

INVESTIGACIÓN

Open Access

Eficacia del fluralaner (Bravecto™) administrado por vía oral o del imidacloprid/moxidectina (Advocate®) aplicado de forma tópica contra la demodicosis generalizada en perros

Josephus J Fourie^{1*}, Julian E Liebenberg¹, Ivan G Horak², Janina Taenzler³, Anja R Heckerroth³ and Regis Frénais⁴

Resumen

Antecedentes: Este estudio de laboratorio comparó la eficacia de Bravecto™ (fluralaner), formulado como comprimido masticable, con la eficacia de Advocate® (imidacloprid/moxidectina), formulado para su administración tópica, contra la demodicosis generalizada adquirida naturalmente en perros.

Métodos: Dieciséis perros, todos diagnosticados con sarna demodéica generalizada, se asignaron de forma aleatoria a dos grupos iguales. Los comprimidos masticables de Bravecto™ se administraron una vez de forma oral a una dosis mínima de 25 mg de fluralaner/kg de peso corporal a un grupo de perros, mientras que el segundo grupo se trató de forma tópica en tres ocasiones a intervalos de 28 días con Advocate® a una dosis mínima de 10 mg de imidacloprid/kg de peso corporal y de 2,5 mg de moxidectina/kg de peso corporal. Se contabilizaron los ácaros en raspados cutáneos y las lesiones demodéicas se evaluaron en cada perro antes del tratamiento a intervalos de 28 días desde ese momento y durante un periodo de estudio de 12 semanas. Los raspados cutáneos profundos (~4 cm²) se realizaron en las mismas cinco zonas en cada perro en cada examen subsecuente.

Resultados: Tras una única administración oral de comprimidos masticables Bravecto™, el número de ácaros en los raspados cutáneos se redujo en un 99,8 % el Día 28 y en un 100 % los Días 56 y 84 del estudio. El número de ácaros en perros tratados de forma tópica en tres ocasiones a intervalos de 28 días con Advocate® se redujeron en un 98,0 % el Día 28, en un 96,5 % el día 56 y en un 94,7 % el Día 84. De forma estadísticamente significativa ($P \leq 0,05$) se encontraron menos garrapatas los Días 56 y 84 en los perros tratados con Bravecto™ en comparación con los perros tratados con Advocate®. Se observó un marcado descenso en la aparición de manchas eritematosas, costras, caspas y escamas en los perros tratados con Bravecto™ y en la aparición de manchas eritematosas en los perros tratados con Advocate®. Con la excepción de un perro en cada grupo tratado, todos los perros mostraron un recrecimiento del pelo de ≥ 90 % al final del estudio, en comparación con su manto de pelo al comienzo del mismo.

(Continued on next page)

* Correspondence: josephus.fourie@clinvet.com

¹ClinVet International, Uitsigweg, Bainsvlei, 9338 Bloemfontein, Free State, Sudáfrica

Full list of author information is available at the end of the article

(Continued from previous page)

Conclusiones: La administración única vía oral de comprimidos masticables Bravecto™ es altamente efectiva contra la demodicosis generalizada, sin ácaros detectables en los días 56 y 84 tras el tratamiento. En comparación, Advocate®, administrado tres veces a intervalos de 28 días, también es altamente efectivo contra la demodicosis generalizada, pero la mayoría de los perros seguían presentando ácaros en todos los puntos temporales de evaluación. Ambos tratamientos dieron como resultado una marcada reducción de las lesiones cutáneas y el aumento del recrecimiento del pelo 12 semanas después del tratamiento inicial.

Palabras clave: Bravecto™, Comprimidos masticables, Fluralaner, Advocate®, Punto, Imidacloprid, Moxidectina, Eficacia, Perros, Demodicosis generalizada, *Demodex canis*, Sarna

Antecedentes

Históricamente, el único ácaro folicular que se consideraba capaz de infestar a los perros era la *Demodex canis* [1], pero se han descrito otros dos ácaros más subsecuentemente. Desch y Hillier [2] describieron la *Demodex injai*, un ácaro que es considerablemente más larga que la *D. canis*, mientras que Tamura et al. [3] describieron un ácaro que es considerablemente más corta que la *D. canis*, pero no le pusieron nombre. En la bibliografía disponible, ahora este ácaro se denomina normalmente *Demodex cornei*. Las tres especies difieren en longitud, tal y como describe Izdebska and Fryderyk [4], en referencia a los valores medios. Los ácaros adultos hembra de *D. canis* midieron a 226,0 µm, y los macho, a 195,2 µm. Los ácaros adultos hembra de *D. injai* se midieron a 330,9 µm y los macho a 371,8 µm. Los ácaros adultos hembra de *D. cornei* se midieron a 139,4 µm, y los macho, a 120,8 µm. Se han llevado a cabo varios estudios moleculares para determinar las identidades específicas de los tres ácaros. Basándonos en los resultados obtenidos de los marcadores mitocondriales 16S rADN y en la Citocromo Oxidasa I (COI) para los tres morfotipos de *D. canis*, De Rojas et al. [5] concluyeron que hay polimorfia dentro de las mismas especies. Por otro lado, el análisis filogenético de las tres especies, basado en secuencias parciales de 16 s rADN, llevó a Sastre et al. [6] a proponer que la *D. canis* y la *D. injai* son especies válidas separadas, y la *D. cornei* una variante morfológica de la *D. canis*. Un año más tarde, análisis similares llevados a cabo por Milosevic et al. [7] confirmaron que la *D. injai* es una especie válida. Está claro que se necesitan más estudios para asegurar el estado específico el ácaro conocido como *D. cornei*.

