

Artículo de investigación

Evaluación de campo de dos enfoques terapéuticos diferentes y su capacidad para controlar las pulgas y prevenir la leishmaniosis canina en una zona altamente endémica.

Emanuele Brianti^{1*}, Ettore Napoli¹, Gabriella Gaglio¹, Luigi Falsone¹, Salvatore Giannetto¹, Fabrizio Solari Basano², Roberto Nazzari², Maria Stefania Latrofa³, Giada Annoscia³, Viviana Domenica Tarallo³, Dorothee Stanneck⁴, Filipe Dantas-Torres^{3,5}, Domenico Otranto³

1 Dipartimento di Scienze Veterinarie, Università degli Studi di Messina, Messina (Italia), 2 Arcoblu s.r.l., Milán (Italia), 3 Dipartimento di Medicina Veterinaria, Università degli Studi di Bari, Bari (Italia), 4 Bayer Animal Health GmbH, Leverkusen (Alemania), 5 Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife (Brasil)

* ebrianti@unime.it

Resumen

Este estudio analizó la eficacia de dos collares para el tratamiento y la prevención de infestaciones por pulgas. Además, se evaluó el efecto de estos collares en la incidencia de infecciones por *Leishmania infantum* en comparación con un grupo de perros vacunados. En abril/mayo se incluyeron en el estudio 224 perros jóvenes alojados en refugios de animales privados, dividiéndose en cuatro grupos: G1, 55 perros tratados con un collar con imidacloprid (10 %) + flumetrina (4,5 %) (Seresto, Bayer Animal Health); G2, 60 perros tratados con un collar con deltametrina (4 %) (banda protectora Scalibor, MSD Animal Health); G3, 54 perros vacunados con CaniLeish (Virbac Animal Health); y G4, 55 perros sin tratar como grupo de control. Se hizo un seguimiento de los perros en los días 120 (septiembre), 210 (diciembre) y 360 (abril-mayo), en los cuales se realizaron evaluaciones clínicas y recuentos de ectoparásitos, y se tomaron muestras de sangre, médula ósea y piel para detectar la presencia de *L. infantum*. La eficacia de Seresto a la hora de proteger a los perros de infestaciones por pulgas fue del 100 % ($p < 0,01$) los días 120 y 210, mientras que los animales tratados con Scalibor mostraron infestación con una prevalencia del 23,3 % y el 33,3 % los días 120 y 210, respectivamente. Al final del estudio, la incidencia de infección por *L. infantum* en perros tratados con collar (basada en el resultado positivo de los animales en alguna de las pruebas) fue del 5,5 % en los perros tratados con Seresto y del 20 % en los perros tratados con Scalibor, de modo que la eficacia global de prevención fue del 88,3 % en el caso de Seresto y del 61,8 % en el caso de Scalibor. No se observó ninguna diferencia estadística en perros que dieron resultado positivo para *L. infantum* en cuanto a la PCR y/o citología de la médula ósea el día 360 entre los perros vacunados con CaniLeish (15,4 %) y los perros no tratados del grupo de control (10,0 %). Ambos collares demostraron ser eficaces ($p < 0,01$) para prevenir infecciones por *L. infantum* a lo largo de una temporada de transmisión, mientras que no se observó una diferencia significativa en la frecuencia de infecciones activas entre los perros vacunados con CaniLeish y los perros del grupo de control, lo cual remarca la importancia de utilizar principios activos repelentes/insecticidas como principal medida para la protección frente a la leishmaniosis canina.

Resumen de los autores

Los perros están expuestos a ectoparásitos (por ejemplo, garrapatas y pulgas) y a infecciones relacionadas transmitidas por vectores. Entre otros, *Leishmania infantum* es un protozoo muy extendido que supone un problema de salud pública y es transmitido por flebótomos. La prevención de la leishmaniosis canina se ha convertido en una medida prioritaria en muchas zonas endémicas e incluye la adopción de estrategias de control para prevenir la infección (evitando picaduras del vector) o la enfermedad mediante vacunas. Nosotros analizamos la eficacia de dos collares para el tratamiento y la prevención de infestaciones de pulgas. También se evaluó el efecto de estos collares en la incidencia de infecciones por *L. infantum* en comparación con un grupo de perros vacunados. Al final del estudio, después de una temporada de transmisión, ambos collares demostraron ser eficaces para prevenir las infecciones por *L. infantum*, aunque en distinto grado. Sin embargo, no se observó una diferencia significativa en la frecuencia de infecciones activas entre los perros vacunados y los del grupo de control. Los resultados remarcan la importancia de utilizar repelentes/insecticidas como medida prioritaria para la protección frente a la leishmaniosis canina, mientras que la vacunación puede plantearse como parte de un programa de control integral y no como sustitución de medidas contra los vectores.

Introducción

La importancia veterinaria de los ectoparásitos (p. ej., garrapatas y pulgas) se caracteriza por su impacto en la salud de los animales de compañía [1]. Los ectoparásitos interactúan de manera intensiva con sus hospedadores animales alimentándose de su sangre, y tienen la capacidad de transmitir patógenos de relevancia médica y veterinaria que causan las denominadas *enfermedades transmitidas por vectores* (ETV), que son una de las causas principales de morbilidad y mortalidad en animales de compañía [2]. En los países mediterráneos, como Italia, las garrapatas y pulgas representan una amenaza durante todo el año, especialmente en el caso de los animales que viven en refugios [3,4]. El control de los ectoparásitos en perros, por medio de productos ectoparasiticidas, ha demostrado ser satisfactorio en diferentes condiciones ambientales y habitacionales [5] y eficaz para reducir el riesgo de transmisión de varias ETV [6].

La leishmaniosis visceral por *Leishmania infantum* es una enfermedad parasitaria transmitida por vector que afecta sobre todo a perros y humanos [7] y es endémica del sur de Europa, de Oriente Medio, de Asia Central y de Sudamérica [8]. Los perros son los principales reservorios de la infección, por lo que desempeñan un papel importante en la epidemiología de la enfermedad [7]. La leishmaniosis canina (CanL) puede evolucionar mediante un sinfín de cuadros clínicos, desde infecciones subclínicas hasta enfermedades mortales [9]. El principal método para prevenir las infecciones por *L. infantum* en animales y humanos es evitar las picaduras de flebótomos vectores por medio de repelentes [10, 11]. En efecto, los piretroides, ya sea aplicados en forma de pipetas (*spot-on*) o collares, han demostrado ser eficaces para prevenir las picaduras de flebótomos en condiciones de laboratorio o las infecciones por *L. infantum* en perros en condiciones de campo [11]. Por ejemplo, un collar con un 4 % de deltametrina (banda protectora Scalibor, MSD Animal Health) demostró ser útil para controlar la infección por *L. infantum* en zonas endémicas con un rango de eficacia entre el 50 % y el 84 % después de una temporada de transmisión [12, 13]. Por su parte, un collar de matriz polimérica que contiene una combinación de un 10 % de imidacloprid y un 4,5 % de flumetrina (Seresto, Bayer Animal Health), recientemente aprobado para el control de garrapatas y pulgas en perros y gatos durante ocho meses [14], aunque no registrado para su uso contra flebótomos, fue eficaz (eficacia entre el 93,4 % y el 100 %) a la hora de proteger perros que vivían en refugios de zonas donde la CanL es endémica [15, 16].

Además, se han hecho grandes esfuerzos para desarrollar una vacuna contra CanL seleccionando varias vacunas candidatas y adyuvantes, lo que ha llevado al lanzamiento de tres vacunas en los últimos 10 años [11]. Por ejemplo, en Europa se ha aprobado una vacuna basada en antígenos excretores/secretores de *L. infantum* con *Quillaja saponaria* (LiESP-QA-21) como adyuvante (CaniLeish, Virbac Animal Health). Después de un tratamiento primario consistente en tres inyecciones en intervalos de 21 días, esta vacuna induce una respuesta inmunitaria celular tipo Th1 contra *L. infantum*, lo que evita que los perros desarrollen signos clínicos después de una infección por *L. infantum* [17, 18]. Al probar esta vacuna en campo en perros no sometidos a tratamiento previamente (n = 41), mostró una eficacia del 68,4 % a la hora de prevenir infecciones activas y del 92,7 % a la hora de impedir el desarrollo de signos clínicos [19]. Puesto que ninguna de las vacunas disponibles actualmente es capaz de proteger contra la infección [20], su uso debe considerarse como parte de un programa de control integral para CanL y no como sustitución de medidas contra los vectores.

En este estudio se analizó la eficacia de dos collares para el tratamiento y la prevención de infestaciones por ectoparásitos en comparación con un grupo de control sin tratamiento. Además, evaluamos el efecto de estos collares en la incidencia de CanL en comparación con un grupo de perros vacunados con CaniLeish.

Metodología

Declaración de compromiso ético

Este es un estudio multicéntrico con control negativo, realizado conforme a los principios de las Buenas Prácticas Clínicas (VICH GL9 GCP) [21] y de la guía sobre los principios estadísticos para ensayos clínicos con medicamentos veterinarios (CVMP EMA/CVMP/EWP/81976/2010) [22]. El estudio se llevó a cabo como parte de un proyecto de investigación de gran envergadura para supervisar y controlar las enfermedades transmitidas por vectores y los ectoparásitos (incluidos los flebótomos) en perros que viven en refugios. El proyecto y las actividades se definieron en un acuerdo marco entre el Departamento de Ciencias Veterinarias de la Universidad de Messina y los cuatro refugios donde se realizó el estudio. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Departamento de Ciencias Veterinarias de la Universidad de Messina (n.º 002/2016, prot. 18894, 23 de marzo de 2016).control integral y no como sustitución de medidas contra los vectores.

Centros, animales y diseño del estudio

Los animales se encontraban alojados en cuatro refugios privados: uno en la provincia de Catania (R1) y tres en la provincia de Siracusa (R2-R4), Sicilia (al sur de Italia). Los centros del estudio tenían antecedentes de infestaciones por ectoparásitos en perros y estaban situados en una zona hiperendémica de *L. infantum*, donde se estima una incidencia media anual de infecciones por *L. infantum* del 39,4 % en perros desprotegidos alojados en refugios [16], y en la que se dieron flebotomos vectores competentes (es decir, *Phlebotomus neglectus*, *Phlebotomus perniciosus* y *Phlebotomus perfiliewi*) desde finales de primavera hasta otoño, más concretamente, entre mayo y noviembre [16,23].

Los animales de los centros del estudio ($n = 380$, $n = 450$, $n = 400$ y $n = 470$ perros en R1, R2, R3 y R4, respectivamente) se alojaron en recintos al aire libre en función del momento en que ingresaron en el centro, su actitud y su comportamiento. Los perros tenían una zona de descanso cubierta, con suelo de hormigón y camas, así como una zona exterior descubierta con suelo de hormigón (R4) o de grava fina (R1, R2 y R3).

Las zonas cubiertas estaban separadas por muros o paneles de aluminio compuesto.

