



Universidad Pedro Henríquez Ureña
Facultad de Ciencias Agropecuarias y Recursos Naturales
Escuela de Medicina Veterinaria

**“ESTUDIO COMPARATIVO DEL EFECTO LARVICIDA DEL AFOXOLANER
(NEXGARD®) Y SAROLANER (SIMPARICA®) EN EL TRATAMIENTO DE MIASIS EN
CANINOS EN SANTO DOMINGO, D.N.”**

Proyecto Final de Tesis Presentado por:
GABRIELA VEGA VARGAS (17-1853)
VERÓNICA QUINTANA TRINIDAD (18-1957)

Para la obtención del Grado de DOCTOR EN MEDICINA VETERINARIA

Asesora:
DRA. MASSIEL FERRERAS

Santo Domingo, D.N.
2024

Hoja de calificación

Presidente del Jurado

Miembro del Jurado

Miembro del Jurado

Calificación

Santo Domingo, República Dominicana

DEDICATORIA

A mi madre, Sandra Jacqueline Vargas Garrido, por su apoyo y amor incondicional, gracias por darme las herramientas y la educación para ser una estudiante y profesional de bien, gracias por inculcarme valores necesarios para poder superar todas las batallas tanto en mi vida personal como en el ámbito laboral.

A mi padre, Pedro Pablo Vega Lopez, por siempre brindarme la oportunidad de una buena educación. A mis compañeros de la universidad por su apoyo y amistad en este ciclo de vida, y por último a mi abuela Georgia Garrido Deschamps, por compartirme su amor por los animales desde una temprana edad.

Esto es un logro compartido que nunca hubiera logrado sin ustedes. Gracias.

Gabriela Vega Vargas.

A mi familia, a Lory y a Jona... por estar conmigo durante estos cinco años llenos de cambios, incertidumbres y altibajos. Por ser mi apoyo y sustento en la cercanía y en la distancia. Este objetivo no hubiese sido posible sin ustedes y esta experiencia no hubiese sido tan especial sin su compañía en el camino. Los amo.

Verónica Quintana Trinidad

AGRADECIMIENTOS

Gracias a todo aquel que puso su granito de arena en esta investigación o que estuvieron con nosotras a lo largo de este arduo camino.

A la Dra. Massiel Ferreras y la Dra. Johanna Alvarez, por acompañarnos y brindarnos su apoyo, conocimientos, paciencia y guía en este proceso. También a las clínicas y doctores que nos dejaron utilizar sus instalaciones y pacientes, en especial a la Dra. Virmari Vasquez, Dra. Maria Compres y Dra. Silvana Gonzalez.

A mis compañeros de universidad, Torres, Claudia, Gaby, Dessiree, Michelle, Lia, Jose, Nicole y Joel. A Veronica por acompañarme en esta etapa final de la vida universitaria, sin ti esto no hubiera sido posible.

Gabriela Vega Vargas.

Gracias a Dios primero que todo por permitirme llegar a este punto del camino y darme la paz para afrontar cada obstáculo.

Gracias a mi familia, Lory y Jona por ser mi apoyo más cercano y seguro en todo momento.

Gracias a mi compañera de tesis, Gabriela Vega, porque aunque el camino ha sido largo y difícil, y aunque en momentos pensamos desistir, finalmente llegamos a la meta. ¡Gracias por tu compañía Vega!

Gracias a la Dra. Massiel Ferreras que es pieza esencial en que este proyecto haya nacido y que no dudó en rescatarnos y ofrecernos su asesoría para completarlo. ¡Mil gracias Massi!

Gracias a todo el grupo de veterinarios que me acompañaron: Dra. Johanna Álvarez, Dra. Virmary Vasquez y la Dra. Andrea Salazar. A todo el equipo del Hospital Veterinario Arroyo Hondo, de la Clínica Veterinaria de la UNPHU y de la Clínica Veterinaria La Casita de Bob. Gracias por su ayuda y apoyo.

Gracias a Eldridge Serrano por ser un amigo extraordinario y mi compañero ideal en este camino de cinco años. Gracias porque hiciste de esta experiencia una mucho más bonita y especial. ¡Te quiero Eldro!

Gracias a todos los boricuas que conocí en R.D. y que hicieron que sintiera a P.R. más cerquita, especialmente Nurilis, Natasha, Glorianne y Alexandra. ¡Las quiero!

Por último, gracias a todos los compañeros que me acogieron con los brazos abiertos desde el día uno e hicieron de la República Dominicana mi segunda casa. Gracias Nicole, José, Gaby T., Gaby Báez, Michelle, Lía, Desiree, Claudia, Karla Isabel Odett y Andrea. Me llevo todos los buenos momentos que pasamos en las aulas y paseos. ¡Gracias chicos! ¡Gracias R.D.!

Verónica Quintana Trinidad

Tabla de Contenido

Introducción.....	1
Planteamiento del problema.....	2
Justificación e importancia.....	3
Objetivos.....	4
A. Objetivo general.....	4
B. Objetivos específicos.....	4
Primera Parte - Revisión de literatura.....	5
Capítulo I: Antecedentes.....	6
1.1. Antecedentes internacionales.....	6
1.2. Antecedentes nacionales.....	7
Capítulo II: Miasis.....	8
2.1. Etiología	8
2.1.1. Mosca.....	8
2.1.2. El gusano barrenador.....	8
2.2. Ciclo biológico de la mosca	9
2.3. Manifestaciones clínicas y diagnóstico.....	9
2.4. Tratamiento.....	10
2.5. Prevención.....	12
Capítulo III: Sarolaner	13

3.1. Indicaciones y aprobación.....	13
3.2. Modo de acción.....	13
3.3. Farmacocinética.....	14
3.4. Dosificación.....	14
3.5. Sobredosificación y reacciones adversas.....	14
Capítulo IV: Afoxolaner.....	16
4.1. Indicaciones y aprobación.....	16
4.2. Modo de acción.....	16
4.3. Farmacocinética.....	16
4.4. Dosificación.....	17
4.5. Sobredosificación y reacciones adversas.....	17
Segunda Parte - Materiales y métodos.....	18
Capítulo V: Localización y muestra.....	19
5.1. Localización del estudio.....	19
5.2. Selección de la muestra.....	19
5.3. Tamaño de la muestra.....	19
5.4. Criterios de inclusión y exclusión.....	20
Capítulo VI: Materiales.....	22
Capítulo VII: Métodos y procedimientos.....	24
Tercera Parte: Resultados y discusión.....	26
Capítulo VII: Resultados.....	27

7.1. Presentación de los resultados.....	27
7.1.1. Evaluación del efecto larvicida.....	27
7.1.2. Inicio del Efecto Larvicida (IEL) y Efecto Larvicida Total (ELT) con afoxolaner (NexGard®).....	29
7.1.3. Efecto larvicida por tamaño de la lesión con afoxolaner (NexGard®).....	32
7.1.4. Inicio del Efecto Larvicida (IEL) y Efecto Larvicida Total (ELT) con sarolaner (Simparica®).....	33
7.1.5. Efecto larvicida por tamaño de la lesión con sarolaner (Simparica®).....	36
7.2. Comparación del efecto larvicida del afoxolaner (NexGard®) y sarolaner (Simparica®).....	37
7.2.1. Comparación del Inicio del Efecto Larvicida (IEL) según la severidad de la lesión entre afoxolaner (NexGard®) y sarolaner (Simparica®).....	38
7.2.2. Comparación del Efecto Larvicida Total (ELT) según la severidad de la lesión entre afoxolaner (NexGard®) y sarolaner (Simparica®).....	40
Capítulo VIII: Discusión de resultados.....	43
Cuarta Parte: Conclusión y recomendaciones.....	46
Capítulo IX: Conclusión.....	47
Capítulo X: Recomendaciones.....	48

Quinta Parte: Bibliografía.....	49
Bibliografía.....	50
Sexta Parte: Anexos.....	56
Anexo 1: Resultados de encuesta realizada por las autoras a 9 clínicas veterinarias del Distrito Nacional. Entre todas las clínicas encuestadas hay un total de 1,240 caninos atendidos mensualmente de los cuales 23 presentaban miasis. Esto resulta en un 1.9% de los caninos atendidos mensualmente.....	57
Anexo 2: Ciclo biológico de <i>Cochliomyia hominivorax</i> (Mullen & Durden, 2002).....	58
Anexo 3: Tabla de dosificación de sarolaner (EMA, 2015).....	59
Anexo 4: Presentación de Simparica® (Zoetis, 2022).....	59
Anexo 5: Tabla de dosificación de Afoxolaner (FDA, 2018).....	60
Anexo 6: Presentaciones de Nexgard® (Boehringer Ingelheim, 2022).....	60
Anexo 7: Autorización para participación en trabajo de tesis.....	61
Anexo 8: Ficha y examen clínico del paciente pre-tratamiento.....	63
Anexo 9: Ficha de valoración del efecto larvicida.....	64
Anexo 10. Miasis leve.....	65
Anexo 11. Miasis moderada.....	65
Anexo 12. Miasis grave.....	66

Índice de tablas

Tabla 1. Efecto larvicida afoxolaner (NexGard®).....	28
Tabla 2. Efecto larvicida sarolaner (Simparica®).....	29
Tabla 3. Inicio Efecto Larvicida (IEL) y Efecto Larvicida Total (ELT) afoxolaner (NexGard®).....	30
Tabla 4. Promedio Inició Efecto Larvicida (IEL) según la severidad afoxolaner (Nexgard).....	32
Tabla 5. Promedio Efecto Larvicida Total (ELT) según la severidad afoxolaner (NexGard®).....	33
Tabla 6. Inicio Efecto Larvicida (IEL) y Efecto Larvicida Total (ELT) sarolaner (Simparica®).....	34
Tabla 7. Promedio Inició Efecto Larvicida (IEL) según la severidad sarolaner (Simparica®).....	36
Tabla 8. Promedio Efecto Larvicida total (ELT) según la severidad sarolaner (Simparica®).....	37
Tabla 9. Comparación del Inicio del Efecto Larvicida (IEL) según la severidad de la lesión de afoxolaner (NexGard)® y sarolaner (Simparica®).....	39
Tabla 10. Comparación del Efecto Larvicida Total (ELT) según severidad de la lesión de afoxolaner (NexGard®) y sarolaner (Simparica®).....	41

Índice de gráficos

Gráfico 1: Inicio del Efecto Larvicida (IEL) con afoxolaner (NexGard®).....	31
Gráfico 2: Efecto Larvicida Total (ELT) con afoxolaner (NexGard®).....	31
Gráfico 3: Inicio del Efecto Larvicida (IEL) con sarolaner (Simparica®).....	35
Gráfico 4: Efecto Larvicida Total (ELT) con sarolaner (Simparica®).....	35
Gráfico 5: Comparación del inicio del efecto larvicida (IEL) según la severidad de la lesión de afoxolaner (NexGard)® y sarolaner (Simparica®).....	40
Gráfico 6: Comparación del Efecto Larvicida Total (ELT) según severidad de la lesión de afoxolaner (NexGard®) y sarolaner (Simparica®).....	42

Introducción

Los casos de miasis en caninos en el Distrito Nacional de la República Dominicana representan alrededor del 2% de los casos que se atienden de esta especie en las clínicas veterinarias (Anexo 1). Los tratamientos contra la miasis en caninos han cambiado a lo largo del tiempo. Antes se usaba la creolina, ivermectina y organofosforados, pero estos están cada vez más en desuso debido a su toxicidad para el paciente. Actualmente, en caninos con miasis se suele utilizar alguna isoxazolina entre las que se encuentran el afoxolaner (NexGard®), fluralaner (Bravecto®) o el sarolaner (Simparica®).

