

Evaluación de la seguridad de una formulación oral a base de fluralaner de aplicación mensual¹ en caninos

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

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

Código de Reporte Final 015-21

1. Introducción

Fluralaner es un ectoparasitario sistémico, perteneciente a la clase de las isoxazolinas, utilizado para el control de pulgas y garrapatas en perros (Walther et al. 2014). Tiene actividad inhibitoria en el sistema nervioso de los artrópodos; siendo un potente inhibidor de los canales de cloruro regulados por ácido γ -aminobutírico (GABA) y L-glutamato (Gassel et al., 2014; Rohdich et al., 2014).

La administración oral de fluralaner a través de tabletas masticables brinda una eficacia en el control de infestaciones de pulgas y garrapatas hasta por 12 semanas en perros (Kilp et al., 2014; Walther, Paul, et al., 2014). Una dosis administrada vía oral de fluralaner comienza a eliminar pulgas (*Ctenocephalides felis*) en el perro desde la 1 hora después del tratamiento (Taenzler et al., 2014). Además, se sabe que Fluralaner puede intervenir con la oviposición (puesta de huevos), el desarrollo larvario (indicando su acción larvicida) y reproducción de pulgas (*Ctenocephalides felis*) in vitro (Williams et al., 2014).

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

También se ha observado efectividad contra otros ectoparásitos como *Triatoma infestans*, vector que transmite la enfermedad de chagas (Laiño et al., 2019).

La dosis clínica por vía oral administrada en tabletas masticables a perros es de 25-56 mg/kg de peso vivo (Laiño et al., 2019; Rohdich et

al., 2014; Walther, Allan, et al., 2014; Williams et al., 2014). Fluralaner se absorbe fácilmente después de la administración oral a dosis única, teniendo un periodo residual muy amplio. En un estudio realizado por Kilp y colaboradores (2014), administraron dosis de 12.5, 25 y 50 mg/kg de p.v. a dosis única, resultando que la concentración máxima (C_{máx}) en plasma se observó al día 1 de haber sido tratados, y progresivamente fueron declinando, siendo aún cuantificable (>10 ng/mL) en el día 84 de tratamiento, demostrando una larga persistencia sistémica.

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

2. Objetivos

Determinar la seguridad de fluralaner oral en caninos a una dosis de 10 – 22.4 mg/Kg.

3. Lugar de Estudio

El estudio se realizó en el albergue canino "Can Martín", ubicado en la zona de Santa Rosa de Cieneguilla, en el distrito de Cieneguilla,

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

provincia de Lima, Departamento de Lima, ubicado a una altitud de 73 msnm.

4. Fecha de Estudio y duración

El estudio se llevó a cabo desde el Noviembre del 2020 hasta Marzo del 2021, y tuvo una duración total de 5 meses.

5. Materiales y Métodos

5.1. Diseño experimental

Se trabajó con 352 animales, tomando como unidad experimental a un canino. Las tabletas fueron presentadas a los animales a la altura del hocico, después de 30 minutos de haber recibido su alimento. Se monitoreó a los animales por 8 horas luego de haber consumido la tableta, así también de manera semanal hasta los 98 días.

5.2. Animales de estudio

Los animales fueron caninos provenientes del albergue Can Martin, ubicado en Cieneguilla. Cada animal fue identificado mediante su nombre, código para el ensayo y fueron registrados fotográficamente. Los caninos fueron mayores de 6 meses, de ambos sexos, cualquier raza, con un peso mayor a 2.5 kg.

5.3. Tratamientos

El presente PFVI fue una tableta masticable de administración oral a base 50 mg de fluralaner por gramo de tableta¹. Se tuvieron las siguientes presentaciones:

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

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

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

6. Evaluación de la Seguridad

Durante la monitorización se anotó conductas irregulares, vómitos, diarreas, pérdida de apetito, letargo, polidipsia o flatulencias. Se registró la cantidad de casos desde la aplicación de la tableta hasta el último control al día 98, teniendo en cuenta las redosificaciones al día 28 y al día 56.

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

7. Resultados

Se observó un total de 5 animales que tuvieron alguna de las condiciones mencionadas, tal y como se puede apreciar en el Cuadro N°1. Estos animales representan 0.85% del total de animales dosificados con fluralaner a 10-22 mg/Kg¹. La totalidad de casos se observó dentro de las primeras horas de aplicado el producto.