Los ácaros de la subespecie *Demodex* (la *D. canis*, *D. injai*, y *D. cornei*) son comensales normales de la piel del perro, parasitando las glándulas sebáceas conectadas a los folículos pilosos. Si su número aumenta mucho, son capaces de producir una enfermedad conocida como demodicosis canina o sarna demodéica. La demodicosis canina es una enfermedad cutánea inflamatoria parasitaria que puede clasificarse como localizada o generalizada, de

conformidad con la extensión de las lesiones. La demodicosis localizada se muestra solo en pequeñas áreas de alopecia, normalmente en el rostro y en las patas delanteras. Es una enfermedad benigna y en la mayoría de los casos se resuelve espontáneamente en seis u ocho semanas. La demodicosis se considera generalizada cuando cinco o más áreas del cuerpo están afectadas, o cuando se observa pododemodicosis en dos o más pies, o cuando una zona completa del cuerpo esté afectada [8,9]. La demodicosis también puede categorizarse como juvenil (en perros de hasta 18 meses de edad), adulta (en perros generalmente mayores de cuatro años de edad sin historial previo de la enfermedad) o crónica generalizada (enfermedad persistente durante al menos seis meses) [10,11]. La susceptibilidad de los perros a las infestaciones con las especies *Demodex* y a la progresión de la enfermedad clínica se ve influida por numerosos factores, incluyendo (listados en orden decreciente de importancia): estado inmune, que puede verse afectado por enfermedades debilitantes, endoparasitismo, raza, edad, así como estado nutricional y hormonal, otros desórdenes inmunológicos tales como defectos genéticos y alteración de la bioquímica y de la estructura de la piel [12]. Aunque la *D. canis* sigue siendo la especie/morfotipo más común encontrada en la demodicosis, la alopecia moderada y la dermatitis grasienta seborrérica del tronco dorsal de los perros, también se han asociado cada vez más casos con un aumento del número de la *D. injai* [13]. Además, se ha descrito un caso en el que la *D. injai* causó una otitis bilateral ceruminosa en un sabueso [7]. El *D. cornei* aparecería como un habitante de la capa córnea [5], y Shipstone [11] menciona que el *D. cornei* se ha encontrada asociada con una dermatitis generalizada, prurítica y escamosa, con los ácaros presentes en las escamas superficiales.

La demodicosis crónica generalizada es una enfermedad cutánea frustrante y difícil de tratar [14–16]. En otros perros, que por lo demás están sanos, la forma generalizada de la enfermedad es muy improbable que se resuelva sin tratamiento [10]. Las opciones de tratamiento que están actualmente disponibles incluyen amitraz, ivermectina, milbemicina oxima y moxidectina, y la mayoría se administran en múltiples ocasiones por periodos de tres meses o

más [16–18]. Para ser efectivos, estos regímenes de tratamiento requieren un cumplimiento estricto por parte de los dueños durante un amplio periodo de tiempo.

El ingrediente activo del Bravecto™, el fluralaner, es un insecticida y acaricida sistémico nuevo y de larga duración y un acaricida que pertenece a la clase isoxazolina de los parasiticidas de isoxazolina con la inhibición selectiva de los canales de cloro activados por el ácido γ -aminobutírico y los canales de cloro abiertos por el L-glutamato de los artrópodos [19]. En los estudios de campo en los que participaron perros naturalmente infestados, una única administración oral de Bravecto™, formulada como comprimido masticable, se demostró > 99 % efectiva contra las pulgas y garrapatas en cada punto temporal de medición durante un periodo de 12 semanas tras el tratamiento [20]. Los perros en estos estudios se infestaron de forma variable con al menos cuatro especies de garrapatas, incluyendo garrapatas perteneciente a los grupos *Rhipicephalus sanguineus*, *Ixodes hexagonus*, *Ixodes ricinus* y *Dermacentor reticulatus*. En un entorno simulado de hogar, una única administración oral de Bravecto™ formulada como comprimido masticable fue > 99 % efectiva contra la pulga *Ctenocephalides felis*, en cada punto temporal de medición durante un periodo de 12 semanas tras el tratamiento [21]. En un estudio de laboratorio diseñado para detectar la velocidad a la que los comprimidos masticables Bravecto™ mataban las infestaciones realizadas en laboratorio por la garrapata *I. ricinus* en perros, la eficacia acaricida fue del 89,6 % a las 4 horas, del 97,9 % a las 8 horas y del 100 % a las 12 y 24 horas tras la administración del tratamiento [22]. Se observó una acción insecticida incluso más rápida que se inició a la hora siguiente a la administración oral de un comprimido masticable de Bravecto™ en los perros experimentalmente infestados con la pulga *C. felis* [23]. El objeto del presente estudio ha sido determinar a) la eficacia del fluralaner frente a la especie *Demodex* de garrapatas y b) mostrar la duración de su eficacia durante las 12 semanas siguientes al tratamiento en dosis oral única con comprimidos masticables Bravecto™. Como control positivo, un segundo grupo de perros fue tratado de forma tópica tres veces en un intervalo de 28 días con Advocate® (imidacloprid y moxidectina).