Aunque estos fármacos son utilizados para combatir pulgas, garrapatas y ácaros, estudios han demostrado su efecto larvicida en el tratamiento de miasis. Sin embargo, no existen en Estados Unidos y/o Latinoamérica estudios que comparen la efectividad larvicida entre dos o más isoxazolininas para medir si alguna tiene mayor y mejor efecto en la resolución de las miasis. Por tanto, este estudio buscó comparar el efecto larvicida del sarolaner (Simparica®) y afoxolaner (NexGard®) para determinar la isoxazolina de elección en el tratamiento de miasis en caninos.

Planteamiento del problema

Actualmente, el tratamiento predilecto de miasis en caninos es la administración oral de isoxazolinas. Son escasas, pero contundentes, las investigaciones realizadas que comprueban su efecto larvicida. A nivel internacional el afoxolaner y sarolaner han sido probados individualmente, pero no hay estudios comparativos que determinen cuál es más eficiente (Andriotti et al., 2021, Cardim de Oliveira et al., 2019; Cutolo et al., 2021; Han et al., 2018). A nivel nacional solo hay un estudio que comprueba el efecto larvicida del afoxolaner (Socías & Gehin, 2020), pero no existen investigaciones que hayan utilizado sarolaner como tratamiento de miasis ni tampoco estudios comparativos entre diferentes isoxazolinas.

Ante la falta de estudios comparativos sobre la eficiencia larvicida de las isoxazolinas, se debe aportar este tipo de información que permita a los veterinarios y clientes tener más opciones de tratamientos para los procesos de miasis en caninos.

Justificación e importancia

A nivel nacional un estudio comparativo como este ofrece dos beneficios principales: permite estudiar el efecto larvicida del sarolaner que en el país no hay precedentes y ofrecer datos comparativos del sarolaner y afoxolaner de cuya comparación tampoco hay precedentes.

Esto aportará mayor información a veterinarios y clientes sobre las distintas opciones de tratamiento para las miasis en caninos. Actualmente, la isoxazolina que más se utiliza como tratamiento de miasis es el afoxolaner. Como producto de este estudio los veterinarios podrán conocer si hay diferencias significativas en el efecto larvicida entre el sarolaner y afoxolaner que ayuden a optimizar sus tratamientos.

Objetivos

A. Objetivo general

- Comparar el efecto larvicida del sarolaner (Simparica®) con el del afoxolaner (NexGard®).

B. Objetivos específicos

- Medir el tiempo en que se inicia y concluye el efecto larvicida total en ambos productos.

- Determinar si hay relación entre el tamaño de la lesión y el tiempo transcurrido hasta el efecto total de cada ingrediente activo.

- Calcular el porcentaje de recidivas durante los primeros 30 días luego del tratamiento con cada producto.

Primera Parte:

Revisión de literatura

Capítulo I: Antecedentes

1.1. Antecedentes internacionales

Los estudios internacionales en los que se han utilizado fármacos orales del grupo de las isoxazolininas para el tratamiento de miasis son escasos y recientes ya que son fármacos relativamente nuevos en la industria veterinaria, con inicio de comercialización como ectoparasiticidas en el 2014 (Agencia Europea de Medicamentos, 2016). Aun así ya existen varios estudios que comprueban el efecto larvicida de las isoxazolininas en los procesos de miasis.

En el 2018, Cardim de Oliveira y colaboradores, en la Universidad Federal Rural de Río de Janeiro (UFRRJ), estudiaron a ocho caninos de raza Beagle infestados naturalmente con larvas de *Cochliomyia hominivorax*. Estos fueron tratados con dosis de sarolaner oral entre 2.7 mg/kg y 3.7 mg/kg en una sola dosis de 40 mg. En estos se reportó un efecto larvicida del 70.6% a las 6 horas y del 100% a las 12 horas.

Han y colaboradores en el 2018 publicaron en la revista *Veterinary Dermatology* (Dermatología Veterinaria) que ocho caninos infestados naturalmente por larvas de *Cochliomyia hominivorax* o *Chrysomya bezziana* fueron tratados con otra isoxazolinina, afoxolaner, y en 12.6 horas post-tratamiento se reportó un 100% de efectividad larvicida promedio.

En otro estudio en 2021, en la misma institución en Río de Janeiro, Andriotti y colaboradores evaluaron el efecto larvicida del sarolaner en caninos infestados

naturalmente por *Dermatobia hominis*. En este a las 24 horas post-tratamiento también se observó un 100% de efecto larvicida.

Por último, en el 2021, Cutolo y colaboradores administraron oralmente afoxolaner a 40 caninos naturalmente infestados con larvas de *Cochliomyia hominivorax* en el cual registraron un 100% de efectividad larvicida en todos los pacientes 24 horas post-tratamiento.

1.2. Antecedentes nacionales

En la República Dominicana solo se ha realizado un estudio sobre el efecto larvicida de las isoxazolinas en los procesos de miasis. Esta fue la tesis realizada por Bianka Socías y Hilly Gehin en la Clínica Veterinaria de la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU) en Santo Domingo, Distrito Nacional. En dicho estudio se utilizó afoxolaner oral a 12 caninos naturalmente infestados y se observó un efecto larvicida promedio del 100% a las 8.4 horas.

Sin embargo, no hay evidencia de ningún estudio realizado sobre el efecto larvicida del sarolaner en la República Dominicana como tampoco un estudio comparativo entre diferentes isoxazolinas como se pretende en esta tesis.

Capítulo II: Miasis

El término miasis se refiere a la lesión o lesiones causadas por larvas de insectos dípteros, infestando al animal y produciendo destrucción tisular al alimentarse del tejido vivo. (Rabasqueira, 2021)

2.1. Etiología

2.1.1. Mosca

Las moscas *Cochliomyia hominivorax* y *Chrysomya bezziana*, conocidas como moscas de la “bichera” son dípteros de la familia Calliphoridae que habita en los continentes americanos y euroasiático, respectivamente (OIE, 2019). En los trópicos y subtropicos están presentes durante todo el año, mientras que en zonas templadas tienen presencia durante la primavera y verano (Dutra, 2018). Esto se debe a que para completar sus ciclos biológicos requieren de temperaturas entre los 20-30 grados centígrados (Vargas, 2018).

2.1.2. El gusano barrenador

El gusano barrenador es representado por los estados larvarios de la mosca del gusano barrenador del Viejo Mundo (GBVM) *Chrysomya bezziana* y la mosca del gusano barrenador del Nuevo Mundo *Cochliomyia hominivorax* (OIE, 2019). Aunque pertenecen a géneros distintos, su relación parasitaria y modo de alimentación característica penetrando el tejido en forma de barrena, de ahí su nombre, le han permitido evolucionar de forma paralela hasta conocerse de

forma similar y ser ambas especies responsables de la mayoría de casos de miasis en América, Europa y Asia (OIE, 2019).

2.2. Ciclo biológico de la mosca

El ciclo biológico de *Cochliomyia hominivorax* (Anexo 2) tiene una duración de entre 3 a 4 semanas, pero en zonas templadas podría durar entre 2 a 3 meses (Carrillo, 2015). Es un ciclo holometábolo ya que pasa por todas las fases: huevo, larva, pupa y adulto (Carrillo, 2015). Las hembras ovipositan en los bordes de heridas, mucosas cerca de orificios corporales e incluso picaduras de garrapatas, depositando más de 300 huevos en forma unidireccional y repite la oviposición cada 3 a 4 días (Carrillo, 2015; OIE, 2019). Después de 12-24 horas de la oviposición las larvas de primer estadio eclosionan, y de forma gregaria invaden y consumen los tejidos conjuntivos, musculares y nerviosos, adentrándose cada vez más profundo en la herida (Dutra, 2018; OIE, 2019). Las larvas se desarrollan en su segundo y tercer estadio por 5-9 días hasta que dejan de alimentarse y se caen al suelo adentrándose en éste para transformarse en pupa (Dutra, 2018; OIE, 2019). Luego de emerger de pupa las hembras son fértiles a los 2 a 4 días, mientras que los machos lo son a las 24 horas (Carrillo, 2015).

2.3. Manifestaciones clínicas y diagnóstico

Esta infestación parasitaria causa perforaciones en las heridas, llegando a fusionarse y creando una lesión más amplia y profunda, trayendo consigo dolor, prurito, irritación, pérdida de peso y condición corporal, inclusive puede llegar a generar la

muerte de hospedero debido a daño del tejido directo, hemorragia, infecciones, anafilaxis, entre otras. La severidad de las afecciones va a depender del número de larvas en la infestación (Wall & Shearer, 1997). El diagnóstico de la miasis se realiza mediante un examen físico minucioso y hallazgos de las larvas en las lesiones.

2.4. Tratamiento

Para el tratamiento de la miasis usualmente se aplica en primera instancia insecticidas, mayormente organofosforados para matar las larvas y como medida preventiva de re-infestación en el periodo de cicatrización de la herida, al igual que el uso de ivermectina en animales de riesgo (OIE, 2019). Organofosforados como los diclorvos pueden llegar a presentar efectos secundarios en los animales dependiendo de la dosificación y ruta de exposición, presentando vómitos, bradicardia, salivación, diarrea, temblores, hiperexcitabilidad y dificultad respiratoria. (Plumb, 2015)

Se puede ver también como primer paso en el tratamiento remover las larvas vivas mecánicamente con pinzas, dependiendo del tamaño, profundidad y número de larvas esto puede llegar a ser imposible y se recurre a un lavado por arrastre para eliminar las larvas que no se logren remover, junto con el uso de ivermectina local para las larvas que hayan sobrevivido.(Whyte et al., 2012)

Posteriormente se tratan las lesiones con debridación, limpieza con solución salina o Ringer-Lactato y desinfección de la misma, utilizando usualmente clorhexidina, povidona yodada o polihexanida (Gonzalez, 2021), como también el uso de antibióticos de amplio espectro tales como amoxicilina con ácido clavulánico o cefalexina para

combatir infecciones secundaria y antiinflamatorios no esteroides, usualmente meloxicam.

El uso de tratamiento tópico es también de suma importancia, por lo que es recomendado el uso de cremas que tengan componentes antibióticos, cicatrizantes y antiinflamatorios.