En abril-mayo de 2013, se examinaron en total 247 perros (R1 = 60, R2 = 65, R3 = 60, R4 = 62) y se tomaron muestras para la inclusión en el estudio (día 0). A fin de minimizar el riesgo de incluir perros infectados por *L. infantum*, solo se seleccionaron perros con una edad máxima de 18 meses para el estudio.

Se realizó una exploración física de los perros, se pesaron y se les tomaron muestras de sangre, piel y médula ósea (véase a continuación). Se incluyeron en el estudio aquellos animales que cumplían los siguientes criterios: salud general normal, edad ≥ 7 semanas hasta 18 meses, no tratados con ectoparasiticidas durante el tiempo de actividad indicado en la ficha técnica del producto utilizado, y no tratados con medicamentos inmunosupresores en los 14 días antes del estudio. Solo se mantuvieron en el estudio los perros que dieron negativo para *L. infantum* en las pruebas serológicas (IFAT) y PCR de la piel y la médula ósea en el momento de la inclusión. Los perros incluidos se identificaron mediante un microchip y se asignaron a uno de los cuatro grupos mediante un plan aleatorizado de asignación de tratamiento.

Los perros del grupo 1 fueron tratados con Seresto, los del grupo 2, con Scalibor, y los del grupo 3 fueron vacunados con tres dosis (en intervalos de 21 días) de CaniLeish, después de haber dado negativo con Speed Leish K (Virbac). Además, debido a los requisitos de la vacuna CaniLeish, en ese grupo específico solamente se incluyeron perros mayores de 6 meses. Los perros del grupo 4 se mantuvieron como grupo de control sin tratamiento. En los centros de estudio, los perros participantes se mantuvieron en jaulas en grupos más pequeños, con una media de 6 perros (de 1 a 15) por jaula. La aleatorización se hizo por jaulas para evitar que los animales de distintos grupos estuviesen en contacto físico directo, y las jaulas que contenían los animales participantes se distribuyeron de forma heterogénea por cada centro. Los perros con collar (grupos 1 y 2) recibieron medicación conforme a la ficha técnica del producto durante aproximadamente siete meses, de acuerdo con la duración de la temporada de transmisión de *L. infantum* en la zona de estudio.

Se hizo un seguimiento de los perros en los días 120 ± 10 (septiembre), 210 ± 10 (diciembre) y 360 ± 15 (abril-mayo) a partir de la inclusión. Cada día de seguimiento se hizo una exploración física de los perros en busca de ectoparásitos (pulgas y garrapatas) y se registraron los signos relacionados con CanL (p. ej., pérdida de peso, dermatitis exfoliativa seca, atrofia muscular, alopecia periocular, mucosas pálidas, onicogripos, adenopatía, esplenomegalia y conjuntivitis). Durante estas visitas de seguimiento también se recogieron muestras de piel y sangre. En resumen, se recogieron muestras de sangre de unos 5 ml en tubos con gel separador de suero (Vacumed) de las venas braquiales o yugulares y se refrigeraron de inmediato ($+4^\circ\text{C}$). Se tomaron muestras de tejido cutáneo (aproximadamente $0,5\text{ cm}^2$) de la región interescapular y se guardaron en microtubos individuales con 1 ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS). Además, se recogieron muestras de médula ósea el día de la inclusión y los días 210 ± 10 y 360 ± 15 . Las muestras de médula ósea se obtuvieron por aspiración de la cresta ilíaca utilizando agujas de Rosenthal (calibre 16 o 18), tras lo cual se frotaron algunas gotas sobre portaobjetos para su evaluación citológica, y la parte restante se almacenó en microtubos individuales con 1 ml de solución PBS. Los perros de los grupos tratados con collares los llevaron puestos hasta el día 210 del estudio. Los collares Seresto solo se reemplazaban si se perdían o si el peso del animal aumentaba por encima del umbral de 8 kg para el tamaño pequeño de collar, mientras que las bandas protectoras Scalibor se reemplazaban en caso de pérdida, y se sustituyeron el día 120 conforme a las recomendaciones del prospecto del producto.

Se observó diariamente cualquier cambio en la salud de todos los perros incluidos en el estudio, y se registraron su salud y sus anomalías en su estado. Durante todo el periodo del estudio no se permitió el uso de otros ectoparasiticidas en los perros ni en el entorno. Sin embargo, sí se autorizaron eventualmente tratamientos individuales con pipetas (spot-on) de fipronil en todos los grupos cuando se producían grandes infestaciones de garrapatas o pulgas. El personal encargado de las pruebas de laboratorio no conocía la asignación de tratamientos (estudio ciego).

Procedimientos de diagnóstico

En el laboratorio se centrifugaron las muestras de sangre (a 1500g durante 10 minutos) y se dividió el suero en dos partes alícuotas. Las muestras de suero, piel y médula ósea se almacenaron a -20°C . Se analizaron las muestras de suero en busca de anticuerpos anti-*L. infantum* circulantes por IFAT utilizando un valor de corte de 1:80 como se describe en otro documento [24]. Los sueros positivos también se titularon mediante diluciones seriadas hasta la negatividad. En las muestras de piel y médula ósea se llevó a cabo una extracción de ADN y una amplificación por PCR de ADN de cinetoplasto de *Leishmania* como se describe en otro documento [16]. Los frotis de médula ósea se examinaron al microscopio después de la tinción con MGG Quick Stain (Bio Optica, Italia) a fin de detectar la presencia de amastigotes de *L. infantum*. Cada frotis se examinó durante unos 10 minutos al microscopio óptico (100 campos) utilizando un objetivo de inmersión en aceite (100x).

Los perros de los dos grupos tratados con collar y los perros del grupo de control sin tratar se consideraban infectados por *L. infantum* cuando daban positivo en al menos uno de los métodos de diagnóstico (es decir, IFAT, PCR en piel y médula ósea, y citología) durante el transcurso del estudio. Puesto que la presencia de anticuerpos anti-*L. infantum* en los perros vacunados con CaniLeish podía deberse a la respuesta inmunitaria inducida por la vacuna, la detección del parásito en las muestras de médula ósea por PCR y/o citología en los días 210 y 360 se consideró indicativa de fracaso a la hora de controlar la infección. En la última visita, las infecciones se subclasificaron como infecciones activas cuando los resultados positivos ($\geq 1:160$) en las pruebas de IFAT estaban asociados con hallazgos positivos en la PCR y citología de la médula ósea; los perros con infecciones activas se clasificaron como enfermos o clínicamente sanos según la presencia de signos clínicos [9].

Estudio entomológico

En todos los centros se utilizaron trampas luminosas para recoger flebótomos. A partir de mayo de 2013, se colocaron dos trampas bisemanalmente en cada refugio, 50 cm por encima del suelo, antes de la puesta de sol, y se dejaron *in situ* durante al menos 12 horas (desde las 6:00 p. m. hasta las 6:00 a. m.). El seguimiento se interrumpió en noviembre de 2013, después de tres sesiones consecutivas sin atrapar flebótomos. Se separaron los flebótomos capturados de otros insectos, se diferenciaron por sexo con la ayuda de un estereomicroscopio y se almacenaron en viales individuales que contenían etanol al 70 % indicando el centro y la fecha de la muestra. Se prepararon todos los especímenes de flebótomos para su observación microscópica como se describe en otro documento [23] y se determinó su especie mediante las claves morfológicas pertinentes [25].

Análisis estadístico

El tamaño mínimo de muestra de 48 perros por grupo se determinó teniendo en cuenta una incidencia estimada de *L. infantum* del 4 % en perros protegidos contra vectores (con collar, grupos Seresto y Scalibor) y del 16 % en animales expuestos a picaduras de vectores (grupos CaniLeish y de control) con una potencia del 85 % y un nivel de confianza del 95 % [26]. El día de la inclusión (día 0) se calculó la homogeneidad de las variables como el sexo, la edad, la longitud del pelaje y el peso corporal de los perros para los cuatro grupos utilizando la prueba χ^2 o el test exacto de Fisher para los datos cualitativos (sexo, longitud del pelaje), así como el análisis de la varianza (ANOVA).

La eficacia (%) de la prevención de infestaciones por pulgas se calculó utilizando la siguiente fórmula: Eficacia = (% de animales infestados en el grupo de control – % de animales infestados en el grupo de tratamiento) / (% de animales infestados en el grupo de control) $\times 100$. La incidencia de *Leishmania infantum* en cada grupo se calculó como tasa bruta de incidencia anual (TBIA) teniendo en cuenta solo los resultados de la última toma de muestras (día 360), independientemente de lo que ocurriera hasta entonces, de la siguiente forma: Tasa bruta de incidencia anual = número de casos nuevos de animales infectados por *L. infantum* / (número de animales con resultado negativo incluidos inicialmente – número de animales cuyo seguimiento fue imposible) $\times 100$. Además, para resolver el problema de los perros a los que no se pudo hacer seguimiento durante el estudio, se analizó la incidencia de infecciones por *L. infantum* mediante la tasa de densidad de incidencia (TDI) [27], adaptada mensualmente utilizando un estándar de 30 días/mes. Las TDI de cada periodo de seguimiento se calcularon como el número de perros que dieron positivo, bien en las pruebas serológicas o bien en las moleculares, dividido por el número de meses de seguimiento por perro (es decir, el número de meses entre la anterior evaluación y la actual para cada perro con riesgo de infección por *L. infantum*). Las TDI se expresaron por año. Los perros analizados una vez (p. ej., perdidos o muertos) no contribuyeron en ningún momento al cálculo de la incidencia.

La eficacia (%) para prevenir infecciones por *L. infantum* se calculó por cada grupo tratado con collar utilizando la misma fórmula que se adoptó para calcular la eficacia contra infestaciones por pulgas. La significación de las eficacias se evaluó con la prueba χ^2 .

Se analizaron las diferencias en la frecuencia de los resultados de citología y PCR de médula ósea, así como en

el número de infecciones activas entre perros vacunados y sin tratar, utilizando la prueba χ^2 o el test de Fischer según el caso. Se determinó un nivel de significancia de 0,05.

Resultados

Los cuatro grupos eran homogéneos ($p > 0,05$) en cuanto a las variables en el momento de la inclusión, a excepción de la edad y el peso de los animales del grupo CaniLeish, pues la ficha técnica de esta vacuna requiere una edad mínima de 6 meses. De los 247 perros seleccionados inicialmente, se excluyeron 23 porque dieron positivo en la IFAT o en la IFAT y en la citología ($n = 2$), superaban la edad máxima definida en los criterios de inclusión ($n = 4$) o murieron antes de la primera visita de seguimiento ($n = 16$). Además, un perro fue adoptado. Durante el estudio, se sustituyeron los collares de 13 perros en el grupo tratado con Seresto para reajustar la dosis en función de los cambios en el peso, y/o se sustituyeron una o más veces por pérdida o daños en 21 y 36 perros de los grupos Seresto y Scalibor, respectivamente.

