro en el sistema nervioso de los nematodos y los artrópodos. El compuesto se une a receptores que incrementan la permeabilidad de la membrana a los iones cloruro. Esto inhibe la actividad eléctrica de las neuronas en los nematodos y células musculares en los artrópodos, y causa parálisis y muerte de los parásitos. Las avermectinas también acrecientan la liberación de GABA en las neuronas presinápticas. El GABA actúa como neurotransmisor inhibitorio y bloquea la estimulación postsináptica de la neurona adyacente en los nematodos, o las fibras musculares en los artrópodos. Las avermectinas son, en general, atóxicas para los mamíferos porque carecen de canales de cloruro estimulados por el glutamato y estos compuestos no atraviesan con facilidad la barrera hematoencefálica donde se concentran los receptores GABA (Plumb, 2010).

La casa comercial Bayer en 2009, 2013, 2015 Reportan que Advantage<sup>®</sup>, Advantix<sup>®</sup> y Advocate<sup>®</sup> se debe administrar con el perro en posición “de pie” y separar el pelo entre las escápulas hasta que la piel sea visible. Se debe colocar la parte superior de la pipeta sobre la piel y apretar firmemente la pipeta varias veces para depositar todo su contenido. Para

facilitar la aplicación, se puede repartir uniformemente en tres o cuatro puntos sobre la línea dorsal del animal desde la zona escapular hasta la base de la cola, ya que si se hace en un solo el contenido se puede deslizar por los costados. El medicamento tiene un sabor amargo y, de modo ocasional, si el perro lame el punto de aplicación inmediatamente después del tratamiento, puede producirse salivación. Este efecto no es un signo de intoxicación y desaparece al cabo de unos minutos sin necesidad de tratamiento.

El imidacloprid se distribuye rápidamente sobre la piel del animal en el primer día de aplicación. Se encuentra sobre la superficie corporal durante todo el periodo de tratamiento. La moxidectina se absorbe a través de la piel alcanzando unas concentraciones plasmáticas máximas aproximadamente de 4 a 9 días después de aplicado el tratamiento en perros. Después de su absorción por la piel, la moxidectina se distribuye por vía sistémica y se elimina lentamente del plasma, tal como se manifiesta por las concentraciones plasmáticas detectables de moxidectina a lo largo del intervalo de tratamiento de un mes. La administración con permetrina ha demostrado la alta absorción de las dos moléculas activas y se detectan sobre la piel durante 4 semanas.

La dosis de Advantage<sup>®</sup> varía entre 40 mg/kg hasta 400 mg/kg dependiendo del peso del animal y respetando las franjas de peso. Se puede seguir produciendo reinfestaciones por aparición de nuevas pulgas en el ambiente durante seis semanas o más después de haber iniciado el tratamiento. En consecuencia, puede ser necesario más de un tratamiento, dependiendo de la cantidad de pulgas en el ambiente. Como ayuda, se recomienda el empleo adicional en el hábitat del animal de un tratamiento adecuado contra pulgas adultas y sus fases de desarrollo.

El medicamento sigue siendo eficaz, aunque el animal se moje, después del baño o de una exposición a lluvia intensa, por ejemplo. No obstante, en aquellos casos en que el baño es frecuente, puede ser necesario el retratamiento dependiendo de la presencia de pulgas en el ambiente. En estos casos se sugiere no aplicar con una frecuencia superior a una vez por semana. En caso de infestación por piojos masticadores, se recomienda un examen veterinario 30 días después del tratamiento, dado que algunos animales pueden requerir un segundo tratamiento.

La dosis mínima recomendada de Advantix<sup>®</sup> es de 10 mg/kg de peso de imidacloprid y 50 mg/kg de peso de permetrina. Para disminuir la reinfestación por aparición de nuevas pulgas en el entorno, se recomienda tratar a todos los perros que convivan en el hogar. Otro tipo de mascotas del mismo hogar deberían ser también tratadas con un medicamento adecuado. Para ayudar aun más a reducir el nivel de estos parásitos del entorno, se recomienda el empleo adicional en el hábitat del animal de un tratamiento adecuado contra pulgas adultas y sus fases de desarrollo.