Uno de los tratamientos más antiguos contra la miasis es el uso de la creolina, que es un antiséptico, fungicida, bactericida, antihelmíntico e insecticida pero esta retarda la cicatrización de la lesiones y puede llegar a causar toxicidad sistémica en concentraciones de tan solo 1%, ya sea por ingestión o contacto con la piel, causando lesiones cutáneas, irritación de la vías respiratorias, lesiones hepáticas y renales, síntomas gastrointestinales, afecciones del sistema nervioso, coma y muerte, destacando que este no tiene antídoto. (Silva-Lima et al., 2013) (Nobili, 2008)

De los tratamiento más modernos para la miasis tenemos el uso de las isoxazolinas, afoxolaner (NexGard®), fluralaner (Bravecto®) y sarolaner (Simparica®), gracias a investigaciones que comprueban su efecto larvicida, con solo una dosis oral acorde a la correspondiente al animal, logrando la muerte del 100% de las larvas variando entre los estudios mencionados anteriormente en 8, 12 y 24 horas. En la actualidad es el tratamiento de elección, por su efecto duradero, evita el maltrato del tejido al remover las larvas ya muertas mecánicamente y evita el uso de sustancias tóxicas como los organofosforados y la creolina. Luego de la ingesta de la isoxazolina,

se procede a la limpieza y desinfección de la herida y el uso de tratamiento tópico y sistémico ya mencionado.

2.5. Prevención

La mejor forma de prevenir la miasis en perros es estar pendiente del cuidado de la piel del canino. En este sentido, es importante el control de pulgas y garrapatas ya que las lesiones causadas por éstas y por el constante lamido y mordida del canino en estas áreas pueden crear lesiones susceptibles a la puesta de huevos de moscas. Las isoxazolininas además de tratar la miasis puede ayudar a prevenirla ya que previene también la presencia de pulgas y garrapatas en el animal. En caso de tener una lesión cutánea es necesario ir al veterinario para una correcta debridación y desinfección de la herida así como mantenerle en un ambiente lo más libre de moscas posible. (Pezzi, et al. 2020)

Capítulo III: Sarolaner

3.1. Indicaciones y aprobación

El sarolaner pertenece al grupo de las isoxazolinas, y actualmente se utilizan para tratar las infestaciones por pulgas (*Ctenocephalides felis* y *Ctenocephalides canis*), garrapatas (*Dermacentor reticulatus*, *Ixodes hexagonus*, *Ixodes ricinus* y *Rhipicephalus sanguineus*) y ácaros (*Sarcoptes scabiei*, *Demodex canis* y *Otodectes cynotis*) en caninos mayor de 8 semanas y superior a 1.3 kilogramos de peso (Gallego, 2019). Para tener este efecto se requiere que las pulgas y garrapatas estén adheridas y alimentándose del hospedador (EMA, 2015).

El grupo de las isoxazolinas comenzó en el mercado en el 2013 y 2014 con la aprobación de su uso como ectoparasiticida por la FDA (Estados Unidos) y EMA (Europa), respectivamente. El sarolaner fue aprobado en 2015 en Europa y 2016 en EE.UU. (EMA, 2015; FDA, 2020).

3.2. Modo de acción

El sarolaner, al igual que el resto de isoxazolinas, trabaja en las sinapsis neuronales y neuromusculares de los insectos como antagonista en los canales de cloro mediados por glutamato y GABA (García et al., 2013; EMA, 2015). Ese efecto antagonista provoca que estos canales de cloro se bloqueen, no dejando entrar el cloruro. Normalmente, la entrada de cloruro a la célula tiene un efecto inhibitorio ya que mantiene el interior de la célula más negativa (aproximadamente -70 mV) y no le permite alcanzar el potencial de acción (aproximadamente -55 a -60 mV). Sin embargo,

cuando los canales de cloro mediados por GABA y glutamato sufren una modificación alostérica y antagonista el cloruro no puede entrar a la célula para aumentar su negatividad e inhibir la transmisión nerviosa (IRAC, 2019). Esto desencadena una actividad neuromuscular incontrolada de hiperexcitación, convulsión, parálisis y muerte (Socías & Gehin, 2020; FDA, 2020). El sarolaner es específico de los receptores GABA en insectos lo que aporta gran seguridad en su uso en mamíferos (García et al., 2013; EMA, 2015; FDA, 2020).

3.3. Farmacocinética

Al cabo de 3.5 horas tras su ingesta, se alcanza la mayor biodisponibilidad del sarolaner de aproximadamente 523 ng/mL en dosis de 2-4 mg/kg. La ingesta de comida previa no afecta su absorción. Tiene una amplia distribución en los tejidos. Tiene una vida media de 11 días y una eliminación baja de 0.12 mL/min/kg. Su ruta de excreción primaria es la biliar con eliminación por las heces. (EMA, 2015)

3.4. Dosificación

La dosis recomendada de sarolaner es de 2-4 mg/kg de acuerdo a las divisiones de peso establecidas por el fabricante (Anexo 3 y 4) (EMA, 2015).

3.5. Sobredosificación y reacciones adversas

Estudios de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) demostraron que el tratamiento con sarolaner a dosis máxima de 4 mg/kg durante 10 meses repetido cada 28 días no mostró ningún efecto adverso. En el mismo estudio en casos de

sobredosificación de 3 y 5 veces más que la dosis máxima se registraron temblores y convulsiones auto-limitantes que desaparecieron sin tratamiento. (EMA, 2015)

Algunas reacciones adversas gastrointestinales que son raras, pero podrían observarse, son vómitos, diarreas y anorexia/inapetencia. En caninos con problemas hepáticos y neurológicos se registraron escasos casos de ataxia, temblor y convulsiones transitorias. La seguridad del sarolaner durante la gestación y lactancia no está demostrada, pero tampoco hay evidencia de efectos teratogénicos (EMA, 2015; FDA, 2020)

El sarolaner no ha mostrado interacción con ningún medicamento veterinario; sin embargo, al tener una elevada unión con proteínas plasmáticas puede competir con medicamentos como AINEs o derivados de cumarina como warfarina por lo que podría disminuir su acción. (EMA, 2015)

Capítulo IV: Afoxolaner

4.1. Indicaciones y aprobación

El afoxolaner está indicado para la prevención y tratamiento de infestación de pulgas (*Ctenocephalides felis*) y garrapatas (*Ixodes scapularis*, *Dermacentor variabilis*, *Amblyomma americanum* y *Rhipicephalus sanguineus*) en perros de más de 8 semanas de edad y con un mínimo de 2 kilogramos de peso, teniendo una duración de efectividad de un mes (FDA, 2022).

El uso de afoxolaner (NexGard®) fue aprobado en el 2014 por parte de la FDA y la EMA en Estados Unidos y Europa, respectivamente (EMA, 2015; FDA, 2020).

4.2. Modo de acción

Este compuesto es un ectoparasiticida, que para llevar a cabo su función necesita que las pulgas y garrapatas estén adheridas a la piel de los perros y se alimenten de su sangre. Su modo de acción es igual al del sarolaner.

4.3 Farmacocinética

El afoxolaner tiene una elevada absorción sistémica, con una biodisponibilidad absoluta de un 74%, teniendo una concentración máxima media de 1655 ng/mL a las 2-4 horas de administración en dosis de 2.5mg/kg y una vida media de aproximadamente dos semanas, viéndose variación por raza. Es eliminada mediante excreción biliar y urinaria, siendo la excreción mayoritaria por la biliar. (EMA, 2020)

4.4. Dosificación

Se administra una dosis mínima de 2.5mg/kg, con o sin alimento, asegurándose que se consuma la dosis completa. En caso de vómito, luego de un máximo de dos horas de administración, se puede repetir la dosis del comprimido. (FDA, 2022)

Las pastillas se administran acorde al rango de peso pautado por el fabricante (Anexo 5 y 6).

4.5. Sobredosificación y reacciones adversas

En el estudio de seguridad, se utilizaron cachorros Beagle de 8-9 semanas de edad, los cuales recibieron 1, 3 y 5 veces la dosis máxima, concluyendo que no se observaron efectos clínicamente relevantes en la sobredosificación, exceptuando vómito (FDA, 2022).

La FDA reportó en un estudio realizado durante 90 días, con 615 perros, que no se observaron reacciones adversas severas. Dentro de las reacciones sí reportadas, la más común fue el vómito con un 4.1%, seguido por piel seca 3.1%, diarrea 3.1%, letargo 1.7% y anorexia 1.2%. (FDA, 2022)

Las isoxazolinas han sido relacionadas a efectos adversos neurológicos, por lo cual el uso de las mismas en perros con historial de convulsiones debe ser con precaución (FDA, 2022).

Segunda Parte:

Materiales y métodos

Capítulo V: Localización y muestra

5.1. Localización del estudio

El estudio se llevó a cabo en 4 clínicas veterinarias en el Distrito Nacional: la Clínica Veterinaria de la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU), Veterinaria Petland, Hospital Veterinario Arroyo Hondo (HVAH) y Clínica Veterinaria La Casita de Bob.

5.2. Selección de la muestra

Siguiendo las recomendaciones de uso del manufacturero de Simparica® y NexGard® se seleccionaron perros mayores de 8 semanas de edad y con más de 2 kilogramos de peso que tenían una infestación natural por larvas de mosca.

5.3. Tamaño de la muestra

La muestra se compuso de 30 caninos que se dividieron en 6 grupos de 5 caninos cada uno: 2 grupos con miasis leve que uno fue tratado con Simparica® y el otro con NexGard®, 2 grupos con miasis moderada y 2 grupos con miasis severa que igualmente fueron divididos según el tratamiento.

El tamaño de la muestra fue determinado mediante la fórmula de población infinita para estudios cualitativos (Aguilar-Barojas, 2005).

$$n = \frac{Z^2 pq}{d^2}$$

Z = Nivel de confianza

p = proporción aproximada del fenómeno en estudio

q = proporción aproximada que no representa el fenómeno en estudio (1 - p)

d = precisión absoluta

Esta investigación es clasificada como estudio cualitativo ya que se evalúa la supervivencia o muerte de larvas de lo cual en estudios previos no se extrae desviación estándar. Además, se determinó que es una población infinita ya que se desconoce la cantidad total de caninos con miasis en el Distrito Nacional. Sin embargo, se realizó una encuesta a nueve clínicas del Distrito Nacional para obtener la proporción de casos de miasis en caninos (p), la cual es de 0.019 (Anexo 1). Con estas características definidas, se determinó un nivel de confianza y precisión absoluta del 95%, lo que resultó en el tamaño de muestra de 29 caninos. No obstante, para tener grupos equitativos se elevó el número a 30 caninos con las divisiones descritas anteriormente.

5.4. Criterios de inclusión y exclusión

En el estudio se incluyó todo aquel canino que tenga más de 8 semanas de edad, peso superior a 2 kilogramos y que haya sido infestado naturalmente por las larvas de moscas. Se excluyó todo aquel paciente que haya sido tratado previamente con cualquier otro producto contra la miasis. De igual forma, y siguiendo las indicaciones de los manufactureros, se excluyeron las hembras que estaban preñadas o en período de lactancia. Además, se excluyó a cualquier paciente que tuviera

episodios previos de hipersensibilidad, convulsiones y cualquier otro padecimiento neurológico.

