

Uso de isoxazolinas: alternativa para control de pulgas, ácaros y garrapatas en perros y gatos

Roger Iván Rodríguez-Vivas*, Manuel Emilio Bolio-González, José Alberto Rosado-Aguilar, Edwin Gutiérrez-Ruíz, Juan Felipe Torres-Acosta, Antonio Ortega-Pacheco, Eduardo Gutiérrez-Blanco, Armando Jacinto Aguilar-Caballero

Introducción

Las isoxazolinas son una familia de sustancias químicas que desde 2013 se han usado como antiparasitarios para el control de pulgas y garrapatas en perros y también como antiparasitarios contra otros artrópodos que afectan a la ganadería y a la agricultura. Entre estas sustancias se han reportado compuestos con actividad antimicrobiana y antineoplásica (Otranto 2014). El fluralaner, afoxolaner, sarolaner y lotilaner son isoxazolinas autorizadas para animales que son administradas por vía oral en tabletas (comprimidos) masticables y también hay formulaciones tópicas para perros y gatos. Estas sustancias se absorben en las vías digestivas alcanzando niveles terapéuticos en sangre que se distribuyen por todo el organismo del animal (Wright 2018). En consecuencia, las pulgas, ácaros y garrapatas ingieren las isoxazolinas cuando se alimentan de la sangre del hospedero y les bloquean funcionalmente los canales de cloruro por unión a ligandos receptores (receptores del ácido gama-amino butírico (GABA) y receptores del glutamato) en el sistema nervioso lo que ocasiona la muerte de los parásitos. Las isoxazolinas exhiben un mayor potencial para el bloqueo de los receptores de artrópodos en comparación con los receptores de los mamíferos (Breitschwerdt *et al.* 2016, Wright 2018).

En los últimos años, las isoxazolinas se han usado con éxito contra pulgas, ácaros y garrapatas en perros y gatos ya que tienen una absorción rápida y ocasionan la muerte casi inmediata de los parásitos. El objetivo de este trabajo es describir la eficacia de las

isoxazolinas (*fluralaner*, afoxolaner, sarolaner y lotilaner) para el control de pulgas, ácaros y garrapatas que afectan a perros y gatos.

Fluralaner

Taenzler *et al.* (2014) evaluaron la eficacia de fluralaner (25 mg/kg p.v.; Bravecto®, MSD Salud Animal) vía oral en comprimido masticables contra las pulgas *Ctenocephalides felis felis* en perros y encontraron que elimina rápidamente las infestaciones por estas pulgas (99.4% de eficacia a las 8 h post tratamiento, hPT). El fluralaner proporciona una excelente protección contra pulgas hasta por 84 días post-tratamiento (dPT). Esta sustancia también es eficaz para el tratamiento del ácaro *Otodectes cynotis* en perros tanto por vías oral y tópica, a una dosis de 25 mg/kg pv con una eficacia de 99.8% hasta por 28 dPT. En los gatos se puede usar por vía tópica a una dosis de 40 mg/kg pv (Taenzler *et al.* 2017) con una eficacia de 100% durante 28 dPT. Por otro lado, Djuric *et al.* (2019) evaluaron la eficacia de fluralaner para el control de la Demodicosis generalizada en perros, con una eficacia de 98.9% hasta por 28 dPT.

La eficacia de fluralaner en tabletas masticables (25 a 50 mg/kg p.v.) para el tratamiento de la garrapata *Haemaphysalis longicornis* en perros (Toyota *et al.* 2019) alcanza el 90% a los 114 dPT. Además, se ha confirmado la alta eficacia de fluralaner para el control de otras especies de garrapatas (*Rhipicephalus sanguineus*, *Ornithodoros moubata*, *Ixodes ricinus*, *Dermacentor reticulatus*, *D. variabilis*) y ácaros en perros, así como contra el ácaro *Demodex cati* en gatos. Existen estudios en los que se mezcla el fluralaner con otras moléculas para presentar mayor espectro de control contra parásitos. Por ejemplo, Taenzler *et al.* (2018) evaluaron la eficacia de fluralaner+moxidectina (Bravecto® Plus *spot-on*) tópico para el tratamiento del ácaro *Otodectes cynotis* en dosis única en gatos, resultando en 100% de eficacia hasta los 28 dPT. Además de ser eficaz para causar la muerte de los parásitos posterior al tratamiento, éste compuesto puede reducir la posibilidad de transmisión de patógenos, como es el caso del cestodo *Dipylidium caninum* por la pulga *C. felis* en perros, o la transmisión del protozoario *Babesia canis* por la garrapata *D. reticulatus* en la misma especie animal por un período de 12 semanas. La prevención de la transmisión de agentes ocurre al eliminar rápidamente al parásito previo a que éste sea capaz de transmitir los agentes infecciosos. Sin embargo, la transmisión de *Ehrlichia canis* no se pudo evitar aun controlando a la garrapata *R. sanguineus* con fluralaner (Jongejan *et al.* 2016).