El medicamento sigue siendo eficaz, aunque el animal se moje. Sin embargo, debe evitarse la exposición intensa y prolongada al agua. En caso de una exposición frecuente al agua, la eficacia puede verse reducida. En estos casos, se debe tratar de nuevo como máximo una vez por semana. Cuando sea necesario lavar el perro con champú, se recomienda hacerlo antes de la aplicación de Advantix<sup>®</sup> o al menos dos semanas después, para una eficacia

óptima del medicamento. En caso de infestación por piojos masticadores, se recomienda un examen veterinario 30 días después del tratamiento dado que algunos animales pueden requerir un segundo tratamiento.

Advocate<sup>®</sup> presenta dosis mínimas recomendadas de 10 mg/kg peso de imidacloprid y 2,5 mg/kg peso de moxidectina, equivalente a 0,1 ml/kg peso de Advocate<sup>®</sup> para perros (Bayer, 2015).

- 1. -Tratamiento y prevención de las pulgas:** Un tratamiento previene una infestación futura por pulgas durante 4 semanas. Las pupas existentes en el entorno pueden emerger durante 6 semanas o más después de iniciado el tratamiento, dependiendo de las condiciones climáticas. En consecuencia, puede ser necesario combinar el tratamiento de Advocate<sup>®</sup> con tratamientos dirigidos al hábitat para así romper el ciclo de vida de la pulga en el entorno. De este modo, se puede lograr una disminución más rápida de la población de pulgas del hogar. El medicamento debe administrarse cada mes cuando se usa como parte de una estrategia de tratamiento de la dermatitis alérgica por picadura de pulgas.
- 2. -Tratamiento de la infestación por piojos masticadores (*Trichodectes canis*):** Debe administrarse una sola dosis del medicamento. Dado que algunos animales pueden requerir un segundo tratamiento, se recomienda un examen veterinario 30 días después del primero.
- 3. -Tratamiento de la infestación por ácaros de los oídos (*Otodectes cynotis*):** Debe administrarse una sola dosis del medicamento. Antes de cada tratamiento deberán retirarse las costras desprendidas del canal externo del oído. Dado que algunos animales pueden requerir un segundo tratamiento, se recomienda un examen veterinario 30 días después del primero. No se debe aplicar directamente en el canal auricular.
- 4. -Tratamiento de la sarna sarcóptica (causada por *Sarcoptes scabiei* var. *canis*):** Debe administrarse una sola dosis dos veces con un intervalo de 4 semanas.
- 5. -Tratamiento de la demodicosis (causada por *Demodex canis*):** La administración de una sola dosis cada 4 semanas durante un período de 2 a 4 meses es eficaz frente a *Demodex canis* y proporciona una mejora importante de los signos clínicos, especialmente en casos leves y moderados. En casos graves puede requerirse un tratamiento más frecuente y prolongado. Para conseguir la mejor respuesta posible en estos casos, Advocate<sup>®</sup> puede aplicarse una vez por semana durante un periodo de tiempo más largo, según el criterio del veterinario. En todos los casos, es necesario que se continúe el tratamiento hasta que los raspados de piel sean negativos en al menos 2 meses consecutivos. El tratamiento debe interrumpirse en los perros que no muestren mejoría o un descenso en el recuento de ácaros, tras dos meses de tratamiento. En estos casos debe administrarse un tratamiento alternativo.

En muy raras ocasiones, pueden observarse reacciones en el perro como sensibilidad cutánea pasajera (picor local, el perro se frota y rasca la piel, pérdida de pelo y enrojecimiento en la zona de aplicación) o letargia, que suelen resolverse espontáneamente. Escasamente pueden observarse cambios en el comportamiento de los perros (agitación, inquietud, gruñido

o gemido), síntomas gastrointestinales (vómitos, diarrea, hipersalivación, disminución del apetito) y signos neurológicos tales como movimientos inestables y contracción muscular en perros susceptibles a la permetrina.