La eficacia de Seresto contra infestaciones por pulgas fue del 100 % ($p < 0,01$) en los días 120 y 210, mientras que los animales tratados con Scalibor mostraron infestación con una prevalencia del 23,3 % y el 33,3 % los días 120 y 210, respectivamente (tabla 1).

Además, entre los días 120 y 210, se observó una infestación importante de pulgas en 24 perros (11 del grupo Scalibor, 8 del grupo CaniLeish y 5 del grupo de control) y recibieron un tratamiento individual de rescate con un producto en formato de pipeta (*spot-on*) con fipronil. Las infestaciones por garrapatas observadas en los perros fueron muy esporádicas a lo largo del estudio (tabla 1), lo que impidió una evaluación estadísticamente significativa de la eficacia de los dos collares contra las garrapatas.

El número de perros que dieron positivo para *L. infantum* en alguna prueba y en algún momento osciló entre los cuatro del grupo Seresto y los 35 del grupo CaniLeish (tabla 2).

En la última visita, tres perros del grupo Seresto y 12 perros del grupo Scalibor dieron positivo para *L. infantum* en al menos una de las pruebas de diagnóstico, siendo la IFAT la prueba con el mayor número de animales positivos (tabla 2).

Tabla 1. Presencia de infestación por pulgas y garrapatas en diferentes momentos del estudio.

| Grupos | Día del estudio (mes/es) | | |
|---|---------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| | 0 (abril/mayo de 2013) | 120 (septiembre de 2013) | 210 (diciembre de 2013) |
| G1 (Seresto) | | | |
| N.º de perros examinados | 55 | 55 | 55 |
| N.º de perros infestados por pulgas | 13 (23,6 %) | 0 | 0 |
| N.º de perros infestados por garrapatas | 0 | 0 | 0 |
| G2 (Scalibor) | | | |
| N.º de perros examinados | 60 | 60 | 60 |
| N.º de perros infestados por pulgas | 6 (10,0%) | 14 (23,3%) | 20 (33,3%) |
| N.º de perros infestados por garrapatas | 0 | 2 (3,3%) | 0 |
| G3 (CaniLeish)* | | | |
| N.º de perros examinados | 54 | 54 | 53 |
| N.º de perros infestados por pulgas | 12 (22,2%) | 12 (22,2%) | 19 (35,9%) |
| N.º de perros infestados por garrapatas | 2 (3,7%) | 0 | 0 |
| G4 (Control) | | | |
| N.º de perros examinados | 55 | 55 | 51 |
| N.º de perros infestados por pulgas | 1 (1,8%) | 12 (21,8%) | 14 (27,5%) |
| N.º de perros infestados por garrapatas | 0 | 1 (1,8%) | 0 |

Tabla 2. Resultados serológicos, moleculares y citológicos solo de los perros que dieron positivo para *Leishmania infantum* en IFAT, PCR de la piel o la médula ósea (MO) o citología de la MO en algún momento durante el estudio.

| Grupo | Centro y código | Día 120 (septiembre de 2013) | | Día 210 (diciembre de 2013) | | | Día 360 (abril-mayo de 2014) | | | | | |
|-----------|-----------------|---------------------------------|----------|--------------------------------|----------|--------|---------------------------------|----------|--------|--------------|-----------------|----|
| | | IFAT | PCR piel | IFAT | PCR piel | PCR MO | IFAT | PCR piel | PCR MO | Citología MO | Signos clínicos | |
| G1 | S1021 | 1:80 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | |
| | S1028 | - | - | 1:80 | - | - | 1:80 | - | - | - | gl | |
| | S2020 | - | - | 1:80 | - | - | 1:80 | + | - | - | - | |
| | S2025 | - | + | - | - | - | - | + | - | - | - | |
| G2 | S1044 | - | - | - | - | - | 1:80 | + | - | - | - | |
| | S1052 | - | - | - | - | - | 1:1280 | - | + | - | gl, de | |
| | S1059 | - | - | - | - | - | 1:80 | - | - | - | - | |
| | S1063 | - | - | - | - | - | - | - | + | - | - | |
| | S2051 | - | + | - | - | - | - | + | - | - | - | |
| | S2067 | - | + | - | + | - | 1:80 | - | - | - | gl | |
| | S3047 | - | - | - | - | - | 1:80 | - | - | - | - | |
| | S3065 | - | - | - | - | - | - | + | - | - | - | |
| | S3067 | - | + | - | - | - | 1:80 | - | + | - | - | |
| | S4042 | - | - | - | - | - | 1:80 | - | - | - | - | |
| | S4043 | - | - | - | - | - | 1:80 | - | - | - | - | |
| | S4044 | 1:80 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | |
| | S4046 | - | - | 1:80 | - | - | 1:160 | - | - | + | - | |
| | S4048 | - | - | - | + | - | - | - | - | - | - | |
| | G3 | S1002 | - | - | - | - | - | 1:80 | + | - | - | gl |
| | | S1003 | - | - | 1:80 | - | - | 1:80 | - | - | - | gl |
| S1005 | | - | + | 1:80 | - | + | 1:80 | - | - | - | gl | |
| S1006 | | - | - | - | - | - | 1:1280 | - | + | - | - | |
| S1008 | | - | + | - | - | - | - | - | - | - | - | |
| S1013 | | - | + | - | - | - | - | - | + | - | - | |
| S2007 | | 1:80 | - | - | + | - | 1:80 | - | - | - | - | |
| S2010 | | - | - | - | + | - | - | + | - | - | - | |
| S2011 | | 1:80 | - | 1:160 | - | - | 1:1280 | + | + | - | - | |
| S2014 | | - | + | - | - | - | 1:80 | - | - | - | - | |
| S2015 | | 1:80 | - | 1:160 | - | - | 1:160 | - | - | - | - | |
| S2016 | | - | + | - | + | - | 1:1280 | - | - | - | - | |
| S2017 | | 1:80 | - | 1:160 | + | + | 1:2560 | + | + | + | gl | |
| S2018 | | - | - | - | - | - | 1:80 | + | - | - | - | |
| S3003 | | - | - | - | - | - | 1:80 | - | - | - | gl, pp | |
| S3004 | | - | + | 1:80 | - | - | 1:80 | - | - | + | - | |
| S3005 | | - | - | - | - | - | 1:80 | - | - | - | gl, de | |
| S3006 | | - | - | 1:80 | - | + | 1:320 | - | + | + | gl | |
| S3007 | - | - | - | - | - | 1:80 | - | - | - | - | | |
| S3008 | - | - | - | - | - | 1:80 | - | - | - | - | | |
| S3010 | - | - | - | - | - | 1:80 | - | - | - | gl | | |
| S3011 | - | - | - | - | - | 1:80 | - | - | - | - | | |
| S3012 | - | - | 1:80 | - | - | 1:80 | - | - | - | gl | | |

| Grupo | Centro y código | Día 120 (septiembre de 2013) | | Día 210 (diciembre de 2013) | | | Día 360 (abril-mayo de 2014) | | | | | |
|-----------|-----------------|---------------------------------|----------|--------------------------------|----------|--------|---------------------------------|----------|--------|--------------|-----------------|----|
| | | IFAT | PCR piel | IFAT | PCR piel | PCR MO | IFAT | PCR piel | PCR MO | Citología MO | Signos clínicos | |
| | S3013 | - | - | 1:80 | - | - | 1:80 | - | - | - | - | gl |
| | S3014 | - | + | - | - | - | 1:80 | - | - | - | - | |
| | S4001 | - | - | - | + | - | - | + | - | - | - | |
| | S4002 | - | - | - | - | - | 1:80 | + | - | - | - | gl |
| | S4004 | - | + | - | + | - | 1:80 | - | + | - | - | gl |
| | S4005 | - | + | - | - | - | 1:80 | + | - | - | - | gl |
| | S4006 | - | - | - | + | - | 1:80 | - | - | - | - | |
| | S4007 | - | - | - | - | - | 1:80 | + | - | - | - | |
| | S4009 | - | - | - | - | - | 1:80 | - | - | - | - | |
| | S4010 | - | - | - | - | - | 1:80 | - | - | - | - | |
| | S4013 | - | - | - | + | - | - | - | - | - | - | |
| | S4049 | - | - | - | - | - | 1:80 | - | - | - | + | |
| G4 | S1030 | - | + | - | - | - | - | - | - | - | - | gl |
| | S1032 | - | + | - | - | - | 1:80 | + | - | - | - | gl |
| | S1033 | - | + | - | - | - | - | + | - | - | - | |
| | S1034 | - | - | - | - | - | 1:1280 | - | + | - | - | |
| | S1035 | - | + | 1:80 | - | - | 1:80 | + | - | - | + | gl |
| | S1036 | - | + | 1:80 | - | - | - | + | - | - | - | |
| | S1037 | - | + | 1:80 | - | + | 1:80 | + | - | - | - | |
| | S1039 | - | + | 1:80 | + | - | 1:80 | + | - | - | - | gl |
| | S1041 | - | - | 1:80 | - | - | 1:320 | - | + | - | - | |
| | S1043 | - | - | 1:80 | - | - | - | - | - | - | + | |
| | S2056 | - | + | 1:80 | - | - | 1:80 | - | - | - | + | |
| | S2058 | - | - | 1:80 | + | - | 1:80 | - | - | - | - | |
| | S2059 | - | - | - | - | - | 1:1280 | - | - | - | - | |
| | S3035 | - | + | - | - | - | - | - | - | - | - | |
| | S3036 | - | - | - | - | - | 1:80 | - | - | - | - | |
| | S3052 | - | - | 1:80 | - | - | - | - | - | - | - | |
| | S3053 | - | - | 1:80 | - | - | 1:80 | - | - | - | - | |
| | S3054 | - | + | - | - | + | - | - | - | - | - | gl |
| | S3055 | - | - | 1:80 | - | - | 1:80 | - | - | - | - | |
| | S3057 | - | - | 1:80 | + | + | 1:640 | - | - | - | - | |
| | S3060 | - | + | - | - | - | - | - | - | - | - | |
| | S3062 | - | - | 1:80 | - | - | 1:640 | - | - | - | - | |
| | S3063 | - | + | - | - | - | - | - | - | - | - | |
| | S4050 | - | - | 1:80 | + | - | 1:160 | - | - | - | - | |
| | S4055 | - | - | 1:80 | - | - | 1:160 | + | - | - | - | gl |
| | S4056 | - | - | - | - | - | 1:80 | + | - | - | - | |

Leyenda: de = dermatitis exfoliativa seca; gl = agrandamiento de ganglios linfáticos; pp = pérdida de peso.

La TBIA calculada sobre la cantidad total de perros que permanecieron en el estudio hasta la última visita fue del 5,5 % (3/55), 20 % (12/60) y 38 % (19/50) en los grupos Seresto, Scalibor y de control, respectivamente, con una diferencia estadística significativa en las comparaciones Seresto vs. control ($p < 0,001$) y Scalibor vs. control ($p < 0,05$). En consecuencia, la TDI media osciló entre el 7,8 % (Seresto) y el 66,9 % (control) (tabla 3), lo que apunta a una eficacia global de los dos collares para prevenir las infecciones por *L. infantum* del 88,3 % en el grupo Seresto y del 61,8 % en el grupo Scalibor ($p < 0,01$).