Capítulo VI: Materiales

El estudio requirió de los siguientes materiales:

- Libreta
- Bolígrafo
- Cámara fotográfica o celular con cámara
- Guantes
- Mascarilla
- Bozal
- Regla graduada
- Pinzas quirúrgicas
- Estetoscopio
- Termómetro
- Gasas
- Algodones
- Riñonera
- Alcohol isopropílico al 70%
- Solución antiséptica Tritohexidin (Digluconato de clorhexidina 20%)

- Jeringas de 1, 3 y 5 ml con agujas 21-23G
- Tubos EDTA
- Recipiente para química sanguínea
- Cartucho de 10 parámetros de química sanguínea IDEXX
- Máquina de análisis hematológico IDEXX
- Máquina de análisis químico sanguíneo IDEXX
- Antibiótico: Nicilan® (Amoxicilina + Ácido Clavulánico) Dosis: 12.5 mg/kg PO BID (Plumb, 2015)
- Analgésico antiinflamatorio: Rimadyl® (Carprofen) Dosis: 4.4 mg/kg PO SID ó 2.2 mg/kg PO BID (Plumb, 2015)
- Anestésico¹: Zoletil® 50 (Tiletamina + Zolazepam) Dosis: 0.1 ml/kg IV ó 0.2 ml/kg IM (Plumb, 2015)
- Antibacteriano tópico de Amplio Espectro: Furanova (Nitrofurazona)
- Comprimidos de sarolaner (Simparica®) según el peso que corresponda
- Comprimidos de afoxolaner (NexGard®) según el peso que corresponda

¹ En caso de ser necesario.

Capítulo VII: Métodos y procedimientos

Para la realización del estudio se seleccionaron los pacientes en base a los criterios de inclusión y exclusión antes mencionados, y se atendieron en la Clínica Veterinaria de la Universidad Pedro Henríquez Ureña (UNPHU), Hospital Veterinario Arroyo Hondo (HVAH), Veterinaria Petland o Clínica Veterinaria La Casita de Bob. A sus propietarios se les dió a firmar una autorización (Anexo 7) para la participación de la mascota como integrante de la muestra del trabajo de grado. A cada paciente se le realizó un examen físico, hemograma y química sanguínea de 10 parámetros (Anexo 8), se clasificó su lesión y se le informó al propietario/a sobre el estado de salud, tratamiento y pronóstico de ésta.

Una vez firmada la autorización se clasificó al paciente en uno de los seis grupos de estudio dependiendo de la gravedad de la miasis y el producto que se le administró. Se definió como leve una lesión que medía menos de 3 cm de diámetro y/o menos de 0.5 cm de profundidad (Anexo 10); como moderada cuando medía 3 cm o más y/o 0.5 cm o más de profundidad (Anexo 11); y como grave cuando tenía más de una lesión y/o exposición ósea (Anexo 12).

Una vez clasificado al animal y tipo de lesión se procedió a administrarle oralmente el comprimido de Simparica® o NexGard®, dependiendo del grupo en el que se clasificó. Posterior a la administración del producto, se evaluó cada hora por 6 horas la cantidad de larvas vivas y muertas desprendidas de la lesión. Luego a las 12 horas se volvió a evaluar y por último, a las 24 horas. Luego de la observación de las 24

horas se les desinfectó la lesión con Tritohexidin® y Furanova® y se les recetó antibiótico sistémico (Nicilan®) y antiinflamatorios no esteroideos (Rimadyl®). Semanalmente, y durante 4 semanas, se les dio seguimiento a los casos para determinar si hubo alguna recaída en el proceso de miasis.

La valoración del efecto larvicida se midió siguiendo la metodología utilizada en estudios previos asignando valores de 0, 0.5 y 1 dependiendo de si no hay efecto en las larvas, si hay paresis y desprendimiento de algunas larvas o muerte de todas las larvas, respectivamente (Socías & Gehin, 2020). Esto permitió determinar el inicio del efecto larvicida y su punto de efecto total.

Al finalizar la recolección de datos en la ficha de valoración del efecto larvicida (Anexo 9), procedimos a la interpretación de los resultados utilizando Microsoft Excel® y Numbers® para la tabulación, graficación y la determinación de la media aritmética para obtener los tiempos medios de cada grupo del inicio del efecto larvicida (IEL) y efecto larvicida total (ELT). Con esta interpretación de datos pudimos concluir si ambos productos tienen efecto larvicida en los procesos de miasis, cuál tiene un efecto inicial más rápido, cuál tiene un efecto total más rápido y cuál presenta recidivas durante 4 semanas. Esto permitió hacer una valoración más completa de la eficacia e idoneidad de cada producto en los diversos casos de miasis.

Tercera Parte:

Resultados y discusión

Capítulo VII: Resultados

7.1. Presentación de los resultados

El proceso de análisis de datos de esta tesis tardó aproximadamente 20 semanas, tiempo durante el cual no se registraron efectos adversos ni recidivas en ningún caso tratado con afoxolaner (NexGard®) ni con sarolaner (Simparica®).

7.1.1. Evaluación del efecto larvicida

En todos los casos atendidos en esta investigación tanto el afoxolaner (NexGard®) como el sarolaner (Simparica®) cumplieron la función larvicida esperada tratando con éxito los procesos de miasis en los pacientes sin necesidad de uso de organofosforados o cualquier otro producto larvicida. En todos los casos la totalidad de las larvas se encontraban muertas a las 12 horas post tratamiento (Tabla 1 y 2).

Tabla 1. Efecto larvicida afoxolaner (NexGard®).

Paciente	Severidad	Escala de Valoración Efecto Larvicida							
		1H	2H	3H	4H	5H	6H	12H	24H
1	Leve	0	0	0	0	0.5	0.5	1	1
2	Leve	0	0	0.5	0.5	1	1	1	1
3	Leve	0	0	0	0	0.5	0.5	1	1
4	Moderado	0	0	0	0	0	0.5	1	1
5	Grave	0	0	0	0.5	0.5	0.5	1	1
6	Moderado	0	0	0	0	0.5	1	1	1
7	Leve	0	0	0.5	0.5	1	1	1	1
8	Grave	0	0	0	0	0	0.5	1	1
9	Moderado	0	0	0	0.5	0.5	0.5	1	1
10	Grave	0	0	0	0	0	0.5	1	1
11	Moderado	0	0	0	0	0.5	0.5	1	1
12	Leve	0	0.5	0.5	0.5	1	1	1	1
13	Grave	0	0	0	0.5	0.5	0.5	1	1
14	Grave	0	0	0	0	0	0.5	1	1
15	Moderado	0	0	0	0.5	0.5	1	1	1

0 = no hay efecto en las larvas; **0.5** = parestia y/o desprendimiento de algunas larvas; **1** = muerte de todas las larvas.

Leve = lesión < 3cm de diámetro y/o < 0.5cm de profundidad; **Moderada** = lesión con > 3cm de diámetro y/o > 0.5cm de profundidad; **Grave** = más de una lesión y/o exposición ósea.

Sombreado gris momento en el que se observó efecto larvicida y se completó.

Tabla 2. Efecto larvicida sarolaner (Simparica®).

Paciente	Severidad	Escala de Valoración Efecto Larvicida							
		1H	2H	3H	4H	5H	6H	12H	24H
1	Grave	0	0	0	0	0.5	0.5	1	1
2	Leve	0	0	0	0.5	0.5	0.5	1	1
3	Leve	0	0	0	0.5	0.5	0.5	1	1
4	Grave	0	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	1	1
5	Moderado	0	0	0.5	0.5	0.5	0.5	1	1
6	Grave	0	0	0	0.5	0.5	0.5	1	1
7	Moderado	0	0	0	0.5	0.5	1	1	1
8	Leve	0	0	0.5	0.5	0.5	0.5	1	1
9	Moderado	0	0	0	0.5	0.5	0.5	1	1
10	Leve	0	0	0.5	0.5	0.5	1	1	1
11	Moderado	0	0	0	0.5	0.5	0.5	1	1
12	Grave	0	0	0	0	0.5	0.5	1	1
13	Grave	0	0	0	0.5	0.5	0.5	1	1
14	Moderado	0	0	0.5	0.5	0.5	0.5	1	1
15	Leve	0	0	0.5	0.5	0.5	0.5	1	1

0 = no hay efecto en las larvas; **0.5** = parestia y/o desprendimiento de algunas larvas; **1** = muerte de todas las larvas.
Leve = lesión < 3cm de diámetro y/o < 0.5cm de profundidad; **Moderada** = lesión con > 3cm de diámetro y/o > 0.5cm de profundidad; **Grave** = más de una lesión y/o exposición ósea.
 Sombreado gris momento en el que se observó efecto larvicida y se completó.

7.1.2. Inicio Efecto Larvicida (IEL) y Efecto Larvicida Total (ELT) con afoxolaner (NexGard®)

En base al promedio de los 15 pacientes atendidos con cada fármaco, el inicio del efecto larvicida del afoxolaner se da a las 4.5 horas mientras que el efecto larvicida total es a las 9.8 horas (Tabla 3). Dentro de los 15 pacientes tratados con afoxolaner (NexGard®), el efecto larvicida se inició en un paciente a las 2 horas (6.7%), en dos pacientes a las 3 horas (13.3%), en cuatro pacientes a las cuatro horas (26.7%), en cuatro pacientes a las cinco horas (26.7%) y en

cuatro pacientes a las seis horas (26.7%) (Tabla 3 y Gráfico 1). Con los mismos 15 pacientes tratados con afoxolaner (NexGard®), el efecto larvicida total tardó en tres pacientes cinco horas (20%), en dos pacientes seis horas (13.3%) y en diez pacientes 12 horas (66.7%) (Tabla 3 y Gráfico 2).

Tabla 3. Inicio Efecto Larvicida (IEL) y Efecto Larvicida Total (ELT) afoxolaner (NexGard®).

Paciente	Severidad	IEL(Horas)	ELT(Horas)
1	Leve	5	12
2	Leve	3	5
3	Leve	5	12
4	Moderado	6	12
5	Grave	4	12
6	Moderado	5	6
7	Leve	3	5
8	Grave	6	12
9	Moderado	4	12
10	Grave	6	12
11	Moderado	5	12
12	Leve	2	5
13	Grave	4	12
14	Grave	6	12
15	Moderado	4	6
Promedio		4.5	9.8

Leve = lesión < 3cm de diámetro y/o < 0.5cm de profundidad; **Moderada** = lesión con > 3cm de diámetro y/o > 0.5cm de profundidad; **Grave** = más de una lesión y/o exposición ósea.

Gráfico 1: Inicio del Efecto Larvicida (IEL) con afoxolaner (NexGard®).