En ninguno de los casos, las reacciones pudieron ser asociadas netamente a la administración de fluralaner a 10-22 mg/Kg¹. Todos los animales fueron monitoreados, y luego de 30 minutos de la presentación de las reacciones, no volvieron a presentar ninguna otra sintomatología.

8. Conclusiones

- La formulación evaluada de fluralaner oral a una dosis de 10-22 mg/Kg¹ es segura para su aplicación en caninos.
- La formulación evaluada de fluralaner oral a una dosis de 10-22 mg/Kg¹ no presenta ningún tipo de reacción o signos neurológicos.
- Ninguno de los efectos adversos observados luego de la aplicación de la formulación evaluada de fluralaner oral a una dosis de 10-22 mg/Kg¹ es atribuible a la medicación.

9. Autores del RF

Agrovét MARKET

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

Agrovét MARKET

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

10. Referencias Bibliográficas

- Celentano, D., & Szklo, M. (2018). Gordis Epidemiology . 6th Edition.
- Fourie, J. J., Meyer, L., & Thomas, E. (2019). Efficacy of topically administered

- fluralaner or imidacloprid/moxidectin on dogs with generalised demodicosis. <https://doi.org/10.1186/s13071-018-3230-9>
- Gassel, M., Wolf, C., Noack, S., Williams, H., & Ilg, T. (2014). The novel isoxazoline ectoparasiticide fluralaner: Selective inhibition of arthropod γ -aminobutyric acid- and l-glutamate-gated chloride channels and insecticidal/acaricidal activity. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 45(1), 111–124. <https://doi.org/10.1016/j.ibmb.2013.11.009>
- Kilp, S., Ramirez, D., Allan, M. J., Roepke, R. K., & Nuernberger, M. C. (2014). Pharmacokinetics of fluralaner in dogs following a single oral or intravenous administration. *Parasites and Vectors*, 7(1), 1–5. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-7-85>
- Laiño, M. A., Cardinal, M. V., Enriquez, G. F., Alvedro, A., Gaspe, M. S., & Gürtler, R. E. (2019). An oral dose of Fluralaner administered to dogs kills pyrethroid-resistant and susceptible Chagas disease vectors for at least four months. *Veterinary Parasitology*, 268, 98–104. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2019.03.005>
- Rohdich, N., Roepke, R. K., & Zschiesche, E. (2014). A randomized, blinded, controlled and multi-centered field study comparing the efficacy and safety of Bravecto[®]TM (fluralaner) against FrontlineTM (fipronil) in flea- and tick-infested dogs. *Parasites and Vectors*, 7(1). <https://doi.org/10.1186/1756-3305-7-83>
- Taenzler, J., Liebenberg, J., Roepke, R. K. A., Frénais, R., & Heckerth, A. R. (2016). Efficacy of fluralaner administered either orally or topically for the treatment of naturally acquired *Sarcoptes scabiei* var. *canis* infestation in dogs. *Parasites and Vectors*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/s13071-016-1670-7>
- Walther, F. M., Allan, M. J., Roepke, R. K., & Nuernberger, M. C. (2014). The effect of food on the pharmacokinetics of oral fluralaner in dogs. *Parasites and Vectors*, 7(1), 84. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-7-84>
- Walther, F. M., Paul, A. J., Allan, M. J., Roepke, R. K., & Nuernberger, M. C. (2014). Safety of fluralaner, a novel systemic antiparasitic drug, in MDR1(-/-) Collies after oral administration. *Parasites and Vectors*, 7(1). <https://doi.org/10.1186/1756-3305-7-86>

11. Anexos

Cuadro N° 1.

Reacciones observadas tras la administración de fluralaner a 10-22 mg/Kg cada 28 días¹

Reacciones observadas		
Vómitos	0	0.00%
Pérdida de apetito	0	0.00%
diarrea	1	0.28%
letargo	1	0.28%
polidipsia	1	0.28%
Flatulencia	0	0.00%
TOTAL	3	0.85%

¹ Atrivia[®] One es una formulación oral a base de 50 mg de fluralaner por cada gramo de tableta, de aplicación mensual.

Atrivia[®] es una marca Registrada de Agrovot Market S.A. en Perú.