Métodos

Diseño del estudio

En el presente estudio, Bravecto™, administrado como comprimidos masticables en una única ocasión fue el producto de ensayo y Advocate®, administrado en tres ocasiones a intervalos de 28 días, se incluyó como control positivo. Esto hizo posible la comparación de la eficacia a largo plazo durante 12 semanas de un tratamiento oral único con comprimidos masticables Bravecto™ frente a la eficacia de Advocate® administrado a intervalos de 28 días de conformidad con la etiqueta del producto.

El estudio se diseñó como un grupo paralelo, ciego, aleatorizado, de centro único y de eficacia controlada de forma positiva. El estudio se llevó a cabo de conformidad con el Código de normas federales de la Dirección Federal de Fármacos y Alimentos (FDA): Buenas Prácticas de Laboratorio para Estudios No Clínicos de Laboratorio 2009 [24], y todos los procedimientos cumplían con el Estándar Nacional de Sudáfrica “SANS 10386:2008: El Cuidado y el Uso de Animales para Fines Científicos” [25]. El protocolo se remitió al comité de ética animal de ClinVet que autorizó la ejecución del estudio.

El sistema de ensayo fue el perro individual. Se incluyeron en el estudio perros con infestaciones naturales de las especies de ácaros *Demodex* y que presentaban signos clínicos de demodicosis generalizada, p. ej., eritema, pérdida de pelo, comedones, caspas foliculares y costras, tras la firma del formulario de consentimiento por parte de sus dueños, y después, fueron devueltos a los mismos tras la finalización de la fase animal. Los perros incluidos en el estudio fueron en su mayoría mestizos de ambos sexos, mayores de 12 meses, que pesaban entre 3,5 y 13,7 kg, y excepto por los signos clínicos de demodicosis generalizada, los perros estaban sanos en la medida en que pudo determinarse y no habían sido tratados con un glucocorticoide o con ningún otro producto con efecto acaricida durante, al menos, las 12 semanas previas a su inclusión en el estudio. Los requisitos adicionales para la inclusión de los animales fueron que los raspados cutáneos profundos llevados a cabo antes del tratamiento debían haber dado positivo para las especies de ácaro *Demodex*.

Dieciséis perros (7 machos y 9 hembras), ordenados dentro de su sexo en orden descendiente de recuentos individuales de ácaros previos al tratamiento fueron incluidos en el estudio y asignados a dos grupos iguales. Cada perro fue alojado de forma individual durante la duración del estudio en unas instalaciones interiores/exteriores, sin contacto entre los animales, y fue alimentado una vez al día de conformidad con las recomendaciones del fabricante de alimentos. Los perros tenían agua potable del suministro municipal disponible *ad libitum*.

Cada perro se aclimató a las condiciones de alojamiento y mantenimiento durante, al menos, 14 días antes de iniciar el tratamiento. Como medida de precaución, todos los perros fueron tratados de forma subcutánea con un antibiótico (cefovecina), apropiado para el tratamiento de la pioderma en los Días -14, -1, 13 y 27. Además, los Días -14 y 27, se extrajeron biopsias cutáneas profundas de cada perro tras su sedación. Las biopsias indicaron que la pioderma exudativa estaba presente en dos perros de cada grupo el Día -14 y que había desaparecido el Día 27. En ambas ocasiones, todos los perros mostraron dermatitis crónicas, acantosis epidérmica e hiperqueratinosis sin cambio alguno. No se observaron

células inflamatorias o bacterias en las biopsias del Día 27 y se suspendió el tratamiento antimicrobiano. Dos veces durante la aclimatación (Día -14 y Día -1) y en los Días 27/28, 56 y 84 tras el tratamiento, cada perro fue examinado clínicamente por un veterinario.

Los perros se pesaron en una báscula calibrada y verificada electrónica los Días -2, 13, 27, 41, 55, 69 y 84 para el cálculo de su dosis de tratamiento, para el uso de sedantes para los raspados cutáneos y para documentar el peso corporal durante el periodo de estudio. A diario, se llevaron a cabo observaciones de la salud general de los perros durante todo el periodo de duración del estudio.