Afoxolaner

Se evaluó la eficacia de una dosis oral de afoxolaner (2.5 mg/kg p.v.; Nextgard®, Merial) contra la pulga *C. felis felis* en perros (Hunter *et al.* 2014) y se reportó una eficacia de 99.9 a 100% con reducción de postura de huevos > 99%. Por otro lado, Machado *et al.* (2019) evaluaron la eficacia de una dosis oral de afoxolaner para el control de la pulga *C. felis felis* en gatos, con una eficacia del 100% al día 2 y manteniendo esta eficacia arriba de 98% hasta los 42 dPT. También se ha evaluado la eficacia de la administración oral de afoxolaner (2.5 mg/kg p.v.) contra la garrapata *R. sanguineus* sensu lato en perros (Kunkle *et al.* 2014) con una eficacia de 98.8-100% a las 48 hPT, mientras que la eficacia persistió mayor a 95.7% hasta por 35 dPT.

El afoxolaner es eficaz también para el control de otras especies de garrapatas (*D. reticulatus*, *D. variabilis*, *H. longicornis*, *Ixodes ricinus*, *I. scapularis*) y ácaros (*O. cynotis*, *Sarcoptes scabiei*), con persistencia de la eficacia de al menos cuatro semanas. La muerte de las pulgas se obtiene a las 8 hPT, y cuando hay nuevas infestaciones la eliminación y muerte de las pulgas ocurre a las 12 hPT. Las garrapatas mueren dentro de las 48 hPT y el afoxolaner es capaz de reducir la posible transmisión de patógenos transmitidas por ellas (Otranto 2014). Ejemplo de esto es la prevención de la transmisión del protozoario *Babesia rossi* por la garrapata *H. elliptica* en perros tratados con Nextgard®. Sin embargo, también se ha descrito que la transmisión de la bacteria *Ehrlichia canis* no pudo ser evitada al controlar la garrapata transmisora *R. sanguineus* en perros tratados con afoxolaner (Jongejan *et al.* 2016).

Hampel *et al.* (2018) evaluaron la combinación de afoxolaner+milbemicina oxima (NexGard Spectra®; Merial) en tabletas masticables para el control de *S. scabiei* en perros y se obtuvo una eficacia de 99.6-100% cuando se administró una vez por mes en dos tomas consecutivas. Recientemente, se evaluó la mezcla de afoxolaner+milbemicina oxima para el tratamiento de perros con el ácaro *Demodex* sp. Al administrar una dosis oral de 2.50-5.36 mg/kg p.v. de afoxolaner en combinación de 0.50-1.07 mg/kg p.v. de milbemicina se obtuvo una eficacia del 100% al primer dPT y 17.6% a los 28 dPT. Las lesiones asociadas a la Demodicosis generalizada en perros mostraron mejoría del 96% hacia el final del experimento (28 dPT) (Romero-Nuñez *et al.* 2019).

Sarolaner

El efecto de sarolaner oral (Simparica®, Zoetis) a la dosis de 2 mg/kg para el tratamiento de *Demodex* spp. y *O. cynotis* en perros fue evaluado por Six *et al.* (2016b) quienes encontraron 98.2 % de eficacia a los 30 dPT al administrarse en una sola ocasión y 99.5% de eficacia al administrarse dos veces con intervalo de un mes. El tratamiento con sarolaner en perros con el ácaro *Demodex* spp. mostró una eficacia de 97.1% a los 14 dPT y de 99.8% hasta a los 29 dPT.

Estudios realizados contra varias especies de garrapatas en perros demostraron una eficacia >99% dentro de las 48 hPT y >95% hasta por 35 dPT. La velocidad en que produce la mortalidad fue evaluada contra *A. maculatum*, *I. ricinus* e *I. scapularis*, con una eficacia de >90% dentro de las 12 hPT y 100% a las 24 hPT. También se observó una eficacia >89 % por al menos 28 dPT. Six *et al.* (2016) evaluaron tabletas masticables (2-4 mg/kg p.v.) contra *Ixodes scapularis* en perros y hallaron eficacia >99% dentro de las primeras 24 hPT y >95% contra subsecuentes reinfecciones hasta los 35 dPT. Una dosis en perros mostró una eficacia >98 % en las primeras 8 hPT con persistencia de esta eficacia de hasta 25 dPT. Además, se ha demostrado que sarolaner es efectivo para prevenir la transmisión de *Borrelia burgdorferi* (agente de la Enfermedad de Lyme) y *Anaplasma phagocytophilum* (agente de la Anaplasmosis) de garrapatas infectadas en perros tratados cuatro semanas previamente (Breitschwerdt *et al.* 2016).