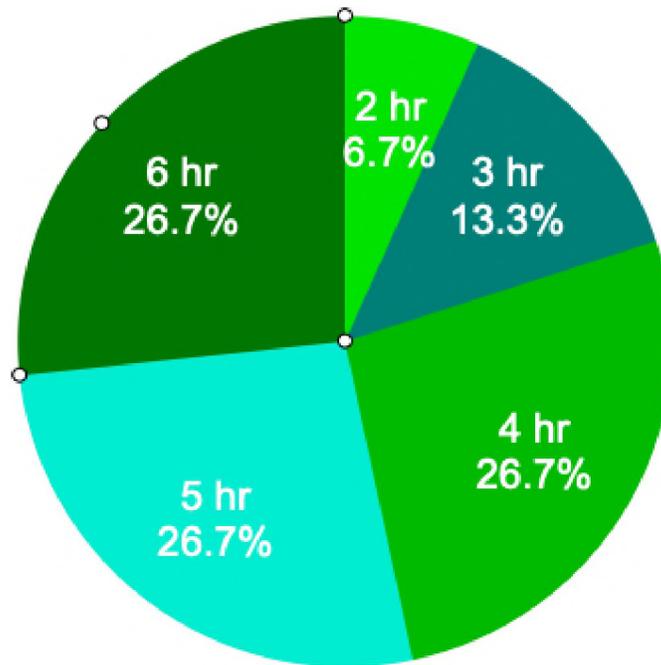
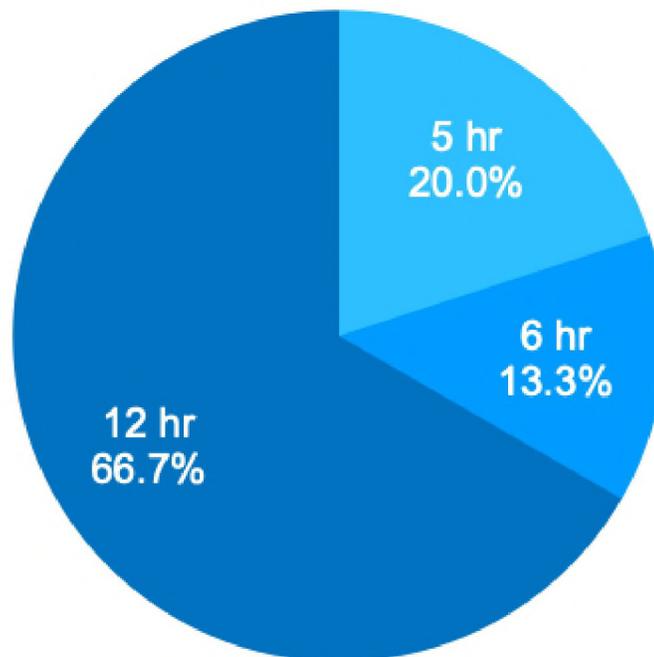


Gráfico 2: Efecto Larvicida Total (ELT) con afoxolaner (NexGard®).



7.1.3. Efecto larvicida por tamaño de la lesión con afoxolaner (NexGard®).

Según los resultados por clasificación de severidad de la lesión, se observó que el inicio del efecto larvicida (IEL) con afoxolaner (NexGard®) tuvo un promedio de 3.6 horas en las lesiones leves, 4.8 horas en las moderadas y 5.2 horas en las heridas graves (Tabla 4). Para el efecto larvicida total se observó un promedio de 7.8 horas en lesiones leves, 9.6 horas en las moderadas y 12 horas en lesiones graves (Tabla 5).

Tabla 4. Promedio Inicio Efecto Larvicida (IEL) según la severidad afoxolaner (NexGard®).

Severidad	Tiempo(Horas)	Promedio
Leve	5	
Leve	3	
Leve	5	
Leve	3	
Leve	2	
		3.6
Moderado	6	
Moderado	5	
Moderado	4	
Moderado	5	
Moderado	4	
		4.8
Grave	4	
Grave	6	
Grave	6	
Grave	4	
Grave	6	
		5.2

Leve = lesión < 3cm de diámetro y/o < 0.5cm de profundidad; **Moderada** = lesión con > 3cm de diámetro y/o > 0.5cm de profundidad; **Grave** = más de una lesión y/o exposición ósea.

Tabla 5. Promedio Efecto Larvicida Total (ELT) según la severidad afoxolaner (NexGard®).

Severidad	Tiempo(Horas)	Promedio
Leve	12	
Leve	5	
Leve	12	
Leve	5	
Leve	5	
		7.8
Moderado	12	
Moderado	6	
Moderado	12	
Moderado	12	
Moderado	6	
		9.6
Grave	12	
		12.0

Leve = lesión < 3cm de diámetro y/o < 0.5cm de profundidad; **Moderada** = lesión con > 3cm de diámetro y/o > 0.5cm de profundidad; **Grave** = más de una lesión y/o exposición ósea.

7.1.4. Inicio Efecto Larvicida (IEL) y Efecto Larvicida Total (ELT) con sarolaner (Simparica®).

En cuanto a los 15 pacientes tratados con sarolaner (Simparica®), el inicio del efecto larvicida promedio fue de 3.6 horas y el efecto larvicida total promedio fue de 11.2 horas (Tabla 6). En un paciente el inicio del efecto larvicida fue a las dos horas (6.7%), en cinco pacientes a las tres horas (33.3%), en siete pacientes a las cuatro horas (46.7%) y en dos pacientes a las cinco horas (13.3%) (Tabla 6 y Gráfico 3). Con los mismos 15 pacientes tratados con

sarolaner (Simparica®), el efecto larvicida total tardó seis horas en dos pacientes (13.3%) y doce horas en trece pacientes (86.7%) (Tabla 6 y Gráfico 4).

Tabla 6. Inicio Efecto Larvicida (IEL) y Efecto Larvicida Total (ELT) sarolaner (Simparica®).

Paciente	Severidad	IEL(Horas)	ELT(Horas)
16	Grave	5	12
17	Leve	4	12
18	Leve	4	12
19	Grave	2	12
20	Moderado	3	12
21	Grave	4	12
22	Moderado	4	6
23	Leve	3	12
24	Moderado	4	12
25	Leve	3	6
26	Moderado	4	12
27	Grave	5	12
28	Grave	4	12
29	Moderado	3	12
30	Leve	3	12
Promedio		3.6	11.2

Leve = lesión < 3cm de diámetro y/o < 0.5cm de profundidad; **Moderada** = lesión con > 3cm de diámetro y/o > 0.5cm de profundidad; **Grave** = más de una lesión y/o exposición ósea.

Gráfico 3: Inicio del Efecto Larvicida (IEL) con sarolaner (Simparica®).

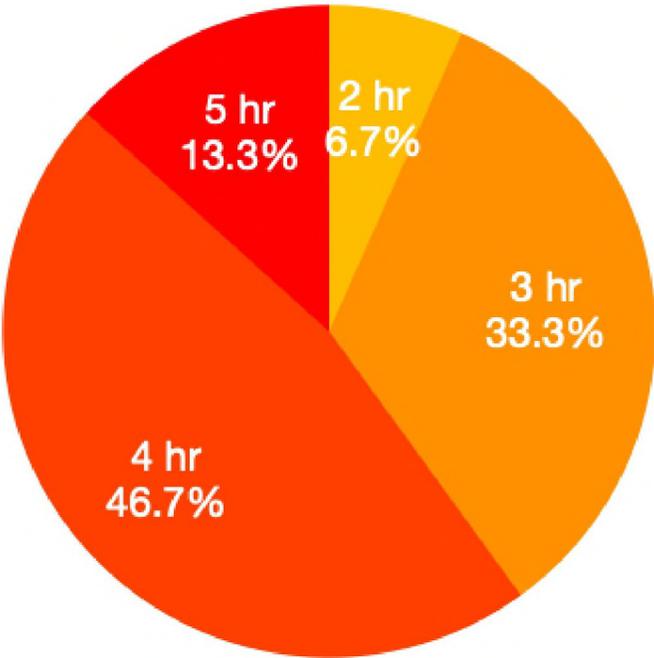
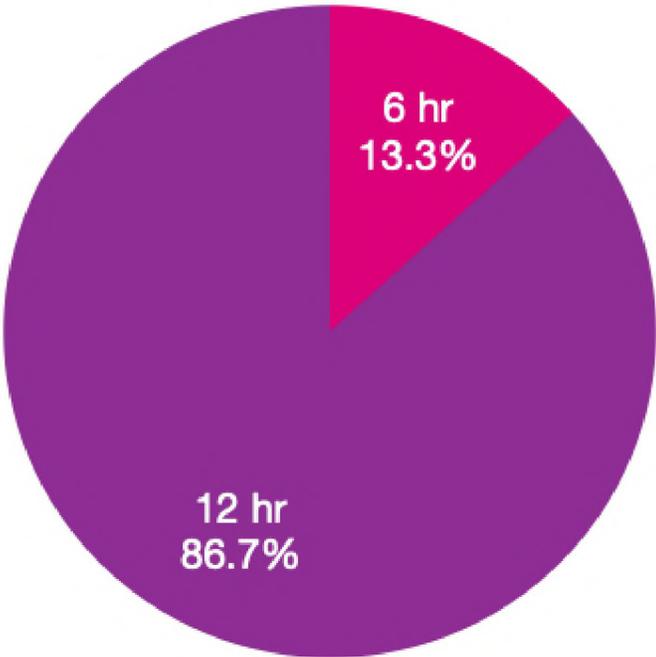


Gráfico 4: Efecto Larvicida Total (ELT) con sarolaner (Simparica®).



7.1.5. Efecto larvicida y tamaño de la lesión Sarolaner (Simparica®).

Según los resultados por clasificación de severidad de la lesión, se observó que el inicio del efecto larvicida (IEL) con sarolaner (Simparica®) tuvo un promedio de 3.4 horas en las lesiones leves, 3.6 horas en las moderadas y 4.0 horas en las lesiones graves (Tabla 7). Para el efecto larvicida total se observó un promedio de 10.8 horas en lesiones leves, 10.8 horas en las moderadas y 12 horas en lesiones graves (Tabla 8).

Tabla 7. Promedio Inicio Efecto Larvicida (IEL) según la severidad sarolaner (Simparica®).

Severidad	Tiempo(Horas)	Promedio
Leve	4	
Leve	4	
Leve	3	
Leve	3	
Leve	3	
		3.4
Moderado	3	
Moderado	4	
Moderado	4	
Moderado	4	
Moderado	3	
		3.6
Grave	5	
Grave	2	
Grave	4	
Grave	5	
Grave	4	
		4.0

Leve = lesión < 3cm de diámetro y/o < 0.5cm de profundidad; **Moderada** = lesión con > 3cm de diámetro y/o > 0.5cm de profundidad; **Grave** = más de una lesión y/o exposición ósea.

Tabla 8. Promedio Efecto Larvicida total (ELT) según la severidad sarolaner (Simparica®).

Severidad	Tiempo(Horas)	Promedio
Leve	12	
Leve	12	
Leve	12	
Leve	6	
Leve	12	
		10.8
Moderado	12	
Moderado	6	
Moderado	12	
Moderado	12	
Moderado	12	
		10.8
Grave	12	
		12.0

Leve = lesión < 3cm de diámetro y/o < 0.5cm de profundidad; **Moderada** = lesión con > 3cm de diámetro y/o > 0.5cm de profundidad; **Grave** = más de una lesión y/o exposición ósea.

7.2. Comparación del efecto larvicida de afoxolaner (NexGard®) y sarolaner (Simparica®).

Luego de obtenidos los datos del efecto larvicida de cada fármaco, se comparó el tiempo de inicio del efecto larvicida (IEL) en ambos y se analizó según el grado de severidad de la lesión. Igualmente se realizó con el efecto larvicida total (ELT). De esta forma, se puede evaluar detalladamente el nivel de eficacia de cada uno en base a sus

tiempos de acción ya que la acción larvicida completa fue completada por ambos en un tiempo máximo de 12 horas.