Tratamiento

El Día 0, los perros de un grupo fueron tratados con una única dosis oral de comprimidos masticables de Bravecto™ (fluralaner, 13,64 % peso/peso), basándose en el peso individual corporal del perro, para lograr una dosis mínima de 25 mg/kg de masa corporal y una eficacia duradera durante las 12 semanas siguientes al tratamiento. El(los) comprimido(s) masticable(s) se administró(aron) 20 (\pm 10) minutos después de comer, colocándola(s) en la parte trasera de la cavidad oral, sobre la lengua, para iniciar su deglución. También, Día 0, la marca comercialmente disponible Advocate® (imidacloprid, 10 %/moxidectina, 2,5 % peso/volumen) se administró tópicamente al otro grupo de perros (controles positivos) de conformidad con las instrucciones del producto. Debido a la duración de la eficacia de 28 días de Advocate®, estos perros volvieron a tratarse los Días 28 y 56. Con el perro en posición de pie sobre las cuatro patas, el manto se le separó hasta dejar la piel visible, y se administró Advocate® directamente sobre la piel. Ambos grupos tratados fueron observados antes del tratamiento, y de nuevo, cada hora durante 4 horas tras el tratamiento del último animal, en busca de posibles acontecimientos adversos. El personal que llevó a cabo las observaciones tras el tratamiento era ciego respecto al tratamiento.

Evaluaciones de los ácaros

Los raspados cutáneos profundos (\sim 4 cm²), en los que la piel se apretó y se raspó hasta obtener un exudado capilar, se realizaron en cinco zonas en cada perro los Días -4, 28, 56 y 84. Los raspados cutáneos de los perros tratados con Advocate® se llevaron a cabo los Días 28 y 56, antes de la aplicación del segundo y del tercer tratamiento respectivamente. En cada examen subsiguiente se rasparon las mismas zonas y/o las zonas en las que habían aparecido nuevas lesiones. Cada raspado se transfirió a una placa de microscopio etiquetada separada que contenía aceite mineral y se examinó en un microscopio estereoscópico en busca de ácaros de la

especie *Demodex*. El número de ácaro contado en cada raspado se registró de forma separada.

Evaluaciones de piel y pelo

Los signos clínicos de la extensión de las lesiones demodécticas en cada perro se evaluaron en los días en los que se realizaron los raspados cutáneos y se registraron en un formato estandarizado. Se evaluaron los siguientes parámetros y se realizó un boceto en una silueta (del lado izquierdo y derecho) para cada perro: las áreas del cuerpo que exhibían eritema; las áreas del cuerpo cubiertas por caspas, escamas y costras; las áreas del cuerpo con pérdida de pelo. Se llevó a cabo una evaluación semicuantitativa del recrecimiento del pelo, comparando el manto de pelo antes, durante y después de las 12 semanas de duración del estudio y se evaluaron como porcentaje de recrecimiento del pelo (de 0 al 50 %, del 50 al 90 % o > 90 %) definido como un porcentaje de crecimiento del manto del pelo en comparación con la línea basal del área totalmente sin pelo tal y como se evaluó antes de la administración del producto veterinario. Se tomaron fotografías en color de cada perro ilustrando el alcance de las lesiones y su resolución el Día 4, y después, aproximadamente a intervalos mensuales hasta el día 84 después de la administración del tratamiento.

Evaluación de la eficacia

La primera variable de evaluación del estudio fue el descenso del número total de ácaros contados en los raspados de piel tras el tratamiento.

La eficacia se calculó usando las medias geométricas con la fórmula de Abbott:

$$\text{Eficacia (\%)} = (\text{Mpre} - \text{Mpost})/\text{Mpre} \times 100$$

donde Mpre fue el número medio de los recuentos de ácaros previos al tratamiento, y donde Mpost es el número medio de recuentos de ácaros tras el tratamiento.

Además, los grupos se compararon usando un ANOVA (análisis unilateral de variación) con un efecto de tratamiento tras una transformación logarítmica en los datos de los ácaros (recuento + 1), para cada día de estudio.

En el Día 50, uno de los perros del grupo tratado con Advocate® desarrolló un edema grave de la pata posterior izquierda posterior y del prepucio y la inflamación no desapareció con antibióticos, diuréticos ni con corticosteroides. El perro fue sacado del estudio el día 59, sedado, y tras una laparotomía, se detectó un gran tumor nodular compatible con linfoma maligno adherido a la espina ventral y el perro fue eutanasiado durante la cirugía. Los resultados pertenecientes a este perro hasta el Día 56, antes de su exclusión del estudio el Día 59, se han incluido con aquellos de los otros perros del grupo tratado con Advocate®.