Fourie y compañía en 2006 reportan que realizaron un estudio para evaluar y comparar la eficacia de una combinación de imidacloprid (10% p / v) / moxidectina (2.5% p / v) (Advocate® Bayer HealthCare, Animal Health) con la de la selamectina para el tratamiento de *Sarcoptes scabiei* en perros. Treinta perros infestados naturalmente, de los cuales uno fue retirado más tarde por moquillo, fueron asignados a dos grupos iguales y alojados individualmente. Los perros en cada grupo fueron tratados dos veces, con cuatro semanas de diferencia, con el producto combinado (0.1 mL / kg de peso corporal) o con selamectina (0.05 mL / kg de peso corporal) administrados tópicamente. Se realizaron raspados de la piel cada 14 días durante un período de 50 a 64 días después del primer tratamiento para cuantificar el número de ácaros.

La eficacia se basó en la presencia o ausencia de ácaros, respaldada por signos clínicos asociados con la sarna sarcóptica canina. A partir del día 22 en adelante, no se encontraron ácaros *Sarcoptes* en los raspados de la piel de ninguno de los perros tratados. el estudio resultó en una resolución casi completa de los signos clínicos dentro de los 50 a 64 días posteriores al tratamiento inicial.

Jongejan *et.al.* 2016, evalúa la capacidad de los dos compuestos sistémicos afoxolaner (Nexgard®) y fluralaner (Bravecto®) para bloquear la transmisión de *E. canis* por garrapatas *R. sanguineus* infectadas en perros, en comparación con permetrina 50 % e imidacloprid 10 % spot-on (Advantix®). El estudio se realizó de modo aleatorio, cegado y empleó un diseño de grupo paralelo. Los perros debían ser clínicamente sanos, mayores de seis meses, no tratados con ningún ectoparasiticida durante al menos 12 semanas antes del inicio del estudio, seronegativos para *E. canis* por ensayo de inmunofluorescencia (IFA) y negativo para el ácido desoxirribonucleico (ADN) de *E. canis* por reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

En el estudio se utilizaron treinta y dos beagles y mestizos criados a propósito pertenecientes a ClinVet. Se dividieron en rangos de peso (<10 kg; > 10 kg a 20 kg; y >20 kg). El estado de salud fue confirmado por un veterinario durante el examen clínico. Los perros se clasificaron por sexo (14 machos y 18 hembras) en orden descendente de recuentos de garrapatas vivas individuales antes de la administración del producto o placebo, y posteriormente se colocaron en ocho bloques de cuatro perros cada uno. Dentro de los bloques, los perros fueron asignados aleatoriamente a cuatro grupos utilizando el software Microsoft Excel. Una persona no cegada asignó aleatoriamente los grupos a cuatro grupos codificados utilizando el mismo software. El estudio se realizó así en cuatro grupos de ocho perros cada uno. Todos los perros tenían un número de microchip, se alojaron individualmente en perreras a prueba de garrapatas y se observaron diariamente durante la duración del estudio. Para eliminar el posible sesgo, además del uso de un producto placebo en el lugar, las personas involucradas en las observaciones posteriores al tratamiento fueron diferentes de las que realizaron asignaciones y tratamientos grupales.

El estudio fue presentado en un período de tres meses (84 días), con los períodos de desafío reales en el mes dos (días 28 a 56) para la transmisión de *Erlchia canis* bloqueo y en los meses dos y tres (días 28 a 84) para evaluaciones de eficacia de garrapatas.

Los perros asignados al grupo 1 sirvieron como control negativo y recibieron un compuesto de placebo (aceite mineral), los perros del grupo 2 fueron tratados con solución de Advantix® para perros (50 % de permetrina /10 % de imidacloprid), aquellos en el grupo 3 recibieron tabletas masticables NexGard® para perros (afoxolaner) y las del grupo 4 recibieron tabletas masticables Bravecto® para perros (fluralaner). En el régimen de tratamiento se incluyen las administraciones de compuestos de placebo para grupos tratados por vía oral. Las tabletas masticables Bravecto® se administraron solo el día 0, en función de la eficacia de hasta tres meses contra la declaración de etiqueta registrada de este producto. Todos los productos se administraron dentro de las clases de peso según las instrucciones de la etiqueta.