Tres perros del grupo CaniLeish (5,7 %) y otros tres del grupo de control (5,9 %) dieron positivo en la PCR de médula ósea el día 210, mientras que no se detectó una diferencia estadística ($p = 0,417$) en los animales que dieron positivo en la PCR y/o citología de médula ósea el día 360 entre el grupo CaniLeish (15,4 %; 8/52) y el grupo de control (10 %; 5/50). La mayoría de estos animales también dio positivo en la IFAT, con títulos entre 1:180 y 1:2560 en el grupo CaniLeish, y entre 1:80 y 1:1280 en el grupo de control (tabla 2). Se diagnosticaron infecciones sintomáticas activas, caracterizadas por unos títulos altos en la IFAT (concretamente, 1:320 y 1:2560) y unos resultados positivos en la PCR y citología asociados a un agrandamiento de los ganglios linfáticos, en dos perros del grupo CaniLeish (tabla 2), pero no se observaron diferencias en la frecuencia de dichos eventos entre el grupo vacunado con CaniLeish y el grupo de control ($p = 0,495$).

Se atraparon flebotomos ($n = 2008$) de seis especies desde finales de mayo (R1) hasta octubre (en todos los centros). El mayor número de flebotomos se capturó en el R3 ($n = 910$), seguido del R1 ($n = 733$), R4 ($n = 256$) y R2 ($n = 109$). La mayor variabilidad de especie ($n = 6$) se encontró en el R1, donde las especies prevalentes eran *P. perniciosus* ($n = 521$) y *P. perfliewi* ($n = 124$). *Sergentomyia minuta* y *P. perniciosus* fueron las especies más comunes en todos los centros, con una frecuencia entre el 11,3 % (R1) y el 95,1 % (R3) y entre el 4,9 % (R3) y el 71 % (R1), respectivamente. *Phlebotomus perniciosus* se capturó sistemáticamente en todas las sesiones, excepto a finales de julio en el R2. *Phlebotomus sergenti* (un macho y una hembra) y *P. papatasi* (un macho) se capturaron en el centro R1 solo en junio-julio y julio, respectivamente, mientras que *P. neglectus* solo se capturó en el R4 en junio.

Tabla 3. Tasa de densidad de incidencia (TI) en la población del estudio.

| Grupo/fase | Perros de la cohorte (negativos en tomas de muestras anteriores) | Casos nuevos | Meses por perro | TDI/mes | Casos nuevos | Años por perro | TDI/año |
|----------------------|--|--------------|-----------------|---------|--------------|----------------|---------|
| G1 (Seresto) | | | | | | | |
| Basal | 55 | | | | | | |
| Seguimiento 1 | 55 | 2 | 224,95 | 0,89 | 2 | 18,75 | 10,67 |
| Seguimiento 2 | 53 | 2 | 156,35 | 1,28 | 2 | 13,03 | 15,35 |
| Seguimiento 3 | 51 | 0 | 231,54 | 0,00 | 0 | 19,30 | 0,00 |
| Total | | 4 | 612,84 | 0,65 | 4 | 51,07 | 7,83 |
| G2 (Scalibor) | | | | | | | |
| Basal | 60 | | | | | | |
| Seguimiento 1 | 60 | 4 | 245,4 | 1,63 | 4 | 20,45 | 19,56 |
| Seguimiento 2 | 56 | 2 | 165,76 | 1,21 | 2 | 13,81 | 14,48 |
| Seguimiento 3 | 54 | 8 | 245,16 | 3,26 | 8 | 20,43 | 39,16 |
| Total | | 14 | 656,32 | 2,13 | 14 | 54,69 | 25,60 |
| G4 (Control) | | | | | | | |
| Basal | 55 | | | | | | |
| Seguimiento 1 | 55 | 12 | 224,95 | 5,33 | 12 | 18,75 | 64,01 |
| Seguimiento 2 | 39 | 10 | 115,05 | 8,69 | 10 | 9,59 | 104,30 |
| Seguimiento 3 | 28 | 4 | 126,00 | 3,17 | 4 | 10,50 | 38,10 |
| Total | | 26 | 466,00 | 5,58 | 26 | 38,83 | 66,95 |

doi:10.1371/journal.pntd.0004987.t003

No se observaron anomalías en perros con collar en los siete meses de aplicación ni como consecuencia de la vacuna, excepto en el caso de tres perros del grupo tratado con Scalibor, que mostraron lesiones cutáneas en el cuello que aparecieron entre dos y cinco meses después de ponerles el collar, probablemente debido al roce mecánico de la zona con el collar. Todas las lesiones se curaron entre 3 y 25 días después de aflojar el collar Scalibor sin ningún tratamiento (1) o después de un tratamiento tópico con pomada antibiótica o espuma antibacteriana (2). Cinco perros (uno del grupo Seresto y cuatro del grupo de control) sufrieron demodicosis, y un perro del grupo de control sufrió sarna sarcóptica. Recibieron tratamiento tópico con 25 ml/5l de amitraz una vez cada 4 días durante 20 días.

Discusión

Las pulgas fueron el ectoparásito más prevalente encontrado en este ensayo, mientras que las garrapatas solo se observaron de forma esporádica, probablemente a causa de las medidas profilácticas (p. ej., aislamiento y tratamiento preventivo de los perros al ingresar en los refugios) establecidas en todos los centros del estudio, que han llevado a un control satisfactorio de las garrapatas.

Se observó una diferencia significativa de la eficacia contra las pulgas entre los dos collares en estudio. Mientras que en los animales tratados con Seresto no se encontraron pulgas en ninguna de las visitas de seguimiento posteriores al tratamiento, en el caso de los animales tratados con Scalibor se observó un porcentaje cada vez mayor de animales tratados que se infestaron por pulgas en los días 120 (23,3 %) y 210 (33,3 %), que de hecho fue similar al del grupo de control.

La alta eficacia de Seresto para proteger a los perros de las pulgas ya se había documentado en otros ensayos de campo llevados a cabo con un número mayor de perros y expuestos a altas cargas de ectoparásitos [4 28], mientras que en el caso de Scalibor, los estudios llevados a cabo respecto a pulgas y garrapatas eran solo estudios de laboratorio [29–32].

A pesar de las diferentes naturalezas y objetivos de los enfoques de intervención contra *L. infantum* que se han utilizado en este estudio (es decir, prevenir la infección o el desarrollo de enfermedad), su efectividad fue evaluada al mismo tiempo utilizando los mismos procedimientos de diagnóstico en animales que viven en estrecho contacto. El estudio se realizó en una zona donde la CanL es hiperendémica, como demuestra la alta tasa de exposición (TBIA = 38 %; TDI = 66,95 %) en los perros del grupo de control. Como ya se esperaba, los dos enfoques (collares y vacuna) mostraron resultados distintos a la hora de prevenir la infección por *L. infantum*, que están íntimamente relacionados con sus distintos mecanismos de acción: reducir el riesgo de infección frente a reducir el riesgo de progresión de la enfermedad. En efecto, ambos collares demostraron ser eficaces ($p < 0,01$) para prevenir infecciones por *L. infantum* con una eficacia global del 88,3 % en el grupo Seresto y del 61,8 % en el grupo Scalibor. Todos los animales positivos del grupo Seresto y la mayoría del grupo Scalibor (77,8 %) presentaron títulos bajos en la IFAT (1:80), y solo unos pocos del grupo Scalibor dieron positivo también en la citología o en la PCR de la médula ósea, pero sin pruebas de enfermedad activa.

En el grupo CaniLeish, que no recibió protección contra flebótomos, el número de perros que dio positivo para *L. infantum* en la PCR o citología fue considerablemente mayor que en los grupos Seresto y Scalibor. La detección de *L. infantum* en tejidos como la médula ósea, ya sea por PCR o citología (tabla 2), apunta a que el parásito se ha diseminado desde el punto de entrada (es decir, la piel). Este hallazgo diagnóstico también sugiere que la respuesta inmunitaria contra la infección no es eficaz [19, 33], como demuestra el hallazgo de dos perros enfermos en el grupo CaniLeish el día 360. Además, el hallazgo de cinco perros del grupo vacunado que dieron positivo en la IFAT con títulos altos (1:320-1:2560) indicaba infección activa. De hecho, la IFAT puede tornarse positiva en los animales del grupo CaniLeish [17], pero la seroconversión inducida por la vacuna suele ocurrir en un plazo de 8-12 semanas después de la vacuna [18]. Por el contrario, la mayoría de perros del grupo 3 que dieron positivo en la IFAT seroconvirtieron varios meses después de la vacuna, lo que apunta a una respuesta natural contra la infección por *L. infantum* en lugar de a una seroconversión inducida por la vacuna. Curiosamente, en un ensayo anterior de campo realizado con perros no sometidos a tratamiento previamente en un área donde la CanL es endémica, se observaron en total una y cinco infecciones activas en un grupo de 41 perros vacunados después del primer y segundo año, respectivamente [19]. El número de infecciones activas observado aquí en el grupo CaniLeish (2/52; 3,8 %) no es significativamente distinta del observado en [19] ni del observado en el grupo de control de este estudio. Esta similitud entre los grupos CaniLeish y de control podría deberse a que el número de animales no es lo suficientemente grande para discernir esta cuestión específica, así como al corto período de observación (solo un año). De hecho, en un estudio de campo anterior no se observaron diferencias significativas en las infecciones por *L. infantum* entre el grupo vacunado (41 perros) y el grupo de control (39 perros) en la visita de seguimiento que se hizo transcurrido un año [19]. Por último, la presencia de anticuerpos detectables por IFAT durante largos períodos en perros vacunados plantea problemas prácticos en cuanto al uso de las pruebas serológicas para cribar animales en áreas donde la CanL es endémica.

El estudio entomológico confirmó la presencia de flebótomos vectores en todos los centros del estudio, siendo su período de actividad desde finales de mayo hasta octubre, lo cual concuerda con otros estudios anteriores llevados a cabo en el sur de Italia [16, 23, 25] e indica que la temporada de transmisión de *L. infantum* dura unos 6 meses en la zona de estudio. Aunque las especies más frecuentes en todos los centros del estudio fueron *P. perniciosus* y *S. minuta*, la composición de las especies y las frecuencias relativas difirieron entre los refugios. Sin embargo, es importante recalcar que el estudio entomológico realizado en este caso tenía como objetivo evaluar la fauna de flebótomos en los cuatro centros del estudio, no hacer una estimación de su abundancia. La captura de *P. sergenti* confirma lo observado en estudios anteriores en el Este de Italia [23, 34]. Esta especie de flebótomos está implicada en la transmisión de *Leishmania tropica*, el parásito responsable de la leishmaniosis cutánea antroponótica en Oriente Medio y África, que, sin embargo, tiene el damán roquero (*Procapra capensis*) como hospedador reservorio en Israel, Jordania y la Autoridad Palestina [35, 36].