7.2.1. Comparación del Inicio del Efecto Larvicida (IEL) según la severidad de la lesión afoxolaner (NexGard®) y sarolaner (Simparica®).

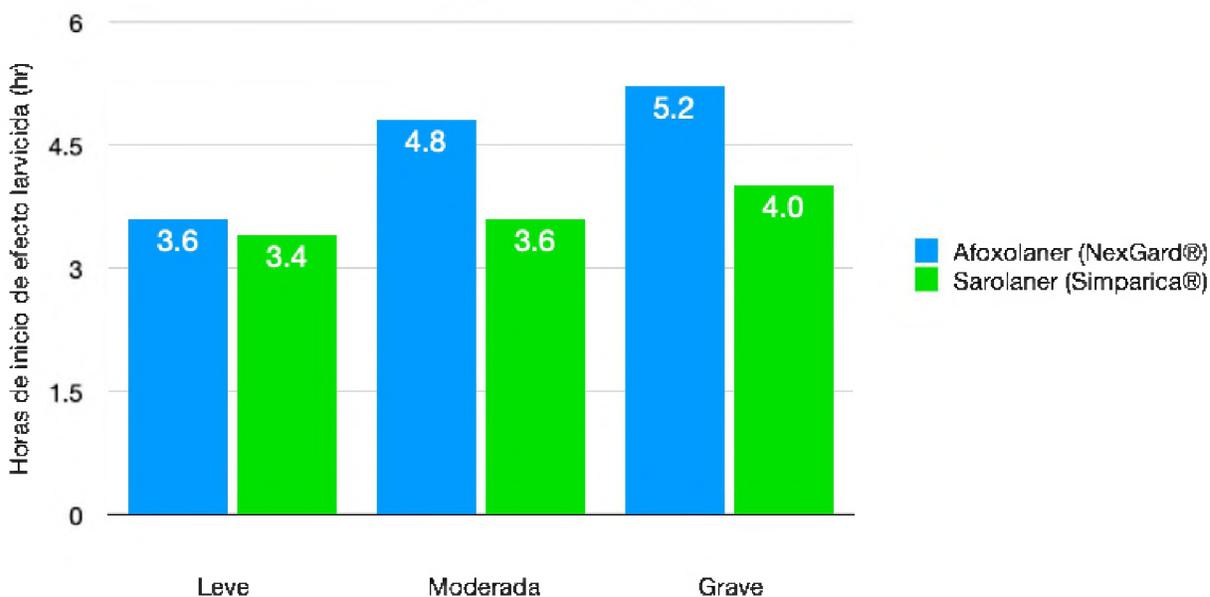
En cuanto al inicio del efecto larvicida (IEL) en lesiones leves en ambos fármacos el tiempo fue cercano siendo de 3.6 horas con afoxolaner (NexGard®) y de 3.4 horas con Sarolaner (Simparica®). Las lesiones moderadas reflejaron una diferencia mayor con un tiempo de inicio del efecto larvicida (IEL) de 4.8 con afoxolaner (NexGard®) y 3.6 con sarolaner (Simparica®). Finalmente, las lesiones graves mostraron también una diferencia entre ambos fármacos siendo de 5.2 horas el inicio del efecto larvicida (IEL) con afoxolaner (NexGard®) y de 4.0 horas con sarolaner (Simparica®). (Tabla 9 y Gráfico 5)

Tabla 9. Comparación del Inicio del Efecto Larvicida (IEL) según la severidad de la lesión de afoxolaner (Nexgard)[®] y sarolaner (Simparica[®]).

Afoxolaner (Nexgard)			Sarolaner (Simparica)		
Severidad	Tiempo(HR)	Promedio	Severidad	Tiempo(HR)	Promedio
Leve	5		Leve	4	
Leve	3		Leve	4	
Leve	5		Leve	3	
Leve	3		Leve	3	
Leve	2		Leve	3	
		3.6			3.4
Moderado	6		Moderado	3	
Moderado	5		Moderado	4	
Moderado	4		Moderado	4	
Moderado	5		Moderado	4	
Moderado	4		Moderado	3	
		4.8			3.6
Grave	4		Grave	5	
Grave	6		Grave	2	
Grave	6		Grave	4	
Grave	4		Grave	5	
Grave	6		Grave	4	
		5.2			4

Leve = lesión < 3cm de diámetro y/o < 0.5cm de profundidad; **Moderada** = lesión con > 3cm de diámetro y/o > 0.5cm de profundidad; **Grave** = más de una lesión y/o exposición ósea.

Gráfico 5: Comparación del inicio del efecto larvicida (IEL) según la severidad de la lesión de afoxolaner (NexGard®) y sarolaner (Simparica®).



7.2.2. Comparación del Efecto Larvicida Total (ELT) según la severidad de la lesión entre afoxolaner (NexGard®) y sarolaner (Simparica®).

Respecto al efecto larvicida total (ELT) en ambos fármacos el tiempo fue significativamente diferente siendo de 7.8 horas con afoxolaner (NexGard®) y de 10.8 horas con sarolaner (Simparica®). Las lesiones moderadas reflejaron una diferencia menor con un tiempo de efecto larvicida total (ELT) de 9.6 con afoxolaner (NexGard®) y 10.8 con sarolaner (Simparica®). Finalmente, las

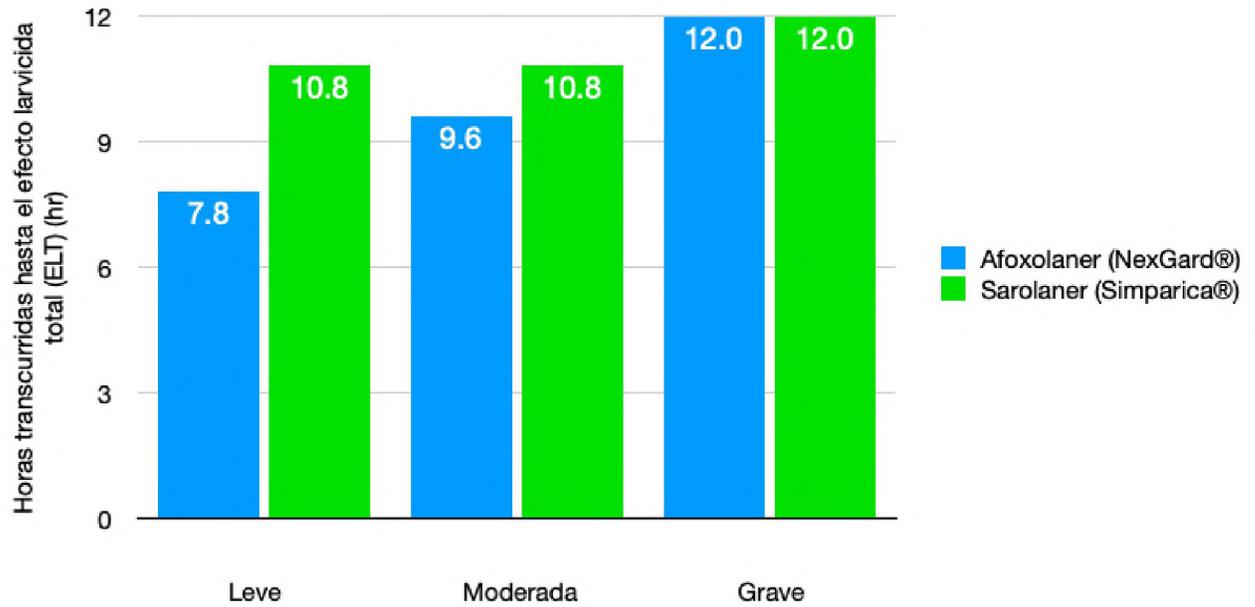
lesiones graves no mostraron diferencia siendo el tiempo de efecto larvicida total (ELT) en ambos fármacos de 12 horas. (Tabla 10 y Gráfico 6)

Tabla 10. Comparación del Efecto Larvicida Total (ELT) según severidad de la lesión de afoxolaner (NexGard®) y sarolaner (Simparica®).

Afoxolaner (Nexgard)			Sarolaner (Simparica)		
Severidad	Tiempo(HR)	Promedio	Severidad	Tiempo(HR)	Promedio
Leve	12		Leve	12	
Leve	5		Leve	12	
Leve	12		Leve	12	
Leve	5		Leve	6	
Leve	5		Leve	12	
		7.8			10.8
Moderado	12		Moderado	12	
Moderado	6		Moderado	6	
Moderado	12		Moderado	12	
Moderado	12		Moderado	12	
Moderado	6		Moderado	12	
		9.6			10.8
Grave	12		Grave	12	
Grave	12		Grave	12	
Grave	12		Grave	12	
Grave	12		Grave	12	
Grave	12		Grave	12	
		12			12

Leve = lesión < 3cm de diámetro y/o < 0.5cm de profundidad; **Moderada** = lesión con > 3cm de diámetro y/o > 0.5cm de profundidad; **Grave** = más de una lesión y/o exposición ósea.

Gráfico 6: Comparación del Efecto Larvicida Total (ELT) según severidad de la lesión de afoxolaner (NexGard®) y sarolaner (Simparica®).



Capítulo VIII: Discusión de resultados

En este estudio, tal cual mostraron los estudios de Cardim Oliveira et al. (2019) sobre el sarolaner (Simparica®) y de Han et al. (2018) y Socías & Gehin (2020) sobre el afoxolaner (NexGard®), ambos fármacos lograron una efectividad larvicida del 100% antes de las 24 horas.

Respecto al afoxolaner (NexGard®) se calculó un tiempo promedio de 4.5 horas similar al de Han et al. (2018) aunque, este reflejó un tiempo promedio de efectividad total mayor, 12.6 horas, en comparación con la de este estudio que fue de 9.8 horas. Mientras que, respecto al estudio de Socías & Gehin (2020), en ambos parámetros, efecto inicial y total, los tiempos promedios fueron 3.3 horas y 8.4 horas. En relación a nuestro estudio estos tiempos son menores. Este es un aspecto importante a considerar ya que si la tendencia de aumentar los tiempos de inicio del efecto larvicida (IEL) y efecto larvicida total (ELT) continúan esto podría indicar una posible resistencia de las larvas a las isoxazolinas; pudiendo complicar el tratamiento de miasis con estos fármacos a futuro.

En cuanto al sarolaner (Simparica®) se calculó un tiempo promedio de 3.6 horas para el inicio del efecto larvicida (IEL) y 11.2 horas para el efecto larvicida total (ELT). En comparación con el estudio de Cardim Oliveira et al. (2019) en el que a las 6 horas el 70.6% de los pacientes habían alcanzado el inicio del efecto larvicida (IEL) mientras que en este estudio a las 6 horas el 100% de los pacientes ya habían alcanzado el efecto inicial. Aunque no hay datos sobre cómo se comportan los tiempos promedios

de efectividad larvicida según las razas, esta diferencia en efecto inicial podría deberse a que en el estudio de Cardim Oliveira et al (2019) sólo utilizaron caninos de raza Beagle lo cual podría influenciar estos tiempos de efecto larvicida.