El tratamiento con placebo aplicado a los perros en el grupo Control, así como a los grupos de NexGard® y Bravecto® tratados por vía oral, consistió solo en aceite mineral y se aplicó en tres o cuatro puntos a lo largo de la línea media de la espalda. En el grupo tratado con Advantix®, se aplicaron entre 10,42 mg/kg y 24,51 mg/kg de imidacloprid y entre 52,08 mg/kg y 122,55 mg/kg de permetrina separando el cabello y aplicando el producto directamente sobre la piel en tres o cuatro puntos a lo largo del línea media de la espalda. En el grupo tratado con NexGard®, se administraron por vía oral entre 2,54 mg/kg y 5,48 mg/kg de afoxolaner. En el grupo tratado con Bravecto®, se administraron por vía oral entre 25,25 mg/kg y 47,62 mg/kg de fluralaner.

Los animales se evaluaron semanalmente usando PCR e IFA. Un resultado positivo de PCR confirmó el diagnóstico clínico y, por lo tanto, la necesidad de realizar un tratamiento de rescate. Los animales que dieron negativo (tanto PCR como IFA) en el último día del estudio no fueron tratados de rescate.

Se usó una cepa criada en laboratorio de *R. sanguineus* libre de patógenos (origen europeo, cepa francesa) para infestaciones artificiales. Cada perro fue infestado con 50 garrapatas en los días 30, 35, 42, 49, 56, 63, 70, 77 y 84. Los perros (no sedados) fueron colocados en una caja de infestación, seguido de la colocación de 50 garrapatas. Posteriormente, se sujetó a los perros dentro de las cajas durante 10 minutos antes de cerrar la cubierta de malla para confinar al animal en la jaula durante un período de 12 h. Las garrapatas, que se cayeron des los perros durante los primeros 10 minutos, no se volvieron a colocar, a menos que el perro las sacudiera.

Los recuentos de garrapatas para la velocidad de la evaluación de la muerte fue a las 3 h, 6 h y 12 h después de la infestación se realizaron los días 30, 35, 42, 49, 56, 63, 70, 77 y 84. Los recuentos de las garrapatas *in situ* se realizaron 3 h ( $\pm 15$  min) y 6 h ( $\pm 30$  min) después de cada infestación. Durante estos recuentos *in situ*, los sexos no se distinguieron, pero las garrapatas se clasificaron como vivas o muertas. Los recuentos de eliminación de garrapatas se realizaron 12 h ( $\pm 30$  min) después de cada infestación. Durante la extracción, se contaron las garrapatas (machos o hembras).

No se produjeron eventos adversos relacionados con la administración de ninguno de los productos veterinarios evaluados durante este estudio. Sobre los resultados del recuento de garrapatas en animales.

El recuento medio de garrapatas en animales en el grupo de control indicó que se alcanzó una infestación adecuada en todos los días de evaluación y en todos los puntos de tiempo de evaluación: 3 h. En el grupo tratado con NexGard<sup>®</sup>, los números de garrapatas promedio fueron significativamente más bajos en comparación con el grupo de control solo en el punto de tiempo de 6 h en el día 42 ( $F(3,28) = 32.17, P = 0.0366$ ) y en el punto de 12 h en el día 30 ( $F(3,28) = 14.56, P = 0.0288$ ). En el grupo tratado con Bravecto<sup>®</sup>, el recuento medio de garrapatas fue significativamente menor en comparación con el grupo de control solo en los puntos de tiempo de 12 h desde el día 30 hasta el día 56 ( $F(3, 28)$  osciló entre 14.56 y 22.62 con valores de  $P$  entre 0.0007 y 0.0402). Los números medios de garrapatas fueron significativamente más bajos en todos los días de evaluación al comparar el grupo tratado con Advantix<sup>®</sup> con el grupo de control a las 3 h, 6 h y 12 h.