Conclusiones

El collar Seresto demostró ser eficaz para proteger a los perros contra infestaciones por pulgas, mientras que no se observaron diferencias en la tasa de infestaciones entre los animales tratados con Scalibor y los perros no tratados. Ambos collares fueron eficaces para prevenir la infección por *L. infantum*, con una eficacia del 61,8 % en el caso de Scalibor y del 88,3 % en el caso de Seresto después de una temporada de transmisión. La frecuencia de infecciones activas en perros vacunados con CaniLeish fue similar a la de un ensayo sobre el terreno llevado a cabo anteriormente [19], y no se observaron diferencias significativas en las tasas de infección por *L. infantum* entre los animales vacunados y los del grupo de control después de un año. Todos los productos demostraron ser seguros, y debe considerarse su uso al planificar estrategias de control de la CanL. Sin embargo, por su ineficacia para prevenir la infección por *L. infantum* y según las instrucciones del fabricante, se recomienda que la vacuna se combine siempre con repelentes/insecticidas, puesto que no es sustitutiva de estos en áreas donde la CanL es endémica.

Contribuciones de los autores

Concepción y diseño de los experimentos: EB DO FSB DS.

Ejecución de los experimentos: EB EN LF GG MSL GA VDT.

Análisis de datos: FSB EB DO FDT DS.

Aportación de reactivos/materiales/herramientas de análisis: EB SG DO FSB RN DS.

Redacción del artículo: EB DO FSB DS FDT.

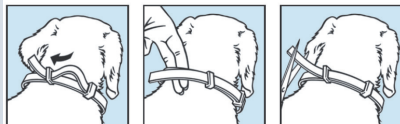
Bibliografía

1. Menke N. Future challenges for parasitology: Vector control and 'one health' in Europe: the veterinary medicinal view on cvbds such as tick borreliosis, rickettsiosis and canine leishmaniosis. *Vet Par.* 2013; 195: 256–271.
2. Otranto D, Dantas-Torres F, Breitschwerdt EB. Managing canine vector-borne diseases of zoonotic concern: part one. *Trends Parasitol.* 2009; 25(4): 157–163. doi: [10.1016/j.pt.2009.01.003](https://doi.org/10.1016/j.pt.2009.01.003) PMID: [19269898](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19269898/)
3. Brianti E, Pennisi MG, Brucato G, Risitano AL, Gaglio G, Lombardo G, et al. Efficacy of the fipronil 10%+(S)-methoprene 9% combination against *Rhipicephalus sanguineus* in naturally infested dogs: speed of kill, persistent efficacy on immature and adult stages and effect of water. *Vet Parasitol.* 2010; 170: 96–103. doi: [10.1016/j.vetpar.2010.01.033](https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2010.01.033) PMID: [20185241](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20185241/)
4. Brianti E, Falsone L, Napoli E, Prudente C, Gaglio G, Giannetto S. Efficacy of a combination of 10% imidacloprid and 4.5% flumethrin (Seresto) in slow release collars to control ticks and fleas in highly infested dog communities. *Parasit Vectors.* 2013; 6: 210. doi: [10.1186/1756-3305-6-210](https://doi.org/10.1186/1756-3305-6-210) PMID: [23866926](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23866926/)
5. Beugnet F, Franc M. Insecticide and acaricide molecules and/or combinations to prevent pet infestation by ectoparasites. *Trends Parasitol.* 2012; 28(7): 267–279. doi: [10.1016/j.pt.2012.04.004](https://doi.org/10.1016/j.pt.2012.04.004) PMID: [22627116](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22627116/)
6. Otranto D, Dantas-Torres F, Breitschwerdt EB. Managing canine vector-borne diseases of zoonotic concern: part two. *Trends Parasitol.* 2009; 25(5): 228–235. doi: [10.1016/j.pt.2009.02.005](https://doi.org/10.1016/j.pt.2009.02.005) PMID: [19346164](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19346164/)
7. Dantas-Torres F, Solano-Gallego L, Baneth G, Ribeiro VM, de Paiva-Cavalcanti M, Otranto D. Canine leishmaniosis in the Old and New Worlds: unveiled similarities and differences. *Trends Parasitol.* 2012; 28: 531–538. doi: [10.1016/j.pt.2012.08.007](https://doi.org/10.1016/j.pt.2012.08.007) PMID: [22995719](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22995719/)
8. Alvar J, Vélez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, Cano J, et al. WHO Leishmaniasis Control Team. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *PLoS One.* 2012; 7(5): e35671. doi: [10.1371/journal.pone.0035671](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035671) PMID: [22693548](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22693548/)
9. Solano-Gallego L, Miró G, Koutinas A, Cardoso L, Pennisi MG, Ferrer L, et al. LeishVet guidelines for the practical management of canine leishmaniosis. *Parasit Vectors.* 2011; 4: 86. doi: [10.1186/1756-3305-4-86](https://doi.org/10.1186/1756-3305-4-86) PMID: [21599936](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21599936/)
10. Maroli M, Feliciangeli MD, Bichaud L, Charrel RN, Gradoni L. Phlebotomine sandflies and the spreading of leishmaniasis and other diseases of public health concern. *Med Vet Entomol.* 2013; 7(2): 123–147.
11. Otranto D, Dantas-Torres F. The prevention of canine leishmaniasis and its impact on public health. *Trends Parasitol.* 2013; 29: 339–345. doi: [10.1016/j.pt.2013.05.003](https://doi.org/10.1016/j.pt.2013.05.003) PMID: [23746747](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23746747/)
12. Foglia Manzillo V, Oliva G, Pagano A, Manna L, Maroli M, Gradoni L. Deltamethrin-impregnated collars for the control of canine leishmaniasis: evaluation of the protective effect and influence on the clinical outcome of *Leishmania* infection in kennelled stray dogs. *Vet Parasitol.* 2006; 42: 142–145.
13. Ferroglio E, Poggi M, Triscioglio A. Evaluation of 65% permethrin spot-on and deltamethrin-impregnated collars for canine *Leishmania infantum* infection prevention. *Zoonoses Public Health.* 2008; 55: 145–148. doi: [10.1111/j.1863-2378.2007.01092.x](https://doi.org/10.1111/j.1863-2378.2007.01092.x) PMID: [18331517](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18331517/)
14. Stanneck D, Rass J, Radeloff I, Kruehdewagen E, Le Sueur C, Hellmann K, et al. Evaluation of the longterm efficacy and safety of an imidacloprid 10%/flumethrin 4.5% polymer matrix collar (Seresto) in dogs and cats naturally infested with fleas and/or ticks in multicentre clinical field studies in Europe. *Parasit Vectors.* 2012; 5: 66. doi: [10.1186/1756-3305-5-66](https://doi.org/10.1186/1756-3305-5-66) PMID: [22463745](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22463745/)
15. Otranto D, Dantas-Torres F, De Caprariis D, Di Paola G, Tarallo VD, Latrofa MS, et al. Prevention of canine leishmaniosis in a hyper-endemic area using a combination of 10% imidacloprid/4.5% flumethrin. *PLoS One.* 2013; 8: e56374. doi: [10.1371/journal.pone.0056374](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056374) PMID: [23451043](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23451043/)
16. Brianti E, Gaglio G, Napoli E, Falsone L, Prudente C, Solari-Basano F, et al. Efficacy of a slow-release imidacloprid (10%)/flumethrin (4.5%) collar for the prevention of canine leishmaniosis. *Parasit Vectors.* 2014; 7: 327. doi: [10.1186/1756-3305-7-327](https://doi.org/10.1186/1756-3305-7-327) PMID: [25023573](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25023573/)
17. Martin V, Vouldoukis I, Moreno J, McGahie D, Gueguen S, Cuisinier AM. The protective immune response produced in dogs after primary vaccination with the LiESP/QA-21 vaccine (CaniLeish (R)) remains effective against an experimental challenge one year later. *Vet Res.* 2014; 45: 69. doi: [10.1186/1297-9716-45-69](https://doi.org/10.1186/1297-9716-45-69) PMID: [24964736](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24964736/)
18. Moreno J, Vouldoukis I, Schreiber P, Martin V, McGahie D, Gueguen S, et al. Primary vaccination with the LiESP/QA-21 vaccine (CaniLeishH) produces a cell-mediated immune response which is still present 1 year later. *Vet Immunol Immunopathol.* 2014; 158: 199–207. doi: [10.1016/j.vetimm.2014.01.011](https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2014.01.011) PMID: [24560650](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24560650/)
19. Oliva G, Nieto J, Foglia Manzillo V, Cappiello S, Fiorentino E, Di Muccio T, et al. A randomised, doubleblind, controlled efficacy trial of the LiESP/QA-21 vaccine in naïve dogs exposed to two *Leishmania infantum* transmission seasons. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014; 8: e3213. doi: [10.1371/journal.pntd.0003213](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003213) PMID: [25299614](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25299614/)