Existe una formulación que combina sarolaner+selamectina por vía tópica para su uso en gatos (Revolution Plus®, Zoetis) y que se ha comprobado que tiene actividad contra pulgas, ácaros, piojos y nematodos. Para el control de las pulgas, el tratamiento es eficaz desde las 24 hPT y tiene una persistencia de eficacia de 35 dPT. Esta formulación también es eficaz contra varias especies de garrapatas en perros. Para el control de garrapatas (ejemplo, *I. ricinus*), el inicio de la eficacia es a las 24 hPT con una persistencia de eficacia de 28 dPT después de la aplicación de sarolaner. Recientemente, Kryda *et al.* (2019) evaluaron la eficacia de la combinación de moxidectina+sarolaner+pirantel en pruebas de campo y encontraron que la administración de esta combinación controla la infección con *Dirofilaria immitis* a diferencia de usar solo sarolaner o solo moxidectina, estudio realizado en una zona de los Estados Unidos donde se ha reportado previamente resistencia a las lactonas macrocíclicas.

Al igual que otras isoxazolinas, la transmisión de patógenos transmitidas por ectoparásitos puede ser bloqueada con el uso de saloraner. Ejemplo de esto es el uso de la combinación de selamectina (6.0 mg/kg p.v.) + sarolaner (1.0 mg/kg p.v.) (tópica) en la prevención de la transmisión del protozooario *Cytauxzoon felis* por la garrapata *A. americanum* en gatos. Asimismo, la administración única de sarolaner (2.0 mg/kg p.v., vía oral) 21 a 28 días antes de la infestación de garrapatas previene la transmisión del protozooario *Babesia canis* por la garrapata *D. reticulatus* en perros (Geurden *et al.* 2017).

Lotilaner

Lotilaner (Credelio®, Virbac) es el miembro más nuevo de las isoxazolinas. Cavalleri *et al.* (2017) evaluaron su administración oral (20 mg/kg p.v.) para el tratamiento de la pulga *C. felis felis* y se tuvo una eficacia de 99.6% a las 8 hPT y alivió rápidamente la irritación producida por las infestaciones por pulgas. Lotilaner también tiene buena eficacia en perros para el control de la pulga *C. canis* y para garrapatas (*R. sanguineus*, *I. ricinus*, *I. hexagonus*, *D. reticulatus*), con eficacias >95%. Lotilaner ha sido usada en comprimido masticable en gatos para el tratamiento de garrapatas con eficacias >96 %. Asimismo, se ha logrado en gatos eficacias >97% para el tratamiento de la pulga *C. felis felis* (Wright 2018).

Resistencia e implicaciones clínicas de las isoxazolinas

No existen reportes de resistencia a las isoxazolinas en pulgas, ácaros y garrapatas que afectan a los animales (Otranto 2014). Esto no resulta sorprendente debido a su reciente introducción al mercado mundial y al mercado de México. Al parecer las isoxazolinas no tienen resistencia cruzada con otros antiparasitarios que actúan sobre los receptores GABA (por ejemplo, los endectocidas y fenilpirazolonas). Las isoxazolinas son una excelente alternativa de control de ectoparásitos en perros y gatos, ya que son fáciles de dosificar por los propietarios de las mascotas por vía oral en comprimidos masticables o por vía tópica. Su eficacia para el control de pulgas, ácaros y garrapatas (en la mayoría de los casos >95%), su prolongada persistencia (generalmente 30-60 dPT) y su velocidad de eliminación las sitúa entre las mejores opciones para el control de parásitos en perros y gatos. Además, se cuenta con el gran beneficio de bloquear la transmisión de agentes infecciosos transmitidos por los ectoparásitos. Aunque las isoxazolinas son seguras en la mayoría de perros y gatos, se han

reportado casos esporádicos de intoxicación por sobredosis en perros. Investigaciones recientes sugieren que las isoxazolininas pudieran ser utilizadas para el control de ectoparásitos en otras especies animales en los próximos años.

Departamento de Salud Animal y Medicina Preventiva, Cuerpo Académico de Salud Animal. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Autónoma de Yucatán. [*rvivas@correo.uady.mx](mailto:rvivas@correo.uady.mx)

Rodríguez-Vivas RI, Bolio-González ME, Rosado-Aguilar JA, Gutiérrez-Ruiz E, Torres-Acosta JF, Ortega-Pacheco A, Gutiérrez-Blanco E, Aguilar-Caballero AJ. 2019. Uso de isoxazolininas: alternativa para control de pulgas, ácaros y garrapatas en perros y gatos. *Bioagrociencias* 12(2): 1-8.