La velocidad de la eficacia de la muerte para el grupo tratado con NexGard<sup>®</sup> varió de 0 % (en el punto de tiempo de 6 h en el día 84 y puntos de tiempo de 12 h en los días 56, 77 y 84) a 38.4 % (en el punto de tiempo de 12 h en el día 63) y excedió el 30 % en solo dos ocasiones, es decir, en el punto de 12 h en los días 63 y 70. La eficacia de la velocidad de muerte para el grupo tratado con Bravecto<sup>®</sup> varió del 0 % (en el punto de 3 h del día 30, las 6 h puntos de tiempo en los días 30, 35 y 70 y el punto de tiempo de 12 h en el día 84) a 55.2 % (en el punto de tiempo 12 en el día 42) que también fue el único punto de tiempo donde la eficacia excedió el 50 %. En el grupo tratado con Advantix<sup>®</sup>, la velocidad de eficacia de la muerte varió de 79.6 % (en el punto de tiempo de 3 h en el día 30) a 99.2 % (en el punto de tiempo de 12 h en el día 84) y excedió el 80 % en todos los puntos de evaluación con excepción del punto de 3 h del día 30.

La tasa de abandono inmediato evaluada 3 horas después de la infestación, El grupo NexGard<sup>®</sup> presentó una eficacia del 0 % en los días 30, 35, 42, 56, 63, 70 y 84, mientras que el grupo Bravecto<sup>®</sup> presentó una eficacia del 0 % en los días 30, 42, 49, 63 y 70. La tasa de abandono para el grupo tratado con Advantix<sup>®</sup> varió de 58.3 % (en el día 63) a 77.7 % (en el día 42). Para el grupo tratado con NexGard<sup>®</sup>, la eficacia antiadherente varió del 0 % (a las 6 y 12 h en el día 84) al 39,5 % (a las 12 h en el día 63). Para el grupo tratado con Bravecto<sup>®</sup>, la eficacia antiadherente varió de 0 % (en el punto de tiempo de 6 h en el día 30 y el punto de tiempo de 12 h en el día 84) a 56.3 % a las 12 h en el día 42. En el grupo tratado con Advantix<sup>®</sup> la eficacia antiadherente varió entre 79.8 % en el punto de tiempo de 12 h en el día 63 y 99.2 % en el punto de tiempo de 12 h en el día 84.

Todos los perros diagnosticados con *E. canis* eran piréticos, excepto tres perros en el grupo Control y un perro en el grupo tratado con NexGard<sup>®</sup>. Sin embargo, en algunos casos en los cuatro grupos, la temperatura elevada ( $> 39.4$  °C) no resultó en un diagnóstico confirmado con *E. canis* y se atribuyó a los animales que estaban excitados. Además, no todos los animales diagnosticados infectados eran trombocitopénicos (recuentos de plaquetas  $<200$ ).



Seis de los ocho perros en el grupo de control dieron positivo para el ADN de *E. canis* en base al análisis de PCR, lo que indica un desafío de infección exitoso y, en consecuencia, seroconvirtió. Cuatro animales en el grupo tratado con NexGard® y dos animales en el grupo tratado con Bravecto® dieron positivo para ADN de *E. canis* y todos estos animales también seroconvirtieron. Ninguno de los animales en el grupo tratado con Advantix® fue positivo y ninguno se volvió positivo para los anticuerpos contra *E. canis* según el análisis de IFA.

En conclusión los perros tratados con Advantix® spot-on tuvieron menos garrapatas *R. sanguineus* durante todo el estudio en comparación con los controles negativos y fue superior respecto a la velocidad de muerte y la eficacia acaricida en comparación a Nexgard® y Bravecto® en todos los puntos de tiempo (3 h, 6 h y 12 h) en el período de 12 h observado.