20. Gradoni L. Canine *Leishmania* vaccines: still a long way to go. *Vet Parasitol.* 2015; 208: 94–100. doi: [10.1016/j.vetpar.2015.01.003](https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2015.01.003) PMID: 25620293
21. VICH GL9 GCP, 2000 Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004343.pdf [Accessed 5 May 2013].
22. VICH CVMP/816/00, 2000 Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/01/WC500120834.pdf [Accessed 5 May 2013].
23. Gaglio G, Brianti E, Napoli E, Falsone L, Dantas-Torres F, Tarallo VD, et al. Effect of night time-intervals, height of traps and lunar phases on sand fly collection in a highly endemic area for canine leishmaniasis. *Acta Trop.* 2014; 133: 73–77. doi: [10.1016/j.actatropica.2014.02.008](https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2014.02.008) PMID: 24561074
24. Otranto D, Testini G, Dantas-Torres F, Latrofa MS, Diniz PP, de Caprariis D, et al. Diagnosis of canine vector-borne diseases in young dogs: a longitudinal study. *J Clin Microbiol.* 2010; 48(9): 316–324.
25. Dantas-Torres F, Tarallo VD, Otranto D. Morphological keys for the identification of Italian phlebotomine sand flies (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae). *Parasit Vectors.* 2014; 7: 479. doi: [10.1186/s13071-014-0479-5](https://doi.org/10.1186/s13071-014-0479-5) PMID: 25323537
26. Thrusfield M, Ortega C, de Blas I, Noordhuizen JP, Frankena K. WIN EPISCOPE 2.0: improved epidemiological software for veterinary medicine. *Vet Rec.* 2001; 148: 567–572. PMID: 11370882
27. Moreira ED Jr, Mendes de Souza VM, Sreenivasan M, Nascimento EG, Pontes de Carvalho L. Assessment of an optimized dog-culling program in the dynamics of canine *Leishmania* transmission. *Vet Parasitol.* 2004; 122(4): 245–252. PMID: 15262002
28. Dantas-Torres F, Capelli G, Giannelli A, Ramos RA, Lia RP, Cantacessi C, et al. Efficacy of an imidacloprid/flumethrin collar against fleas, ticks and tick-borne pathogens in dogs. *Parasit Vectors.* 2013; 6: 245. doi: [10.1186/1756-3305-6-245](https://doi.org/10.1186/1756-3305-6-245) PMID: 23972013
29. Franc M, Cadiergues MC. Comparative activity in dogs of deltamethrin and diazinon-impregnated collars against *Ctenocephalides felis*. *Am J Vet Res.* 1998; 59: 59–60. PMID: 9442245
30. van den Bos RH, Curtis RJ. The use of a 4% (w/w) deltamethrin collar (Scalibor ProtectorBand) in the extended control of ticks on dogs. *Exp Appl Acarol.* 2002; 28: 297–303. PMID: 14570144
31. Franc M, Bouhsira E. Efficacy of a combination of a fipronil-(S)-methoprene spot-on formulation and a deltamethrin-impregnated collar in controlling fleas and sandflies on dogs *Vet Ther.* 2009; 10: 71–77. PMID: 19742450
32. Horak IG, Fourie JJ, Stanneck D. Efficacy of slow-release collar formulations of imidacloprid/flumethrin and deltamethrin and of spot-on formulations of fipronil/(s)-methoprene, dinotefuran/pyriproxyfen/permethrin and (s)-methoprene/amitraz/fipronil against *Rhipicephalus sanguineus* and *Ctenocephalides felis felis* on dogs. *Parasit Vectors.* 2012; 25: 79.
33. Paltrinieri S, Solano-Gallego L, Fondati A, Lubas G, Gradoni L, Castagnaro M, et al. Guidelines for diagnosis and clinical classification of leishmaniasis in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 2009; 236: 1184–1191.
34. Lisi O, D'Urso V, Vaccalluzzo V, Bongiorno G, Khoury C, Severini F, et al. Persistence of phlebotomine *Leishmania* vectors in urban sites of Catania (Sicily, Italy). *Parasit Vectors.* 2014; 7: 560. doi: [10.1186/s13071-014-0560-0](https://doi.org/10.1186/s13071-014-0560-0) PMID: 25487039
35. Jacobson RL, Eisenberger CL, Svobodova M, Baneth G, Sztren J, Carvalho J, et al. Outbreak of cutaneous leishmaniasis in northern Israel. *J Infect Dis.* 2003; 188: 1065–1073. PMID: 14513429
36. Talmi-Frank D, Jaffe CL, Nasereddin A, Warburg A, King R, Svobodova M, et al. *Leishmania tropica* in rock hyraxes (*Procapra capensis*) in a focus of human cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg.* 2010; 82: 814–18. doi: [10.4269/ajtmh.2010.09-0513](https://doi.org/10.4269/ajtmh.2010.09-0513) PMID: 20439960

Seresto® collar 1,25 g + 0,56 g PARA PERROS ≤ 8 kg. 1. Denominación del medicamento veterinario. Seresto® collar 1,25 g + 0,56 g para perros ≤ 8 kg **2. Composición cualitativa y cuantitativa. Sustancias activas:** Un collar de 38 cm (12,5 g) contiene como sustancias activas 1,25 g de imidacloprid y 0,56 g de flumetrina. Para la lista completa de excipientes, véase la sección 6.1. **3. Forma farmacéutica.** Collar. Collar gris, inodoro. **4. Datos clínicos. 4.1 Especies de destino.** Perros (≤ 8 kg). **4.2 Indicaciones de uso.** Para la prevención (*Ctenocephalides felis*, *C. canis*) y tratamiento de la infestación por pulgas (*Ctenocephalides felis*) durante 7-8 meses. Protege el entorno inmediato del animal al inhibir el desarrollo de larvas de pulga durante 8 meses. Seresto® puede utilizarse como parte de una estrategia de tratamiento de la dermatitis alérgica por picadura de pulgas (DAPP). El medicamento es eficaz contra las infestaciones por garrapatas por garrapatas durante 8 meses por su efecto repelente (antialimentación) (*Ixodes ricinus*, *Rhipicephalus sanguineus*) y su efecto acaricida (muerte del parásito) (*Ixodes ricinus*, *Rhipicephalus sanguineus*, *Dermacentor reticulatus*). Es eficaz contra larvas, ninfas y garrapatas adultas. Las garrapatas presentes en el perro antes del tratamiento pueden no morir en las primeras 48 horas después de la aplicación del collar, por lo que podrían permanecer adheridas y visibles. Por tanto, se recomienda retirar las garrapatas existentes en el perro previo a la aplicación del collar. La prevención de nuevas infestaciones por garrapatas se inicia durante los dos primeros días después de la aplicación del collar. El collar protege de modo indirecto frente a la transmisión de los patógenos *Babesia canis vogeli* y *Ehrlichia canis* por la garrapata *Rhipicephalus sanguineus* y en consecuencia, se disminuye el riesgo de babesiosis canina y ehrlichiosis canina durante 7 meses. Para el tratamiento de la infestación por piojos picadores/masticadores (*Trichodectes canis*). **4.3 Contraindicaciones.** No tratar a cachorros de menos de 7 semanas. No usar en caso de hipersensibilidad a las sustancias activas o a algún excipiente. **4.4 Advertencias especiales para cada especie de destino.** Generalmente después del tratamiento, las garrapatas mueren y se desprenden del animal 24 – 48 horas después de la infestación sin haber ingerido sangre del hospedador. No obstante, no se puede descartar la adhesión aislada de garrapatas después del tratamiento. Por esta razón, no se puede excluir completamente la transmisión de enfermedades infecciosas a través de garrapatas, si las condiciones del entorno son desfavorables. Preferentemente, el collar debe aplicarse antes del inicio de la temporada de pulgas o garrapatas. Al igual que con el resto de medicamentos tópicos de uso prolongado, una caída estacional de pelo en exceso puede producir una disminución leve y pasajera de la eficacia del collar, por pérdida de parte de las sustancias activas presentes en el pelo. La liberación de las sustancias activas del collar se iniciará inmediatamente, de modo que la eficacia completa será reestablecida sin necesidad de un tratamiento adicional o de un cambio de collar. En caso de tener una infestación de pulgas instaurada en el hogar, puede ser necesario además un tratamiento del entorno con un insecticida apropiado. El medicamento es resistente al agua y continúa siendo eficaz aunque el animal se moje. Sin embargo, debe evitarse una exposición intensa y prolongada al agua o el uso frecuente de champú dado que la duración de la actividad puede verse disminuida. Los estudios muestran que el uso de champú o la inmersión en agua una vez al mes no disminuye la duración de la eficacia de 8 meses frente a garrapatas, después de la redistribución de las sustancias activas por el pelaje, aunque sí la reduce gradualmente frente a pulgas a partir del 5º mes. **4.5 Precauciones especiales de uso. Precauciones especiales para su uso en animales.** El medicamento es resistente al agua y continúa siendo eficaz aunque el animal se moje. Sin embargo, debe evitarse una exposición intensa y prolongada al agua o el uso frecuente de champú dado que la duración de la actividad puede verse disminuida. Los estudios muestran que el uso de champú o la inmersión en agua una vez al mes no disminuye la duración de la eficacia de 8 meses frente a garrapatas, después de la redistribución de las sustancias activas por el pelaje, aunque sí la reduce gradualmente frente a pulgas a partir del 5º mes. **Precauciones específicas que debe tomar la persona que administre el medicamento a los animales.** Mantenga la bolsa que contiene el collar en la caja hasta el momento de su uso. Al igual que con otros medicamentos veterinarios, no permita que los niños jueguen con el collar ni que se lo introduzcan en la boca. Los perros que lleven collar no deberían dormir en la cama con sus propietarios, especialmente los niños. Las personas con hipersensibilidad conocida a los componentes del collar deben evitar el contacto con el collar. Elimine inmediatamente la parte sobrante del collar (véase la sección 4.9). Lávese las manos con agua fría después de colocar el collar. **4.6 Reacciones adversas (frecuencia y gravedad).** En raras ocasiones, en los primeros días tras la colocación del collar en animales que no están acostumbrados a llevar collar, pueden observarse cambios leves en el comportamiento incluyendo rascado en la zona de aplicación. Asegúrese de que el collar no esté demasiado apretado. En raras ocasiones, pueden producirse reacciones leves en la zona de aplicación tales como prurito, eritema y pérdida de pelo, que generalmente desaparecen en 1 o 2 semanas sin necesidad de retirar el collar. En casos aislados, puede ser recomendable la retirada temporal del collar hasta que los síntomas hayan desaparecido. En muy raras ocasiones, pueden producirse reacciones en la zona de aplicación tales como dermatitis, inflamación, eczema o lesiones. En estos casos se recomienda retirar el collar. En raras ocasiones, pueden aparecer signos neurológicos tales como ataxia, tremor y convulsiones. En estos casos se recomienda retirar el collar. Además, en raras ocasiones, pueden aparecer al principio reacciones leves y pasajeras tales como depresión, cambios en la ingesta, salivación, vómitos y diarrea. La frecuencia de las reacciones adversas se debe clasificar conforme a los siguientes grupos: – Muy frecuentemente (más de 1 animal por cada 10) – Frecuentemente (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 100) – Infrecuentemente (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 1.000) – En raras ocasiones (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 10.000) – En muy raras ocasiones (menos de 1 animal por cada 10.000).

4.7 Uso durante la gestación, la lactancia o la puesta. Los estudios de laboratorio efectuados con flumetrina y con imidacloprid en ratas y conejos no han producido efectos sobre la fertilidad ni la reproducción, ni han demostrado efectos teratogénicos o tóxicos para el feto. Sin embargo, no ha quedado demostrada la seguridad del medicamento veterinario durante la gestación y la lactancia en las especies de destino. En ausencia de datos disponibles, el medicamento no se recomienda en perras en gestación o lactación. **4.8 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Ninguna conocida. **4.9 Posología y vía de administración.** Uso cutáneo. Un collar por animal para aplicar alrededor del cuello. Los perros pequeños de hasta 8 kg deben usar un collar Seresto® de 38 cm de longitud. Los perros que pesen más de 8 kg deben usar un collar Seresto® para perros > 8kg de 70 cm de longitud. Sólo para uso externo. Extraiga el collar de la bolsa protectora justo antes de su uso. Desenrolle el collar y asegúrese de que no quedan restos de las tiras de plástico de la parte interna del collar. Ajuste el collar sin apretar alrededor del cuello del animal (se recomienda dejar un espacio de dos dedos entre el collar y el cuello). Pase el extremo del collar a través de las hebillas. Corte el exceso de collar dejando 2 cm tras la hebillas.