Tabla 1 Reducciones de la media geométrica de la especie de garrapata *Demodex* de perros tratados una vez de forma oral con Bravecto™ o de forma tópica en tres ocasiones a intervalos de 28 días con Advocate®

Días de estudio	Grupos de estudio	Bravecto™	Advocate®	valor p
-4	Media ^a de los recuentos de ácaros (n)	447,0	509,4/478,6 ^b	Na ^c
	Rango de recuento (n)	De 41 a 1.740	De 79 a 2.724	
28	Media ^a de los recuentos de ácaros (n)	0,8	10,0	
	Rango de recuento (n)	De 0 a 14	De 0 a 496	
	Eficacia (%)	99,8	98,0	0,0917
56	Media ^a de los recuentos de ácaros (n)	0,0	18,5	
	Rango de recuento (n)	Na ^c	De 0 a 115	
	Eficacia (%)	100,0	96,4	<0,0001
84	Media ^a de los recuentos de ácaros (n)	0,0	25,6	
	Rango de recuento (n)	Na ^c	De 0 a 286	
	Eficacia (%)	100,0	94,7	0,0020

^aMedia geométrica.

^bRecuentos de garrapatas calculados sin un perro, que tuvo que eutanasiarse el Día 59.

^cNo aplicable.

Resultados

No se observó ningún acontecimiento adverso en ningún perro considerado como relacionado con el tratamiento oral con comprimidos masticables Bravecto™ o como relacionado con el tratamiento tópico con Advocate®.

El tratamiento con comprimidos masticables Bravecto™ dio como resultado una reducción del número medio de ácaros presente en los raspados de piel del 99,8 % el Día 28, y del 100 % los Días 56 y 84 tras la administración del tratamiento. El tratamiento con Advocate® dio como resultado una reducción en el número medio de ácaros presente en los raspados de piel del 98,0 % el Día 28, del 96,4 % el Día 56 y del 94,7 % el Día 84. De forma estadísticamente significativa ($P \leq 0,05$) se encontraron menos ácaros los días en los perros tratados con Bravecto™ en comparación con los perros tratados con Advocate® (Tabla 1).

La aparición de las manchas eritematosas en los perros tratados una sola vez de forma oral con comprimidos masticables Bravecto™ se redujo desde el 62,5 %

(5/8) de los perros el Día -4 antes del tratamiento al 12,5 % (1/8) de los perros a las 12 semanas siguientes al inicio del tratamiento. La aparición de costras, caspas o escamas se redujo del 100 % (8/8) antes del tratamiento al 12,5 % (1/8) a las 12 semanas del inicio del tratamiento. En comparación, la aparición de manchas eritematosas en los perros tratados tres veces a intervalos de 28 días con Advocate® se redujo del 87,5 % (7/8) al 0 % (0/8) y la aparición de costras, caspas y escamas se redujo del 100 % (8/8) al 42,9 % (3/7) (Tabla 2).

El crecimiento del pelo comparado con la parte del área corporal cubierta de pelo antes del tratamiento se resume en la Tabla 3. Los Días 56 y 84 tras el inicio del tratamiento, el recrecimiento del pelo en la mayoría de los perros en ambos estudios excedió el manto de pelo de los mismos en un 90 % en comparación con la evaluación previa al tratamiento (Figura 1).

El peso corporal de cada perro aumentó de forma similar en ambos grupos durante el periodo de estudio.

Tabla 2 Reducción de la aparición de cambios dermatológicos en perros con demodicosis generalizada tras el tratamiento con Bravecto™ o con Advocate®

Bravecto™: aparición de lesiones los días antes y después del tratamiento (los perros se trataron el Día 0: número de perros/número de perros por grupo)

Signo clínicos	Día -4	Día 28	Día 56	Día 84
Manchas eritematosas	62,5 % (5/8)	37,5 % (3/8)	12,5 % (1/8)	12,5 % (1/8)
Costras, caspas o escamas	100 % (8/8)	62,5 % (5/8)	62,5 % (5/8)	12,5 % (1/8)

Advocate®; aparición de lesiones los días antes y después del tratamiento (los perros se trataron el Día 0, el 28 y el 56^b: número de perros/número de perros por grupo)

Signos clínicos	Día -4	Día 28	Día 56	Día 84
Manchas eritematosas	87,5 % (7/8)	50 % (4/8)	0 % (0/8)	0 % (0/7) ^b
Costras, caspas o escamas	100 % (8/8)	100 % (8/8)	37,5 % (3/8)	42,9 % (3/7) ^b

^aLas evaluaciones cutáneas se llevaron a cabo antes del tratamiento.

^bEl Día 59 un perro tuvo que ser eutanasiado por la presencia de un tumor maligno en el estómago.