Referencias

- Breitschwerdt E, Little S y Rugg, D. 2016. Sarolaner-a novel isoxazoline-addresses the need for enhanced flea and tick control. *Veterinary Parasitology* 222:1-2.
- Cavalleri D, Murphy M, Seewald W, Drake J y Nanchen S. 2017. Assessment of the onset of lotilaner (Credelio™) speed of kill of fleas on dogs. *Parasites and Vectors* 10(1):521.
- Geurden T, Six R, Becskei C, Maeder S, Lloyd A, Mahabir S, Fourie J y Liebenberg J. 2017. Evaluation of the efficacy of sarolaner (Simparica®) in the prevention of babesiosis in dogs. *Parasites and Vectors* 10(1):415.
- Hampel V, Knaus M, Schäfer J, Beugnet F y Rehbein S. 2018. Treatment of canine sarcoptic mange with afoxolaner (NexGard®) and afoxolaner plus milbemycin oxime (NexGard Spectra®) chewable tablets: efficacy under field conditions in Portugal and Germany. *Parasite*. 25:63.
- Hunter J, Dumont P, Chester TS, Young DR, Fourie JJ y Larsen DL. 2014. Evaluation of the curative and preventive efficacy of a single oral administration of afoxolaner against cat flea *Ctenocephalides felis* infestations on dogs. *Veterinary Parasitology* 201(3-4):207-211.
- Jongejan F, Crafford D, Erasmus H, Fourie JJ y Schunack B. 2016. Comparative efficacy of oral administrated afoxolaner (NexGard™) and fluralaner (Bravecto™) with topically applied permethrin/imidacloprid (Advantix®) against transmission of

- Ehrlichia canis* by infected *Rhipicephalus sanguineus* ticks to dogs. Parasites and Vectors 9(1):348.
- Kryda K, Six RH, Walsh KF, Holzmer SJ, Chapin S, Mahabir SP, Myers M, Inskeep T, Rugg J, Cundiff B, Pullins A, Ulrich M, McCall JW, McTier TL y Maeder SJ. 2019. Laboratory and field studies to investigate the efficacy of a novel, orally administered combination product containing moxidectin, sarolaner and pyrantel for the prevention of heartworm disease (*Dirofilaria immitis*) in dogs. Parasites and Vectors 12:445
- Kunkle B, Daly S, Dumont P, Drag M y Larsen D. 2014. Assessment of the efficacy of orally administered afoxolaner against *Rhipicephalus sanguineus* sensu lato. Veterinary Parasitology 201(3-4):226-228
- Machado MA, Campos DR, Lopes NL, Bastos IPB, Alves MSR, Correia TR, Scott FB y Fernandes JI. 2019. Efficacy of afoxolaner in the flea control in experimentally infested cats. Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária S1984-29612019005015107.
- Otranto D. 2014. NEXGARD®. Afoxolaner, a new oral insecticide-acaricide to control fleas and ticks in dogs. Veterinary Parasitology 201(3-4):177-178.
- Romero-Núñez C, Bautista-Gómez LG, Sheinberg G, Martín A, Romero A, Flores A, Heredia R y Miranda L. 2019. Efficacy of afoxolaner plus milbemycin oxime in the treatment of canine demodicosis. Intern. Journal of Applied Research in Veterinary Medicine 17(1):35-41.
- Six RH, Becskei C, Mazaleski MM, Fourie JJ, Mahabir SP, Myers MR y Sloodmans N. 2016b. Efficacy of sarolaner, a novel oral isoxazoline, against two common mite infestations in dogs: *Demodex* spp. and *Otodectes cynotis*. Veterinary Parasitology 222:62-66.
- Taenzler J, de Vos C, Roepke RKA, Frénais R y Heckerroth AJ. 2017. Efficacy of fluralaner against *Otodectes cynotis* infestations in dogs and cats. Parasites and Vectors 10:30
- Taenzler J, de Vos C, Roepke RKA y Heckerroth AR. 2018 Efficacy of fluralaner plus moxidectin (Bravecto® Plus spot-on solution for cats) against *Otodectes cynotis* infestations in cats. Parasites and Vectors 11(1):595.
- Taenzler J, Wengenmayer C, Williams H, Fourie J, Zschiesche E, Roepke RK y

- Heckerroth AR. 2014. Onset of activity of fluralaner (Bravecto™) against *Ctenocephalides felis* on dogs. *Parasites and Vectors* 7:567.
- Toyota M, Hiramama K, Suzuki T, Armstrong R y Okinaga T. 2019. Efficacy of orally administered fluralaner in dogs against laboratory challenge with *Haemaphysalis longicornis* ticks. *Parasites and Vectors* 12:43.
- Wright I. 2018. Lotilaner-a novel formulation for cats provides systemic tick and flea control. *Parasites and Vectors* 11:407.