La velocidad de muerte de ambos compuestos sistémicos contra *R. sanguineus* no fue lo suficientemente rápida como para prevenir la transmisión de *E. canis* y resultó en un bloqueo parcial y poca capacidad de protección, mientras que Advantix® bloqueó efectivamente la transmisión de *E. canis* a perros en el período de desafío y Por lo tanto, proporciona protección adecuada para los perros contra la Erliquiosis monocítica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. ESCCAP. (2012). ESCCAP: European Scientific Counsel Companion Animal Parasites. ESCCAP Guideline 03. 2nd ed. [Internet]. Disponible en: [http://www.escap.org/uploads/file/ESCCAP%20Guidelines%20GL3%20Final%2029June2012\(2\).pdf](http://www.escap.org/uploads/file/ESCCAP%20Guidelines%20GL3%20Final%2029June2012(2).pdf)
2. Acevedo L.Y, Paternina L.E, Pérez J.C, Londoño A.F, López G., Rodas J.D. (2019-2020) Garrapatas duras (Acari: *Ixodidae*) de Colombia, una revisión a su conocimiento en el país. Acta biol. Colomb. Doi: <http://dx.doi.org/10.15446/abc.v25n1.75252>.
3. Aparicio, P., Rodríguez, E., Gárate, T., Molina, R., Soto, A., & Alvar, J. (2003). Terapéutica antiparasitaria. Enfermedades infecciosas y microbiología clínica, 21(10), 579-594.
4. Arroyo Y.J.; Hincapié L.C. (2018). Demodicosis generalizada canina tratada con Fluralaner: reporte de un caso. Revista Veterinaria y Zootecnia, v. 12, n. 1, p. 62-71, Recuperado:<http://vetzootec.ucaldas.edu.co/index.php/component/content/article?id=245>. DOI: 10.17151/vetzo.2018.12.1.5
5. Bayer. (2009). ADVANTAGE® Ficha técnica. Bayer Hispania, S.L
6. Bayer. (2013). Ficha técnica Advocate® perros. Bayer Hispania, S.L.
7. Bayer. (2015). Advantix® para perros de más de 25 kg. Bayer Hispania, S.L. VS08-Feb.15
8. Becskei C., Geurden T., Liebenberg J., Cuppens O., Mahabir SP., Six RH. (2016). Comparative speed of kill of oral treatments with Simparica® (sarolaner) and

- Bravecto® (fluralaner) against induced infestations of *Rhipicephalus sanguineus* on dogs. *Parasites & Vectors*, Open Access.
9. Blagburn B., Young D., et al., (2010). Effects of orally administered spinosad (comfortis®) in dogs on adults and immature stages of the cat flea (*Ctenocephalides felis*). *Veterinary parasitology* 168 312-317. Elsevier.
  10. Botana López, L. M., Landoni, M. F., & Martín-Jiménez, T. (2002). *Farmacología y terapéutica veterinaria*. McGraw-Hill Interamericana.
  11. Bowman D.D. (2009). *Georgi's parasitology for veterinarians*. 9th ed. USA: Saunders
  12. CDC. (2016). *Acerca de los parásitos*. Global Health, Division of Parasitic Diseases
  13. Chávez A. (2015). *Prevalencia de Dipilidiasis en perros en la ciudadela Martha de Roldós de la Ciudad de Guayaquil*. Universidad de guayaquil facultad de medicina veterinaria y zootecnia, trabajo de titulación.
  14. Cuervo N., Tellez L. (2014). *Desarrollo de un modelo in vitro para evaluar insecticidas en la pulga Ctenocephalides felis*. Universidad de la salle facultad de ciencias agropecuarias programa de medicina veterinaria. Bogotá, Colombia.
  15. ELANCO Animal Health. (s.f.). *Guía para el médico veterinario*. ELANCO Animal Health una división de lilly. México.
  16. Eli Lilly., Elanco Animal Health. (s.f.). *Anexo i, ficha tecnica o resumen del producto*. ELANCO Animal Health.
  17. EMA. (2013). *NEXGARD® (AFOXOLANER): Información general sobre el Nexgard® y sobre los motivos por los que se autoriza su uso en la UE*. European Medicines Agency Science Medicines Health. Europa.
  18. EMA. (2014). *ANEXO I: Ficha Técnica o Resumen de las características del producto Bravecto*. Agencia Eur Medicam [Internet], 1-33.
  19. EMA. (2015), *ANEXO I: Ficha Técnica o Resumen de las características del producto Simparica*. European Medicines Agency Science Medicines Health.
  20. Franco, P., & Giselle, A. (2013). *Descripción de los parásitos intestinales más comunes en caninos llevados a consulta a la clínica veterinaria lasallista Hermano Octavio Martínez López (Doctoral dissertation, Corporación Universitaria Lasallista)*.
  21. Gunn, A., & Pitt, S. J. (2012). *Arthropod parasites. Parasitology, an integrated approach*. UK: Wiley-Blackwell. p, 137-179.
  22. Herrera G. (2008). *Los acaros en medicina veterinaria de pequeños animales y salud pública*. Universidad de la Salle. Bogotá D.C.
  23. ESCCAP; (2018). *Control of Ectoparasites in Dogs and Cats. ESCCAP guideline 03. Sixth edition*. ESCCAP, United Kingdom.
  24. Jongejan, F., Crafford, D., Erasmus, H., Fourie, J. J., & Schunack, B. (2016). *Comparative efficacy of oral administered afoxolaner (NexGard™) and fluralaner (Bravecto™) with topically applied permethrin/imidacloprid (Advantix®) against*