Tabla 3 Recrecimiento del pelo en perros con sarna demodéctica generalizada tras el tratamiento con Bravecto™ o Advocate®

Día de estudio	Porcentaje estimado de recrecimiento del pelo ^a					
	Bravecto™ ^b			Advocate® ^c		
	(número de perros/número de perros por grupo)			(número de perros/número de perros por grupo)		
	Del 0 al 50 %	Del 50 al 90 %	>90 %	Del 0 al 50 %	Del 50 al 90 %	>90 %
28	3/8	1/8	4/8	6/8	1/8	1/8
56	0/8	1/8	7/8	0/8	1/8	7/8
84	0/8	1/8	7/8	0/7 ^d	1/7 ^d	6/7 ^d

^aPorcentaje de recrecimiento del pelo definido como el porcentaje estimado de crecimiento del manto del pelo comparado con la línea basal del área totalmente sin pelo tal y como fue evaluada antes de la administración del producto veterinario.

^bLos perros se trataron una vez por vía oral el Día 0.

^cLos perros se trataron de forma tópica el Día 0, el 28, y de nuevo, el Día 56. Las evaluaciones del pelo se llevaron a cabo antes del tratamiento.

^dEl Día 59 un perro tuvo que ser eutanasiado por la presencia de un tumor maligno en el estómago.

Debate

Una administración oral única de comprimidos masticables de Bravecto™ a perros con demodicosis generalizada adquirida de forma natural dio como resultado unos recuentos medios significativamente más bajos de ácaros los Días 56 y 84 tras el inicio de tratamiento y una eficacia correspondientemente mayor en cada periodo de tiempo comparado con tres tratamientos sucesivos con Advocate® en intervalos de 28 días. No había presencia de ácaros en los raspados cutáneos de los perros ni en los días 56 ni en los 84 tras el inicio del tratamiento con comprimidos masticables Bravecto™, mientras que unos pocos ácaros seguían presentes en los raspados cutáneos del Día 56 (media de ácaros: 18,5) y del Día 84 (media de ácaros: 25,6) tras el tratamiento inicial con Advocate®.

La reducción de los recuentos de ácaros fue coherente con la reducción en extensión y la gravedad de los cambios cutáneos. Ambos grupos de perros mostraron resolución de sus signos dermatológicos asociados, con una mejora continua durante las 12 semanas de tratamiento. Más perros tratados con Bravecto™ mostraron una resolución de las costras, de las caspas y de las escamas, y mostraron un recrecimiento del pelo, mientras que ninguno de los perros tratados con Advocate® padecía eritema en el punto temporal de evaluación del Día 84.

Un problema que se encuentra frecuentemente con el tratamiento de la demodicosis en perros es la incapacidad de asegurar que un perro está absolutamente libre de ácaros tras terminar un régimen específico de tratamiento, y la reinfestación puede detectarse meses después de que el tratamiento se considerara exitoso [15,16]. Los presentes resultados, sin embargo, fomentan la administración de Bravecto™ en ácaros masticables como medio potencial de proporcionar un control sostenido de las infestaciones con garrapatas demodex en perros susceptibles, al menos, tres meses después un tratamiento único.

El cumplimiento del dueño puede ser un factor importante en el éxito del tratamiento cuando se requieren múltiples dosis de tratamiento a lo largo de un amplio periodo de tiempo para obtener un resultado satisfactorio. Bravecto™ administrado en una sola toma en comprimidos

masticables no solo es efectivo contra los ácaros *Demodex* en perros, sino que también sigue siendo eficaz durante las 12 semanas siguientes a la administración del tratamiento. Además, es efectivo para el mismo periodo contra garrapatas y pulgas que puedan infestar simultáneamente a estos animales [20,21]. Por este motivo, la administración única puede ayudar a reducir el riesgo de fallo del tratamiento como consecuencia de