El perro debe llevar el collar de forma continua durante los 8 meses de periodo de protección. El collar debe retirarse al finalizar el tratamiento. Compruebe el collar periódicamente y ajústelo si fuera necesario, especialmente en cachorros con crecimiento rápido. **4.10 Sobreposicionamiento (síntomas, medidas de urgencia, antídotos), en caso necesario.** Debido a la naturaleza d el collar, es improbable que ocurra una sobredosis y no se esperan signos de sobredosis. Después de la aplicación de 5 collares en perros adultos durante 8 meses así como en cachorros de 7 semanas de edad durante 6 meses no se han observado efectos adversos excepto una ligera pérdida de pelo y reacciones cutáneas leves. En el caso improbable de que el animal

ingiera un collar, podrían presentarse síntomas gastrointestinales leves (p. ej. heces blandas). **4.11 Tiempo de espera.** No procede. **5. Propiedades farmacológicas.** Grupo farmacoterapéutico: Ectoparasiticidas, insecticidas y repelentes, piperitinas y piretroides, combinaciones de flumetrina. Código ATCvet: QP53AC55. **5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Imidacloprid es un ectoparasiticida perteneciente al grupo de compuestos cloronicotinilos. Químicamente, puede clasificarse como una cloronicotinil nitroguanidina. Imidacloprid es activo contra los estadios larvales de las pulgas, las pulgas adultas y los piojos. La actividad contra la pulga *C. felis* comienza inmediatamente tras la aplicación del collar. La eficacia apropiada contra *C. canis* empieza tras una semana de aplicado el collar. Además de las indicaciones mencionadas en la sección 4.2, se ha demostrado actividad contra las especies de pulgas *Ctenocephalides canis* y *Pulex irritans*. Imidacloprid posee una elevada afinidad por los receptores nicotínicos de la acetilcolina en la región postsináptica del sistema nervioso central (SNC) de las pulgas. La inhibición resultante de la transmisión colinérgica en los insectos les ocasiona parálisis y muerte. En mamíferos, imidacloprid prácticamente no produce efecto sobre el SNC debido

a la naturaleza débil de la interacción con los receptores nicotínicos y a la escasa penetración a través de la barrera hematoencefálica. Imidacloprid presenta una actividad farmacológica mínima en mamíferos. Flumetrina es un ectoparasitida del grupo de los piretroides sintéticos. En base a los conocimientos actuales, los piretroides sintéticos interfieren con los canales del sodio de la membrana celular de las neuronas produciéndose un retraso en la repolarización de la fibra nerviosa y la muerte del parásito. En estudios realizados sobre la relación estructura-actividad de algunos piretroides se observó una interferencia con receptores de una determinada conformación quiral causando, en consecuencia, una acción selectiva sobre los ectoparásitos. No se ha observado actividad anticolinesterasa en estos compuestos. Flumetrina proporciona la actividad acaricida del medicamento, por lo que previene la formación de huevos fértiles por su efecto letal sobre las garrapatas hembras. Por otro lado, en un estudio in vitro con garrapatas *Rhipicephalus sanguineus* expuestas a una dosis subletal de 4 mg de flumetrina/L se observó que entre un 5 y un 10 % de las garrapatas pusieron huevos con el aspecto alterado (arrugados, sin brillo y secos), lo que indica además el efecto esterilizante de flumetrina. Además de las especies de garrapata indicadas en la sección 4.2, se ha demostrado actividad contra *Ixodes hexagonus*, *I. scapularis* y las especies no europeas *Dermacentor variabilis* e *I. holocyclus* (garrapata de origen australiano que provoca parálisis). El medicamento tiene un efecto repelente (antialimentación) contra las garrapatas previniendo que los parásitos repelidos ingieran sangre, por lo que indirectamente ayuda a disminuir el riesgo de contraer enfermedades caninas de transmisión vectorial. Además de los patógenos indicados en la sección 4.2, en un estudio de laboratorio se ha demostrado una protección indirecta frente a la transmisión de *Babesia canis canis* (por la garrapata *Dermacentor reticulatus*), el día 28 de aplicado el tratamiento. Asimismo, en otro estudio de laboratorio se ha demostrado a los 2 meses del tratamiento una protección indirecta frente a la transmisión de *Anaplasma phagocytophilum* (por la garrapata *Ixodes ricinus*). En consecuencia, se disminuye el riesgo de transmisión de enfermedades causadas por estos patógenos en las condiciones de estos estudios. Los resultados de dos estudios clínicos de campo efectuados en zonas endémicas de *Leishmania infantum* muestran una disminución significativa del riesgo de transmisión de *Leishmania* por flebotomos en perros tratados respecto a los no tratados, independientemente de que la eficacia en la prevención de la picadura no haya sido documentada. La influencia del uso del champú o inmersión en agua respecto a la transmisión de la leishmaniosis canina no fue estudiada. Los collares mejoran la infestación por *Sarcoptes scabiei* en perros preinfestados y se logra la curación completa después de 3 meses. **5.2 Datos farmacocinéticos.** Las dos sustancias activas se liberan continua y lentamente a bajas concentraciones, de la matriz polimérica del collar hacia el perro. De este modo, ambas sustancias activas están presentes en el pelaje a concentraciones acaricidas/insecticidas durante el periodo de eficacia completo. Las sustancias activas se distribuyen desde la zona del collar hasta la totalidad de la superficie cutánea. Los estudios de cinética sérica y de sobredosis en la especie de destino mostraron que imidacloprid alcanzaba la circulación sistémica de modo temporal y que flumetrina permanecía prácticamente undetectable. La absorción oral de ambas sustancias activas no es relevante para la eficacia clínica. **5.3 Propiedades medioambientales.** Véase sección 6.6. **6. Datos farmacocinéticos. 6.1 Lista de excipientes.** Dióxido de titanio (E 171). Óxido de hierro negro (E 172). Dibutil adipato. Propilenglicol dicaprilcaprato. Aceite de soja epoxidado. Ácido esteárico. Cloruro de polivinilo. **6.2 Incompatibilidades.** Ninguna conocida. **6.3 Período de validez.** Período de validez del medicamento veterinario acondicionado para su venta: 5 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** Este medicamento veterinario no requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y composición del envase primario.** Caja con una bolsa de PETP/PE que contiene un collar de 38 cm a base de cloruro de polivinilo. **6.6 Precauciones especiales para la eliminación del medicamento veterinario no utilizado o, en su caso, los residuos derivados de su uso.** Todo medicamento veterinario no utilizado o los residuos derivados del mismo deberán eliminarse de conformidad con las normativas locales. Este medicamento no se deberá verter en cursos de agua puesto que podría resultar peligroso para los peces y otros organismos acuáticos. **7. Titular de la autorización de comercialización.** Bayer Hispania, S.L. Av. Baix Llobregat, 3 – 5 08970 – Sant Joan Despí (Barcelona) **8. Número de la autorización de comercialización.** 2349 ESP **9. Fecha de la primera autorización o de la renovación de la autorización.** Fecha de la primera autorización: 16 de septiembre de 2011. Fecha de la renovación de la autorización: 18 de agosto de 2016. **10. Fecha de la revisión del texto.** 2 de diciembre de 2016. **PROHIBICIÓN DE VENTA, DISPENSACIÓN Y/O USO.** No procede.

Seresto collar 4,50 g + 2,03 g para perros > 8 kg. 1. Denominación del medicamento veterinario. Seresto® collar 4,50 g + 2,03 g para perros > 8 kg **2. Composición cualitativa y cuantitativa. Sustancias activas:** Un collar de 70 cm (45 g) contiene como sustancias activas 4,5 g de imidacloprid y 2,03 g de flumetrina. **Excipientes:** Para la lista completa de excipientes, véase la sección 6.1. **3. Forma farmacéutica.** Collar. Collar gris, inodoro. **4. Datos clínicos. 4.1 Especies de destino** Perros (> 8 kg). **4.2 Indicaciones de uso.** Para la prevención (*Ctenocephalides felis*, *C. canis*) y tratamiento de la infestación por pulgas (*Ctenocephalides felis*) durante 7 – 8 meses. Protege el entorno inmediato del animal al inhibir el desarrollo de larvas de pulga durante 8 meses. Seresto® puede utilizarse como parte de una estrategia de tratamiento de la dermatitis alérgica por picadura de pulgas (DAPP). El medicamento es eficaz contra las infestaciones por garrapatas durante 8 meses por su efecto repelente (antialimentación) (*Ixodes ricinus*, *Rhipicephalus sanguineus*) y su efecto acaricida (muerte del parásito) (*Ixodes ricinus*, *Rhipicephalus sanguineus*, *Dermacentor reticulatus*). Es eficaz contra larvas, ninfas y garrapatas adultas. Las garrapatas presentes en el perro antes del tratamiento pueden no morir en las primeras 48 horas después de la aplicación del collar, por lo que podrían permanecer adheridas y visibles. Por tanto, se recomienda retirar las garrapatas existentes en el perro previo a la aplicación del collar. La prevención de nuevas infestaciones por garrapatas se inicia durante los dos primeros días después de la aplicación del collar. El collar protege de modo indirecto frente a la transmisión de los patógenos *Babesia canis vogeli* y *Ehrlichia canis* por la garrapata *Rhipicephalus sanguineus* y en consecuencia, se disminuye el riesgo de babesiosis canina y ehrlichiosis canina durante 7 meses. Para el tratamiento de la infestación por piojos picadores/masticadores (*Trichodectes canis*). **4.3 Contraindicaciones.** No tratar a cachorros de menos de 7 semanas. No usar en caso de hipersensibilidad a las sustancias activas o a algún excipiente. **4.4 Advertencias especiales para cada especie de destino.** Generalmente después del tratamiento, las garrapatas mueren y se desprenden del animal 24 – 48 horas después de la infestación sin haber ingerido sangre del hospedador. No obstante, no se puede descartar la adhesión aislada de garrapatas después del tratamiento. Por esta razón, no se puede excluir completamente la transmisión de enfermedades infecciosas a través de garrapatas, si las condiciones del entorno son desfavorables. Preferentemente, el collar debe aplicarse antes del inicio de la temporada de pulgas o garrapatas. Al igual que con el resto de medicamentos tópicos de uso prolongado, una caída estacional de pelo en exceso puede producir una disminución leve y pasajera de la eficacia del collar, por pérdida de parte de las sustancias activas presentes en el pelo. La liberación de las sustancias activas del collar se iniciará inmediatamente, de modo que la eficacia completa será reestablecida sin necesidad de un tratamiento adicional o de un cambio de collar. En caso de tener una infestación de pulgas instaurada en el hogar, puede ser necesario además un tratamiento del entorno con un insecticida apropiado. El medicamento es resistente al agua y continúa siendo eficaz aunque el animal se moje. Sin embargo, debe evitarse una exposición intensa y prolongada al agua o el uso frecuente de champú dado que la duración de la actividad puede verse disminuida. Los estudios muestran que el uso de champú o la inmersión en agua una vez al mes no disminuye la duración de la eficacia de 8 meses frente a garrapatas, después de la redistribución de las sustancias activas por el pelaje, aunque sí la reduce gradualmente frente a pulgas a partir del 5º mes. **4.5 Precauciones especiales de uso. Precauciones especiales para su uso en animales.** No procede. **Precauciones específicas que debe tomar la persona que administre el medicamento a los animales.** Mantenga la bolsa que contiene el collar en la caja hasta el momento de su uso. Al igual que con otros medicamentos veterinarios, no permita que los niños jueguen con el collar, ni que se lo introduzcan en la boca. Los perros que lleven collar no deberían dormir en la cama con sus propietarios, especialmente los niños. Las personas con hipersensibilidad conocida a los componentes del collar deben evitar el contacto con el medicamento veterinario. Elimine inmediatamente la parte sobrante del collar (véase la sección 4.9). Lávese las manos con agua fría después de colocar el collar. **4.6 Reacciones adversas (frecuencia y gravedad).** En raras ocasiones, en los primeros días tras la colocación del collar en animales que no están acostumbrados a llevar collar, pueden observarse cambios leves en el comportamiento incluyendo rascado en la zona de aplicación. Asegúrese de que el collar no esté demasiado apretado. En raras ocasiones, pueden producirse reacciones leves en la zona de aplicación tales como prurito, eritema y pérdida de pelo, que generalmente desaparecen en 1 o 2 semanas sin necesidad de retirar el collar. En casos aislados, puede ser recomendable la retirada temporal del collar hasta que los síntomas hayan desaparecido. En muy raras ocasiones, pueden producirse reacciones en la zona de aplicación tales como dermatitis, inflamación, eczema o lesiones. En estos casos se recomienda retirar el collar. En raras ocasiones, pueden aparecer signos neurológicos tales como ataxia, tremor y convulsiones. En estos casos se recomienda retirar el collar. Además, en raras ocasiones, pueden aparecer al principio reacciones leves y pasajeras tales como depresión, cambios en la ingesta, salivación, vómitos y diarrea. La frecuencia de las reacciones adversas se debe clasificar conforme a los siguientes grupos: – Muy frecuentemente (más de 1 animal por cada 10) – Frecuentemente (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 100) – Infrecuentemente (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 1.000) – En raras ocasiones (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 10.000) – En muy raras ocasiones (menos de 1 animal por cada 10.000)