- transmission of *Ehrlichia canis* by infected *Rhipicephalus sanguineus* ticks to dogs. *Parasites & vectors*, 9(1), 348.
25. Linardi, P. M., & Santos, J. L. C. (2012). *Ctenocephalides felis felis* vs. *Ctenocephalides canis* (Siphonaptera: Pulicidae): some issues in correctly identify these species. *Revista brasileira de parasitologia veterinária*, 21(4), 345-354.
  26. Lloría, M.T. (2001). Endoparásitos en animales de compañía. *Farmacia Profesional*, 15(9), 108-110.
  27. McTier T., Chubb N., Curtis M.P., Hedges L., Inskip G.A., Knauer C.S., Menon S., Mills B., Pullins A., Zinser E., Woods D.J., Meeus P. (2016). Discovery of Sarolaner: A novel, orally administered, broad-spectrum, isoxazoline ectoparasiticide for dogs. *Veterinary Parasitology*, 222:3-11
  28. Merial. (s.f.). Ficha técnica o características del producto. Merial Saúde Animal. Argentina
  29. MSD animal health. (s.f.). Bravecto® ficha técnica. MSD animal health.
  30. Mullen G., Durden L. 2009. *Medical and veterinary entomology*. 2nd ed. Capitulo 26 y 27 U.S.A.
  31. Orozco, J. A., Sanchez M. S., Jaramillo M. (2008). Frecuencia de *Ctenocephalides canis* y *Ctenocephalides felis* obtenidas de caninos infestados naturalmente en el Valle de Aburrá. *CES Medicina Veterinaria y Zootecnia*, 3(2), 73-77.
  32. Packianathan et.al. (2017). Comparative speed of kill of sarolaner (Simparica®) and afoxolaner (NexGard®) against induced infestations of *Ixodes holocyclus* on dogs. *Parasites & Vectors*. Open Access.
  33. Plumb, D. C., Pharm D. (2010). *Manual de farmacología veterinaria*, sexta edición/Plumb's veterinary drug handbook, sixth edition.
  34. Pulido-Villamarín, A. D. P., Castañeda-Salazar, R., Ibarra-Ávila, H., Gómez-Méndez, L. D., & Barbosa-Buitrago, A. M. (2016). Microscopia y principales características morfológicas de algunos ectoparásitos de interés veterinario. *Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú*, 27(1), 91-113.
  35. Roldán W. (2014). Actualización en demodicosis canina. Referencias para cosltorio MV pequeños animales. is publication at: <https://www.researchgate.net/publication/317660224>
  36. Sierra-Cifuentes, V., Jiménez-Aguilar, J. D., Echeverri, A. A., Arias, J. A. C., & Osorio, L. A. R. (2015). Prevalencia de parásitos intestinales en perros de dos centros de bienestar animal de Medellín y el oriente antioqueño (Colombia). *Revista de Medicina Veterinaria*, (30), 55-66.
  37. Taenzler, J., Wengenmayer, C., Williams, H., Fourie, J., Zschiesche, E., Roepke, R. K., & Heckerroth, A. R. (2014). Inicio de la actividad del fluralaner (BRAVECTO™) contra la *Ctenocephalides felis* en perros. *BioMed Central. Parasites & Vectors* 2014, 7:567