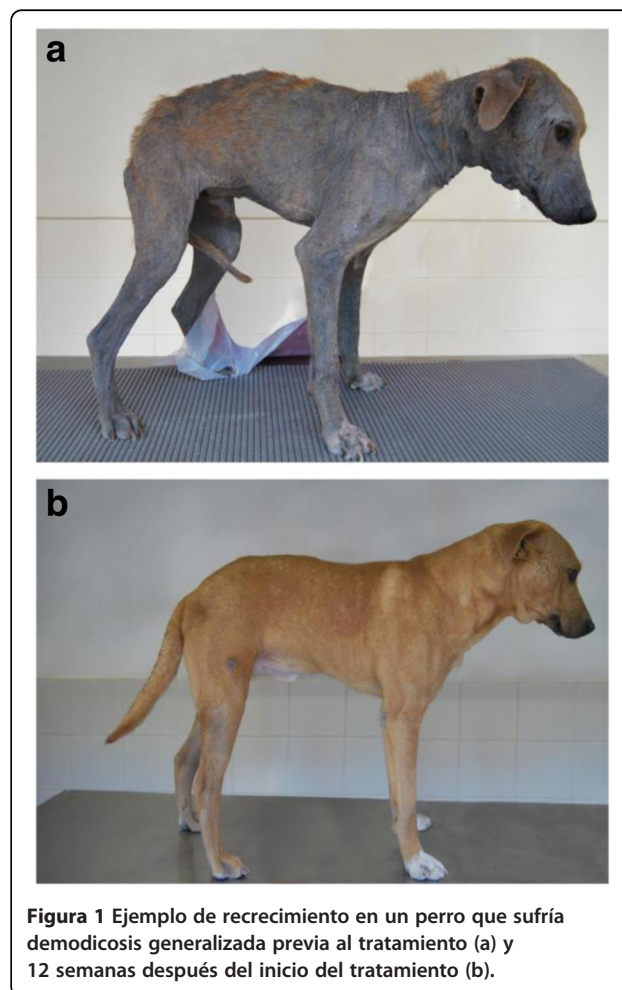


Figura 1 Ejemplo de recrecimiento en un perro que sufría demodicosis generalizada previa al tratamiento (a) y 12 semanas después del inicio del tratamiento (b).

un mal cumplimiento de las recomendaciones del tratamiento por parte del dueño.

Los comprimidos masticables Bravecto™ se han demostrado seguras para su uso en perros con dosis terapéuticas cinco veces mayores a la recomendada [26]. También es seguro usarlo en perros de cría, perras preñadas y perros en periodo de lactancia. Teniendo esto en cuenta, puede ser una intervención profiláctica efectiva contra la transmisión de los ácaros *Demodex* de una perra tras el parto a sus cachorros recién nacidos, añadiendo la prevención y el control de la demodicosis en todas sus formas en la siguiente generación de perros.

Conclusiones

La administración única vía oral de comprimidos masticables Bravecto™ es altamente efectiva contra la demodicosis generalizada, sin ácaros detectables en los días 56 y 84 tras el tratamiento. En comparación, Advocate®, administrado tres veces a intervalos de 28 días, también es altamente efectivo contra la demodicosis generalizada, pero la mayoría de los perros seguían presentando ácaros en todos los puntos temporales de evaluación. Ambos tratamientos dieron como resultado una marcada reducción de las lesiones cutáneas y el aumento del recrecimiento del pelo 12 semanas después del tratamiento inicial.

Conflicto de intereses

JF y JL son empleados de ClinVet e IH está empleado por el Departamento de Veterinaria de Enfermedades Tropicales, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Pretoria, Sudáfrica. RF es empleado de MSD Animal Health Innovation SAS, Francia y AH y JT son empleados de la MSD Animal Health Innovation GmbH, Alemania.

El estudio fue llevado a cabo como parte de un programa de investigación para evaluar la eficacia del fluralaner para el tratamiento de la demodicosis generalizada en perros en comparación de un producto de control positivo.

Contribuciones de los autores

El diseño del estudio, el protocolo y el informe del estudio fueron preparados por RF, JF y JL, y revisados por AH y JT. JL, JF y su equipo de ClinVet SA fueron responsables de la fase animal y de recopilación de datos y de los cálculos estadísticos. IH y JF fueron responsables de redactar el primer borrador del manuscrito. Todos los autores revisaron y aprobaron la versión final.

Agradecimientos

Los autores quieren agradecerle a todo el personal de ClinVet SA su ayuda y contribución en la realización de este estudio.

Author details

¹ClinVet International, Uitsigweg, Bainsvlei, 9338 Bloemfontein, Free State, Sudáfrica. ²Departamento de Veterinaria de Enfermedades Tropicales, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Pretoria, Onderstepoort, 0110 Pretoria, Sudáfrica. ³MSD Animal Health Innovation GmbH, Zur Propstei, 55270 Schwabenheim, Alemania. ⁴MSD Animal Health Innovation SAS, 49071 Beaucouzé Cedex, Francia.