En lo concerniente a la severidad de la lesión y el efecto larvicida tanto con afoxolaner (NexGard®) como con sarolaner (Simparica®) se observó un patrón de aumento de tiempo en alcanzar el inicio del efecto larvicida (IEL) y el efecto larvicida total (ELT) a medida que aumenta la severidad de la lesión. En este aspecto Socías & Gehin (2020) también reflejaron en su estudio un patrón de aumento de tiempo en alcanzar el inicio del efecto larvicida y efecto larvicida total según aumentaba la severidad de la lesión.

Al evaluar la eficacia de ambos fármacos y compararlas se observó que el sarolaner (Simparica®) tiene un tiempo de inicio de efecto larvicida promedio levemente menor que el afoxolaner (NexGard®). Esto puede estar relacionado con que el sarolaner (Simparica®) alcanza concentración sérica máxima en 3.5 horas mientras que el afoxolaner (NexGard®) lo alcanza en cuatro horas. Sin embargo, se observó que el efecto larvicida total (ELT) fue alcanzado más rápido por el afoxolaner (NexGard®), en 9.8 horas, que por el sarolaner (Simparica®) en 11.2 horas. Estos resultados pueden deberse a que los rangos de peso en las cuatro presentaciones del afoxolaner (NexGard®) son mayores en comparación con las seis presentaciones de sarolaner (Simparica®) que tienen rangos más pequeños de peso. Esto permite una concentración más alta en afoxolaner (2.5 mg - 6.9 mg/kg) que en sarolaner (2-4 mg/kg) lo que se traduce en una concentración sérica máxima de 1665 ng/mL en

afoxolaner (NexGard®) y de 523 ng/mL en sarolaner (Simparica®). Sin embargo, estos resultados contrastan con la biodisponibilidad de cada uno que es del 74% para el afoxolaner (NexGard®) y del 85% para el sarolaner (Simparica®).

Cuarta parte:
Conclusión y Recomendaciones

Capítulo IX: Conclusión

El objetivo principal de este estudio era comparar la eficacia larvicida del afoxolaner (NexGard®) y el sarolaner (Simparica®) en procesos de miasis en caninos. En este sentido se confirmó que ambos logran un efecto larvicida del 100% antes de las 12 horas post-tratamiento.

Respecto a los tiempos de inicio de efecto larvicida y su efecto total se concluyó que aunque el sarolaner (Simparica®) alcanza el inicio del efecto larvicida antes que el afoxolaner (NexGard®), es éste último el que alcanza el efecto larvicida total más rápido.

Ninguno de los dos fármacos presentó recidivas antes de los 30 días post-tratamiento.

Finalmente, en relación a la severidad de la lesión se observó un patrón de aumento de tiempo en el alcance del inicio y totalidad del efecto larvicida en ambos fármacos.

Capítulo X: Recomendaciones

Las recomendaciones que se pueden formular para este estudio son:

- 1) Incluir en la comparación del efecto larvicida de las isoxazolinas el fluralaner (Bravecto®).
- 2) Estudiar si la localización anatómica de la lesión influye en el tiempo del efecto larvicida.
- 3) Estudiar cómo cambian los tiempos de efecto larvicida según las razas.
- 4) Monitorear si los tiempos de efecto larvicida se mantienen o si por el contrario comienzan a aumentar por posible resistencia de las larvas a las isoxazolinas.

Quinta parte:
Bibliografía

Bibliografía

- Aguilar-Barojas, S. (2005). *Fórmulas para el cálculo de la muestra en investigaciones de salud*. Obtenido de <https://www.redalyc.org/pdf/487/48711206.pdf>
- Andriotti, P. A., Souza, C. P., Cardim de Oliveira, P.C. & Fernandes, J. I. (2021). *Effectiveness of sarolaner in the clinical management of furuncular myiasis in dogs naturally infested with Dermatobia hominis (Diptera: Cuterebridae)*. Obtenido de <https://experts.illinois.edu/en/publications/effectiveness-of-sarolaner-in-the-clinical-management-of-furuncul>
- Cardim de Oliveira, P. , Pereira Salca de Almeida, G., Dias Cardoso, J., Bernardes Tavaresa, R., Fernandes, J.I., Ribeiro Correia, T., Gomes Verocai, G. & Barbour Scotta, F. (2019). *Efficacy of sarolaner on the treatment of myiasis caused by Cochliomyia hominivorax (Diptera: Calliphoridae) in dogs*. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31759192/>
- Carrillo Toro, J. S. (2015). *Identificación morfológica y molecular de Cochliomyia spp. de la colección científica del Centro Internacional de Zoonosis*. Obtenido de <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/6767>
- Cutolo, A.A., Perier, N., Menz, I., Thyssen, P., Silva, F. O., Beugnet, F. (2021). *Efficacy of afoxolaner (NexGard®) on the treatment of myiasis caused by New World Screwworm fly (Cochliomyia hominivorax) (Diptera: Calliphoridae) in naturally*

infested dogs. Obtenido de

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405939021000411?via%3Dihub>

Dutra, L. (2018). *Estudio de la viabilidad de larvas 3 y pupas de Cochliomyia hominivorax expuestas en suelo natural del norte de Uruguay*. Obtenido de <https://www.colibri.udelar.edu.uy/jspui/handle/20.500.12008/25112>

Dryden, M.. (2015). *Ectoparasiticides Used in Small Animals*. de Merk Manual Veterinary Manual Obtenido de <https://www.merckvetmanual.com/pharmacology/ectoparasiticides/ectoparasiticides-used-in-small-animals>

EMA - Agencia Europea de Medicamentos. (2015). *Simparica*. Obtenido de <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/veterinary/EPAR/simparica>

EMA - European Medicines Agency. (2018). NexGard (afoxolaner). 2022, de European Medicines Agency Sitio web: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/nexgard-epar-medicine-overview_es.pdf

EMA - European Medicines Agency. (2020). NexGard (afoxolaner) Ficha técnica o resumen de características del producto, de European Medicines Agency Sitio web:https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/2014021112771/anx_127741_es.pdf

- Errecalde, C. Prieto, G. García, H . (1989). *Actualizaciones en ectoparasitocidas. Monografías de Medicina Veterinaria*, Vol.11(2). Obtenido de https://web.uchile.cl/vignette/monografiasveterinaria/monografiasveterinaria.uchile.cl/CDA/mon_vet_seccion/0,1419,SCID%253D9183%2526ISID%253D450,00.html
- FDA - Food and Drug Administration. (2020). *Fact Sheet for Pet Owners and Veterinarians about Potential Adverse Events Associated with Isoxazoline Flea and Tick Products*. Obtenido de <https://www.fda.gov/animal-veterinary/animal-health-literacy/fact-sheet-pet-owners-and-veterinarians-about-potential-adverse-events-associated-isoxazoline-flea>
- FDA - Food and Drug Administration. (2022). NexGard by Drug Labeling and Warnings. 2022, de FDA Report. Obtenido de <https://fda.report/DailyMed/a668d223-47a3-46b7-b642-f2de0dca6ab5>
- Gallego Mejía, N. A. (2019). *Actualización bibliográfica de los principios activos Imidacloprid, permetrina, moxidectina, spinosad, afoxolaner, sarolaner y fluralaner presentes en antiparásitos pour on y tabletas orales para caninos*. Obtenido de <https://repository.udca.edu.co/handle/11158/2752>
- García-Reynaga, P., Zhao, C., Sarpong, R. & Casida, J. E. (2013). *New GABA/ Glutamate Receptor Target for [3H]Isoxazoline Insecticide*. Obtenido de <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/tx400055p>

Gonzalez, P.. (2021). Desinfectantes de heridas en perros: recomendaciones de uso.

Obtenido de

<https://www.petmarkt.com.mx/blogs/pet-talks-blog-de-petmarkt-company/desinfectantes-de-heridas-en-perros-recomendaciones-de-uso#site-main>

IRAC MoA Workgroup. (2019). *Insecticide Mode of Action*. Obtenido de

<https://irac-online.org/documents/tutorial-on-deck>

Junquera, P. (2021). *Curabicheras para el control de miasis cutáneas (gusaneras) del*

ganado bovino, ovino, caprino y porcino, perros y gatos (matabicheras,

larvicidas). Obtenido de [https://parasitipedia.net/index.php?](https://parasitipedia.net/index.php?option=com_content&view=article&id=70&Itemid=126)

[option=com_content&view=article&id=70&Itemid=126](https://parasitipedia.net/index.php?option=com_content&view=article&id=70&Itemid=126)

Nobili, J. . (2008). Bicheras - Gusanera. 2022, de Engormix Sitio web:

<https://www.engormix.com/equinos/articulos/bicheras-gusanera-t27628.htm>

OIE. (2019). *Gusano barrenador del nuevo mundo (Cochliomyia hominivorax) y gusano*

barrenador del viejo mundo (Chrysomya bezziana). Obtenido de [https://](https://www.oie.int/fileadmin/Home/esp/Health_standards/tahm/3.01.13_SCREWW.pdf)

www.oie.int/fileadmin/Home/esp/Health_standards/tahm/3.01.13_SCREWW.pdf

Pezzi, M. Scapoli, C., Chicca, M., Leis, M., Marchetti, M.G., Del Zingaro, C.N.F.,

Vicentini, C.F., Mamolini, E., Giangaspero, A., Bonacci, T. (2020). *Cutaneous*

miasis in cats and dogs: predisposing, conditions and risk factors. Obtenido de

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/vms3.370>

- Plumb, D. C. (2015). *Plumb's Veterinary Drug Handbook* (8va ed.). Stockholm, Wisconsin, USA: PharmaVet Inc.
- Rabasqueira, V. (2021). *A propósito de un caso clínico. Miasis canina*. Badajoz Veterinaria, No. 24, 41. Obtenido de <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8230880>
- Silva-Lima, A.; Mendonça, M. & Pereira, G. 2013. Evaluación in vitro de Creolina® y Cruzwaldina® frente a los principales agentes causadores de importantes enfermedades en Medicina Veterinaria. *A Hora Veterinaria*, 32:14-18.
- Socias-Díaz, B & Gehin-Lepage, H.A. (2020). *Efecto larvícida del afoxolaner (NexGard®) en el tratamiento de miasis en caninos, Santo Domingo, D.N.* Obtenido de <https://repositorio.unphu.edu.do/handle/123456789/3312>
- Tandonnet, S. Antoniazzi, G. Mariano-Martins, P. Dietsche, R. Cunha, V. Assis de Carvalho, R. Teixeira, T. . (2020). *Molecular basis of resistance to organophosphate insecticides in the New World screw-worm fly*. Obtenido de <https://doi.org/10.1186/s13071-020-04433-3>
- Wall, R. & Shearer, D. (1997). *Veterinary Entomology: Arthropod Ectoparasites of Veterinary Importance*. Obtenido de https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-94-011-5852-7_5

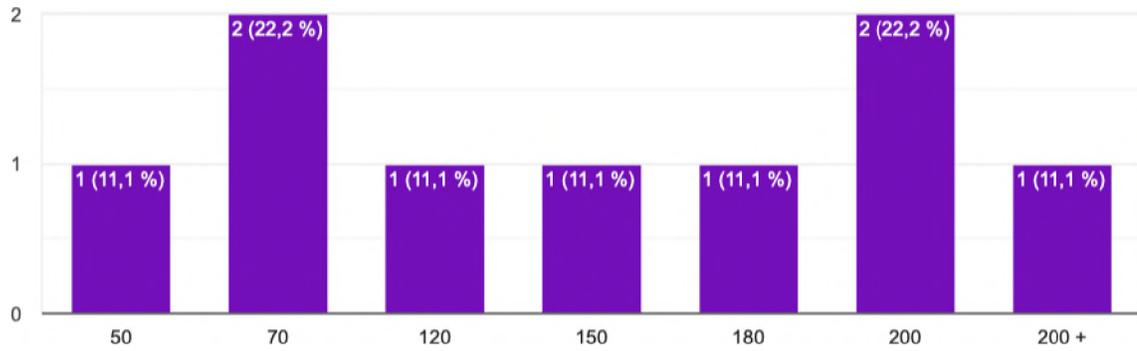
Whyte, A. Bonastre, C. Hernando, M. Torralba, I. & de Torre, A (2012). Tratamiento conservador para la resolución de lesiones cutáneas secundarias a una miasis. A.V.E.P.A, 32(3), 171. 2022, De Clínica Veterinaria de Pequeños Animales Base de datos.