38. Uribarre T. (2016). Generalidades de Cestodos. Departamento de microbiología y parasitología, Recursos en parasitología. UNAM. México.
39. Weber T, Selzer P.M; (2016). Isoxazolinas: a novel chemotype highly effective on ectoparasites. *ChemMedChem*, Minireviews, 11, 270-276.
40. Whyte A., Bonastre C., Hernando M., Torralba I., De Torre A., (2012). Tratamiento conservador para la resolución de lesiones cutáneas secundarias a una miasis. *Clin. Vet. Peq. Anim*, 2012, 32 (3): 169-174
41. Wolken S., Franc M., Bouhsira E., Wiseman S., Hayes B., Schnitzler, Jacobs D. (2011). Evaluation of spinosad for the oral treatment and control of flea infestations on dogs in europe. *veterinary Record*: first published as 10.1136/vr.100211
42. Yano B., Bond DM., Novilla M., McFdden LG., Reasor MJ. (2002). Subchronic and Chronic Toxicity and Lack of Carcinogenicity in Fischer 344 Rats, *Toxicological Sciences* , Volumen 65, Número 2, páginas 288–298, <https://doi.org/10.1093/toxsci/65.2.288>
43. Zapata, R. (2012). Artrópodos como ectoparásitos y vectores de microorganismos relacionados con el proceso de infección–salud-enfermedad en animales de producción, animales de compañía y humanos. *Hechos Microbiológicos*, 3(1), 63-66.
44. FDA. (2014). Uso seguro de los productos para eliminar pulgas y garrapatas en las mascotas. [Internet]: Disponible en: <https://www.fda.gov/consumers/articulos-en-espanol/uso-seguro-de-los-productos-para-eliminar-pulgas-y-garrapatas-en-las-mascotas>.
45. Devine, G., Eza D., Ogusuku E., Furlong M., (2008). Uso de insecticidas: contexto y consecuencias ecológicas. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2008; 25(1): 74-100.
46. Schenell. M., White Eagle Laboratories. (s.f.). Colostrum, Plasma and Milk Study of Spinosyns Following Oral Dosing of Spinosad to Beagle Dogs. NADA 141-277, Page 26.
47. Posada AG. (2013). Descripción de los parásitos intestinales más comunes en caninos llevados a consulta a la Clínica Veterinaria Lasallista Hermano Octavio Martínez López. Corporación Universitaria Lasallista. Caldas - Antioquia
48. Cruthers L., Professional Laboratory and Research Services, Inc., Corapeake. (2007). Evaluation of the Efficacy of Spinosad Administered Orally to Fed Versus Fasted Dogs for the Treatment and Control of Adult Cat Fleas (*Ctenocephalides felis*). Study T9C370103. F.D.A. Freedom of Information Summary. NADA 141-277 Page 4
49. Young D.R.,Turlock C.A. (2007). Clinical Study (GCP): Efficacy of Flavored Spinosad Tablets Administered Orally to Cats in a Simulated Home Environment for the Prevention of Cat Flea (*Ctenocephalides felis*) Infestations. Study T9CUS100017. F.D.A. Freedom of Information Summary. NADA 141-277 Page 10
50. Bender J.,Tolchin P., Rochester., Brotze G., Doherty M., Braunfels N., *et. al.* Evaluation of the Clinical Efficacy of Flavored Spinosad Tablets against Natural

Infestations of *Ctenocephalides felis* on Client-owned Dogs. Study T9C180104. F.D.A. Freedom of Information Summary. NADA 141-277 Page 9.

51. Wengenmayer C., Williams H., Zschiesche E., Moritz A., Langenstein J., Roepke R., Heckeroth1 A. (2014). La velocidad a la que fluralaner (Bravecto™) mata las garrapatas *Ixodes ricinus* en los perros. *Parasites & Vectors* 2014, 7:525
52. Young D.R.,Turlock C.A. (2013). Efficacy and Prevention of Infestation of ML-3,663,925 Against Induced Infestations of Adult Fleas (*Ctenocephalides felis*) on Dogs After a Single Oral Dose Administered to Achieve at Least 2.5 mg/kg. Study PR&D 0232901. F.D.A. Freedom of Information Summary. NADA 141-406 Page 5 of 22.
53. Fourie L.J., Heine J., Harok I.G. (2006). The efficacy of an imidacloprid/moxidectin combination against naturally acquired *Sarcoptes scabiei* infestations on dogs. *SMALL ANIMALS.Aust Vet J* 2006;84:17-21

---

**Vo.Bo. Tutor Dr. Marco Giovanni Leal Garcia**

**Fecha: 18/10/19 Entrega a la facultad de Medicina Veterinaria.**