4.7 Uso durante la gestación, la lactancia o la puesta. Los estudios de laboratorio efectuados con flumetrina y con imidacloprid en ratas y conejos no han producido efectos sobre la fertilidad ni la reproducción, ni han demostrado efectos teratogénicos o tóxicos para el feto. Sin embargo, no ha quedado demostrada la seguridad del medicamento veterinario durante la gestación y la lactancia en las especies de destino. En ausencia de datos disponibles, el medicamento no se recomienda en perras en gestación o lactación. **4.8 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Ninguna conocida. **4.9 Posología y vía de administración.** Use el collar por animal para aplicar alrededor del cuello. Los perros que pesen más de 8 kg deben usar un collar Seresto® de 70 cm de longitud. Los perros pequeños de hasta 8 kg deben usar un collar Seresto® para perros ≤ 8 kg de 38 cm de longitud. Sólo para uso externo. Extraiga el collar de la bolsa protectora justo antes de su uso. Desenrolle el collar y asegúrese de que no quedan restos de las tiras de plástico de la parte interna del collar. Ajuste el collar sin apretar alrededor del cuello del animal (se recomienda dejar un espacio de dos dedos entre el collar y el cuello). Pase el extremo del collar a través de las hebillas. Corte el exceso de collar dejando 2 cm tras la hebilla.



El perro debe llevar el collar de forma continua durante los 8 meses de período de protección. El collar debe retirarse al finalizar el tratamiento. Compruebe el collar periódicamente y ajústelo si fuera necesario, especialmente en cachorros con crecimiento rápido. **4.10 Sobredosisificación (síntomas, medidas de urgencia, antídotos), en caso necesario.** Debido a la naturaleza del collar, es improbable que ocurra una sobredosis y no se esperan signos de sobredosis. Después de la aplicación de 5 collares en perros adultos durante 8 meses así como en cachorros de 7 semanas de edad durante 6 meses no se han observado efectos adversos excepto una ligera pérdida de pelo y reacciones cutáneas leves. En el caso improbable de que el animal ingiera un collar, podrían presentarse síntomas gastrointestinales leves (p. ej. heces blandas). **4.11 Tiempo de espera.** No procede. **5. Propiedades farmacológicas.** Grupo farmacoterapéutico: Ectoparasitidas, insecticidas y repelentes, piretrinas y piretroides, combinaciones de flumetrina.

Código ATCVet: QP53AC55 **5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Imidacloprid es un ectoparasitida perteneciente al grupo de compuestos cloronicotínicos. Químicamente, puede clasificarse como una cloronicotínil nitroguanidina. Imidacloprid es activo contra los estadios larvales de las pulgas, las pulgas adultas y los piojos. La actividad contra la pulga *C. felis* I comienza inmediatamente tras la aplicación del collar. La eficacia apropiada contra *C. canis* empieza tras una semana de aplicado el collar. Además de las indicaciones mencionadas en la sección 4.2, se ha demostrado actividad contra las especies de pulgas *Ctenocephalides canis* y *Pulex irritans*. Imidacloprid posee una elevada afinidad por los receptores nicotínicos de la acetilcolina en la región postsináptica del sistema nervioso central (SNC) de las pulgas. La inhibición resultante de la transmisión colinérgica en los insectos les ocasiona parálisis y muerte. En mamíferos, imidacloprid prácticamente no produce efecto sobre el SNC debido a la naturaleza débil de la interacción con los receptores nicotínicos y a la escasa penetración a través de la barrera hematoencefálica. Imidacloprid presenta una actividad farmacológica mínima en mamíferos. Flumetrina es un ectoparasitida del grupo de los piretroides sintéticos. En base a los conocimientos actuales, los piretroides sintéticos interfieren con los canales del sodio de la membrana celular de las neuronas produciéndose un retraso en la repolarización de la fibra nerviosa y la muerte del parásito. En estudios realizados sobre la relación estructura-actividad de algunos piretroides se observó una interferencia con receptores de una determinada conformación quiral causando, en consecuencia, una acción selectiva sobre los ectoparásitos. No se ha observado actividad anticolinesterasa en estos compuestos. Flumetrina proporciona la actividad acaricida del medicamento, por lo que previene la formación de huevos fértiles por su efecto letal sobre las garrapatas hembras. Por otro lado, en un estudio in vitro con garrapatas *Rhipicephalus sanguineus* expuestas a una dosis subletal de 4 mg de flumetrina/L se observó que entre un 5 y un 10 % de las garrapatas pusieron huevos con el aspecto alterado (arrugados, sin brillo y secos), lo que indica además el efecto esterilizante de flumetrina. Además de las especies de garrapatas indicadas en la sección 4.2, se ha demostrado actividad contra *Ixodes hexagonus*, *I. scapularis* y las especies no europeas *Dermacentor variabilis* e *I. holocyclus* (garrapata de origen australiano que provoca parálisis). El medicamento tiene un efecto repelente (antialimentación) contra garrapatas previniendo que los parásitos repelidos ingieran sangre, por lo que indirectamente ayuda a disminuir el riesgo de contraer enfermedades caninas de transmisión vectorial. Además de los patógenos indicados en la sección 4.2, en un estudio de laboratorio se ha demostrado una protección indirecta frente a la transmisión de *Babesia canis canis* (por la garrapata *Dermacentor reticulatus*), el día 28 de aplicado el tratamiento. Asimismo, en otro estudio de laboratorio se ha demostrado a los 2 meses del tratamiento una protección indirecta frente a la transmisión de *Anaplasma phagocytophilum* (por la garrapata *Ixodes ricinus*). En consecuencia, se disminuye el riesgo de transmisión de enfermedades causadas por estos patógenos en las condiciones de estos estudios. Los resultados de dos estudios clínicos de campo efectuados en zonas endémicas de *Leishmania infantum* muestran una disminución significativa del riesgo de transmisión de *Leishmania* por flebotomos en perros tratados respecto a los no tratados, independientemente de que la eficacia en la prevención de la picadura no haya sido documentada. La influencia del uso del champú o inmersión en agua respecto a la transmisión de la leishmaniosis canina no fue estudiada. Los collares mejoran la infestación por *Sarcoptes scabiei* en perros preinfestados y se logra la curación completa después de 3 meses. **5.2 Datos farmacocinéticos.** Las dos sustancias activas se liberan continua y lentamente a bajas concentraciones, de la matriz polimérica del collar hacia el perro. De este modo, ambas sustancias activas están presentes en el pelaje a concentraciones acaricidas/insecticidas durante el periodo de eficacia completo. Las sustancias activas se distribuyen desde la zona del collar hasta la totalidad de la superficie cutánea. Los estudios de cinética sérica y de sobredosis en la especie de destino mostraron que imidacloprid alcanzaba la circulación sistémica de modo temporal y que flumetrina permanecía prácticamente undetectable. La absorción oral de ambas sustancias activas no es relevante para la eficacia clínica. **5.3 Propiedades medioambientales.** Véase sección 6.6. **6. Datos farmacocinéticos. 6.1 Lista de excipientes.** Dióxido de titanio (E 171). Óxido de hierro negro (E 172). Dibutil adipato. Propilenglicol dicaprilcaprato. Aceite de soja epoxidado. Ácido esteárico. Cloruro de polivinilo. **6.2 Incompatibilidades.** Ninguna conocida. **6.3 Período de validez.** Período de validez del medicamento veterinario acondicionado para su venta: 5 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** Este medicamento veterinario no requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y composición del envase primario.** Caja con una bolsa de PETP/PE que contiene un collar de 70 cm a base de cloruro de polivinilo. **6.6 Precauciones especiales para la eliminación del medicamento veterinario no utilizado o, en su caso, los residuos derivados de su uso.** Todo medicamento veterinario no utilizado o los residuos derivados del mismo deberán eliminarse de conformidad con las normativas locales. Este medicamento no se deberá verter en cursos de agua puesto que podría resultar peligroso para los peces y otros organismos acuáticos. **7. Titular de la autorización de comercialización.** Bayer Hispania, S.L. Av. Baix Llobregat, 3 – 5 08970 – Sant Joan Despí (Barcelona) **8. Número de la autorización de comercialización.** 2351 ESP **9. Fecha de la primera autorización o de la renovación de la autorización.** Fecha de la primera autorización: 16 de septiembre de 2011. Fecha de la renovación de la autorización: 18 de agosto de 2016. **10. Fecha de la revisión del texto.** 2 de diciembre de 2016. **PROHIBICIÓN DE VENTA, DISPENSACIÓN Y/O USO.** No procede.



Bayer Hispania S.L.,
Avda. Baix Llobregat, 3-5
08970 Sant Joan Despí (Barcelona)