Zoetis. (2022). *Ficha de Simparica*®. Obtenido de <https://www.zoetis.cl/simparica/simparica.aspx>

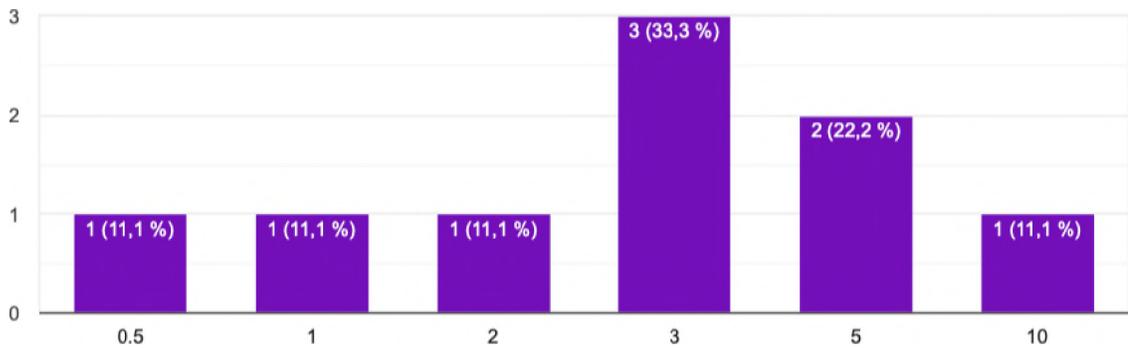
Sexta parte:

Anexos

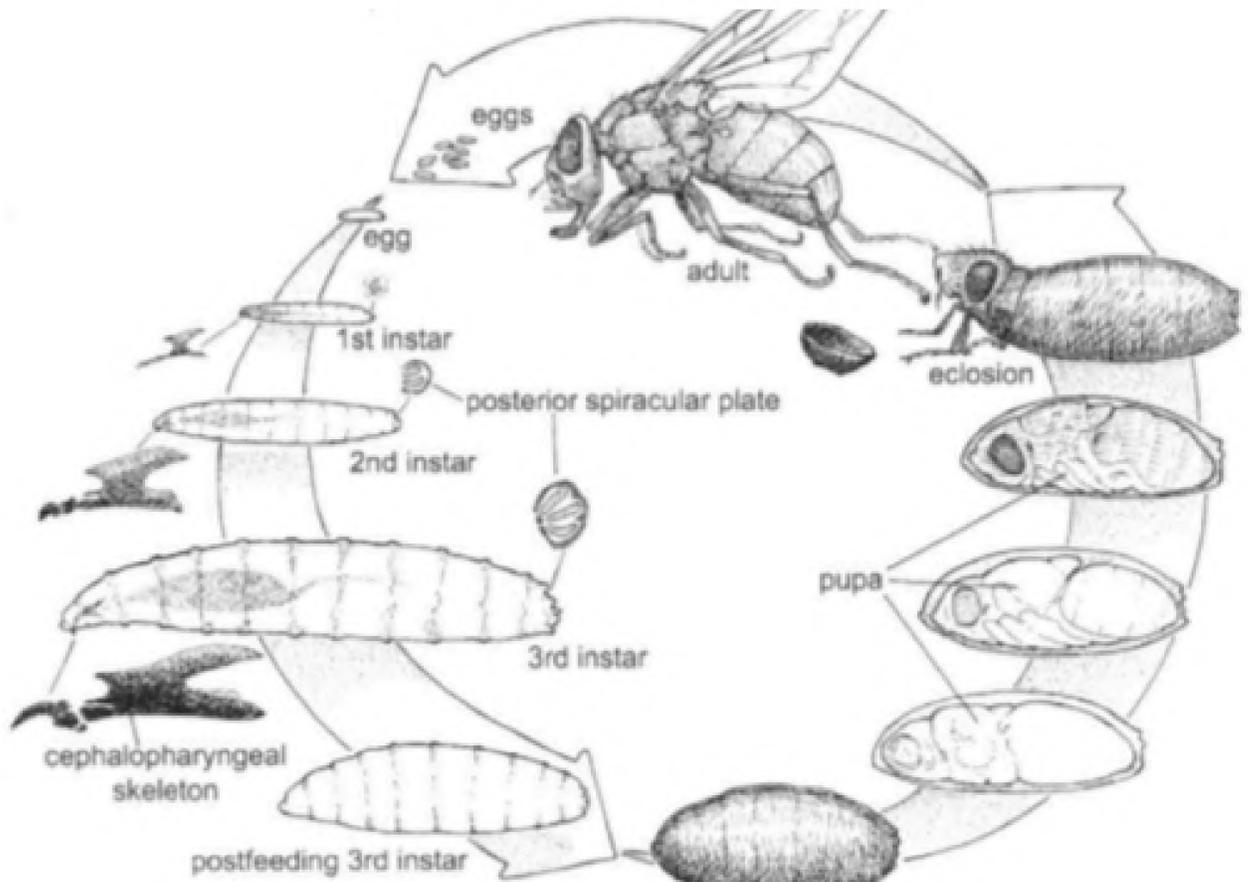
Promedio de caninos atendidos mensualmente en la clínica



Promedio de casos de miasis en caninos atendidos mensualmente en la clínica.



Anexo 1: Resultados de encuesta realizada por las autoras a 9 clínicas veterinarias del Distrito Nacional. Entre todas las clínicas encuestadas hay un total de 1,240 caninos atendidos mensualmente de los cuales 23 presentaban miasis. Esto resulta en un 1.9% de los caninos atendidos mensualmente.



Anexo 2: Ciclo biológico de *Cochliomyia hominivorax* (Mullen & Durden, 2002).

Peso corporal (kg)	Concentración del comprimido (mg sarolaner)	Nº comprimidos a administrar
1,3-2,5	5	1
>2,5-5	10	1
>5-10	20	1
>10-20	40	1
>20-40	80	1
>40-60	120	1
>60	Combinación apropiada de comprimidos	

Anexo 3: Tabla de dosificación de sarolaner (EMA, 2015)



Anexo 4: Presentación de Simparica® (Zoetis, 2022).

Body Weight	Afoxolaner Per Chewable (mg)	Chewables Administered
4.0 to 10.0 lbs.	11.3	One
10.1 to 24.0 lbs.	28.3	One
24.1 to 60.0 lbs.	68	One
60.1 to 121.0 lbs.	136	One
Over 121.0 lbs.	Administer the appropriate combination of chewables	

Anexo 5: Tabla de dosificación de Afoxolaner (FDA, 2018)



Anexo 6: Presentaciones de Nexgard® (Boehringer Ingelheim, 2022)



Fecha: _____

Paciente No. _____

AUTORIZACIÓN PARA PARTICIPACIÓN EN TRABAJO DE TESIS

Yo _____, como propietario/a y/o responsable de la mascota _____ de especie _____ y raza _____ afirmo que he sido informado/a del estado de salud de mi mascota. Además, autorizo a que las estudiantes de término Gabriela Vega y Verónica Quintana de la Escuela de Veterinaria de la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña realicen las pruebas de análisis clínico, tratamientos médico-quirúrgicos y procedimientos necesarios para su trabajo de grado.

La autorización es voluntaria, libre de toda presión de terceros, médicos veterinarios y demás personal. Declaro que he sido informado/a acerca del pronóstico, evolución, alternativas terapéuticas y posibles complicaciones. Además, declaro que acepto las condiciones del presente documento y exonero de toda responsabilidad civil, contractual y extracontractual en virtud del servicio que prestan al animal.

Firma del propietario/a

Anexo 7: Autorización para participación en trabajo de tesis.

FICHA CLÍNICA	
NOMBRE	
FECHA	
CASO #	
ESPECIE	
RAZA	
SEXO	
EDAD	

HEMOGRAMA			
PARÁMETRO	VALOR	RANGO	OBSERVACIÓN
RBC		5.5-8.5 M/uL	
HCT		37-55%	
HGB		12-18 g/dL	
MCV		60 - 77 fL	
MCH		18.5-30 pg	
MCHC		30-37.5 g/dL	
RDW		14.7-17.9%	
% RETIC		0-1.5%	
RETIC		10-110K/uL	
WBC		5.5-16.9 K/uL	
% NEU			
% LYM			
% MONO			
%EOS			
% BASO			
NEU		2-12K/uL	

HEMOGRAMA			
LYM		0.5-4.9 K/uL	
MONO		0.3-2.0 K/uL	
EOS		0.1-1.49 K/uL	
BASO		0.0-0.10 K/uL	
PLQ		175-500 K/uL	
MPV			
PDW			
PCT			

QUÍMICA SANGUÍNEA			
PARÁMETRO	VALOR	RANGO	OBSERVACIÓN
GLU		74-143 mg/dL	
CREA		0.5-1.8 mg/dL	
BUN		7-27 mg/dL	
BUN/CREA			
TP		5.2-8.2 g/dL	
ALB		2.3-4.0 g/dL	
GLOB		2.5-4.5 g/dL	
ALB/GLOB			
ALT		10-125 U/L	
ALKP		23-212 U/L	

Anexo 8: Ficha y examen clínico del paciente pre-tratamiento.

VALORACIÓN DEL EFECTO LARVICIDA	
PRODUCTO	
ÁREA ANATÓMICA DE LA LESIÓN	
GRADO DE LA LESIÓN	
TIEMPO DE OBSERVCIÓN	VALORACIÓN EFECTO LARVICIDA
1 HORA	
2 HORAS	
3 HORAS	
4 HORAS	
5 HORAS	
6 HORAS	
12 HORAS	
24 HORAS	
RECURRENCIA EN 30 DÍAS	

LEYENDA:

0 = NO HAY LARVAS MUERTAS

0.5 = PARESIS Y DESPRENDIMIENTO DE UNA O MÁS LARVAS

1 = PARESIS Y MUERTE DE TODAS LAS LARVAS

Anexo 9: Ficha de valoración del efecto larvicida.



Anexo 10. Miasis leve



Anexo 11. Miasis moderada.



Anexo 12. Miasis grave.