Received: 22 December 2014 Accepted: 26 February 2015
Published: 28 March 2015

Referencias

1. Zumpt F. The arthropod parasites of vertebrates in Africa south of the Sahara (Ethiopian region), vol. 1. Johannesburg: Chelicerata. South African Institute for Medical Research; 1961.
2. Desch CE, Hillier A. *Demodex injai*: a new species of hair follicle mite (Acari: Demodicidae) from the domestic dog (Canidae). *J Med Entomol*. 2003;40:146–9.
3. Tamura Y, Kawamura Y, Inoue I, Ishino S. Scanning electron microscopy description of a new species of *Demodex canis* spp. *Vet Dermatol*. 2001;12:275–8.
4. Izdebska JN, Frydryk S. Diversity of three species of the genus *Demodex* (Acari, Demodicidae) parasitizing dogs in Poland. *Pol J of Environ Stud*. 2011;3:565–9.
5. De Rojas M, Riazco C, Callejón R, Guevara D, Cutillas C. Molecular study on three morphotypes of *Demodex* Mites (Acarina: Demodicidae) from dogs. *Parasitol Res*. 2012;111:2165–72.
6. Sastre N, Ravera I, Villanueva S, Altet L, Bardagot M, Sánchez A, et al. Phylogenetic relationships in three species of canine *Demodex* mite based on partial sequences of mitochondrial 16 s rDNA. *Vet Dermatol*. 2012;23:509–e101.
7. Milosevic MA, Frank LA, Brahmabhatt RA, Kania SA. PCR amplification and DNA sequencing of *Demodex injai* from otic secretions of a dog. *Vet Dermatol*. 2013;24:286–e66.
8. Paradis M. New approaches to the treatment of canine demodicosis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 1999;29:1425–36.
9. Scott DW, Miller WH, Griffin CE. Parasitic skin diseases. In: Scott DW, Miller WH, Griffin CE, editors. *Muller and Kirk's Small Animal Dermatology*. 5th ed. Philadelphia: W B Saunders; 1995. p. 417–32.
10. Paradis M, Pagé N. Topical (pour-on) ivermectin in the treatment of chronic generalized demodicosis in dogs. *Vet Dermatol*. 1998;9:55–9.
11. Shipstone M. Generalized demodicosis in dogs, clinical perspective. *Aust Vet J*. 2000;78:240–2.
12. Singh KS, Dimri U. The immuno-pathological conversions of canine demodicosis. *Vet Parasitol*. 2014;203:1–5.
13. Ordeix L, Mar Bardagi M, Scarampella F, Ferrer L, Fondati F. *Demodex injai* infestation and dorsal greasy skin and hair in eight wirehaired fox terrier dogs. *Vet Dermatol*. 2009;20:267–72.
14. Medleau L, Ristic Z. Treating chronic refractory demodicosis in dogs. *Vet Med*. 1994;89:775–7.
15. Burrows AK. Generalised demodicosis in the dog: the unresponsive or recurrent case. *Aust Vet J*. 2000;78:244–6.
16. Mueller RS. Treatment protocols for demodicosis: an evidence-based review. *Vet Dermatol*. 2004;15:75–89.
17. Fourie JJ, Delpont PC, Fourie LJ, Heine J, Horak IG, Krieger KJ. Comparative efficacy and safety of two treatment regimens with a topically applied combination of imidacloprid and moxidectin (Advocate®) against generalised demodicosis in dogs. *Parasitol Res*. 2009;105:115–24.
18. Paterson TE, Halliwell RE, Fields PJ, Louw ML, Ball G, Louw J, et al. Canine generalized demodicosis treated with varying doses of a 2.5 % moxidectin + 10 % imidacloprid spot-on and oral ivermectin: Parasitocidal effects and long-term treatment outcomes. *Vet Parasitol*. 2014;205:687–96.
19. Gassel M, Wolf C, Noack S, Williams H, Ilg T. The novel isoxazoline ectoparasiticide fluralaner: Selective inhibition of arthropod γ -aminobutyric acid- and L-glutamategated chloride channels and insecticidal/acaricidal activity. *Insect Biochem Mol Biol*. 2014;45:111–24.
20. Rohdich N, Roepke RKA, Zschiesche E. A randomized, blinded controlled and multi-centered field study comparing the efficacy and safety of Bravecto™ (fluralaner) against Frontline™ (fipronil) in flea- and tick-infested dogs. *Parasit Vectors*. 2014;7:83.
21. Williams H, Young DR, Qureshi T, Zoller H, Heckerroth AR. Fluralaner, a novel isoxazoline, prevents flea (*Ctenocephalides felis*) reproduction in vitro and in a simulated home environment. *Parasit Vectors*. 2014;7:275.
22. Wengenmayer C, Williams H, Zschiesche E, Moritz A, Langenstein J, Roepke RKA, et al. The speed of kill of fluralaner (Bravecto™) against *Ixodes ricinus* ticks on dogs. *Parasit Vectors*. 2014;7:525.
23. Taenzler J, Wengenmayer C, Williams H, Fourie J, Zschiesche E, Roepke RKA, et al. Onset of activity of fluralaner (BRAVECTO™) against *Ctenocephalides felis* on dogs. *Parasit Vectors*. 2014;7:567.

24. FDA US. Code of Federal Regulations Title 21, Part 58: Good Laboratory Practice For Nonclinical Laboratory Studies. US Department of Health and Human Services. MD, USA: US FDA. Center for Drug Evaluation and Research. 2009.
25. SANS 10386. The care and use of animals for scientific purposes". 2008.
26. Walther FM, Allan MJ, Roepke RKA, Nuernberger MC. Safety of fluralaner chewable tablets (Bravecto™), a novel systemic antiparasitic drug, in dogs after oral administration. *Parasit Vectors*. 2014;7:87.

doi:10.1186/s13071-015-0775-8

Cite this article as: Fourie *et al.*: Eficacia del fluralaner (Bravecto™) administrado por vía oral o del imidacloprid/moxidectina (Advocate®) aplicado de forma tópica contra la demodicosis generalizada en perros. *Parasites & Vectors* 2015 **8**:187.

**Submit your next manuscript to BioMed Central
and take full advantage of:**

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit

