



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y PECUARIAS
ESCUELA DE CIENCIAS VETERINARIAS



ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA EFICACIA CLÍNICA DE UN
ESQUEMA TERAPÉUTICO DE IVERMECTINA EN CANINOS
CON DEMODICOSIS GENERALIZADA

MATIAS CASTRO OLIVERA

Memoria para optar al Título
Profesional de Médico Veterinario
Departamento de Ciencias Clínicas

PROFESOR GUÍA: SONIA ANTICEVIC CÁCERES

SANTIAGO, CHILE
2011



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y PECUARIAS
ESCUELA DE CIENCIAS VETERINARIAS



**ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA EFICACIA CLÍNICA DE UN
ESQUEMA TERAPÉUTICO DE IVERMECTINA EN CANINOS
CON DEMODICOSIS GENERALIZADA**

MATIAS CASTRO OLIVERA

Memoria para optar al Título
Profesional de Médico Veterinario
Departamento de Ciencias Clínicas

NOTA FINAL:

		NOTA	FIRMA
PROFESOR GUÍA	:	SONIA ANTICEVIC
PROFESOR CONSEJERO:		DANIELA IRAGÜEN
PROFESOR CONSEJERO:		MARÍA ANTONIETA JARA

SANTIAGO, CHILE
2011

“ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA APLICACIÓN DE UN ESQUEMA TERAPÉUTICO DE IVERMECTINA EN CANINOS CON DEMODICOSIS GENERALIZADA”.

Matias Castro Olivera*

*Departamento de Ciencias Clínicas, Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Resumen

La demodicosis generalizada canina es considerada una de las patologías dermatológicas más severas y frustrantes de tratar. La terapia de elección en Chile, consiste en la administración oral (p.o.) de Ivermectina (IVM). Al igual que en otros países del mundo, su utilización en perros con esta patología es extra-etiqueta, hecho que ha sido asociado a la presentación de diversas reacciones adversas y variables porcentajes de eficacia.

En este estudio, un esquema terapéutico de 0,4 mg/kg/día p.o. de IVM 1% (Ivomec®) fue administrado a 8 perros con demodicosis generalizada, con la finalidad de evaluar la eficacia de un esquema de dosificación inferior al tradicional (0,6 mg/kg/día p.o.). No hubo reacciones adversas al tratamiento. El 50% de los individuos presentó demodicosis canina juvenil generalizada y logró la cura clínica (4-33 semanas) y parasitológica (10 y 38 semanas). El 50% restante presentó demodicosis canina adulta generalizada y al no evolucionar favorablemente debió recibir el tratamiento tradicional, entre las 9 y 30 semanas. Tres de estos animales presentaban además patologías preexistentes o que comprometían su estado general de salud. Los resultados sugieren que la dosis a administrar dependerá de la edad, estado de salud y raza del animal a tratar.

Palabras clave: Demodicosis, *Demodex canis*, ivermectina, eficacia, RAM.

Abstract

Generalized canine demodicosis has been considered as one of the most severe and frustrating to treat dermatological diseases. The preferred treatment in Chile, includes Ivermectin (IVM) orally administration (p.o.). As well as in other countries, the use of Ivermectin in dogs is off-label for canine demodicosis, and has been associated to adverse drugs reactions and quite variable efficacy rates.

In this trial, an IVM 1% (Ivomec®) scheme of 0,4 mg/kg/día (p.o.) was administrated to 8 dogs diagnosed with generalized demodicosis, aiming to assess the efficacy of a dosage scheme lower than the traditional one (0,6 mg/kg/día p.o.). None adverse drugs reaction were shown. 50% of the animals were diagnosed with juvenile-onset, generalized demodicosis and reached clinical (4-33 weeks) and parasitological cure (10-38 weeks). The other 50% of the animals were diagnosed with adult-onset demodicosis and must be shifted to the traditional scheme between 9 and 30 weeks as they did not show favorable progress to the lower dosage therapy. Three of these animals also had underlying conditions. The results suggest the dosage selection will depend of the age, underlying conditions and breed of the animal.

Keywords: Demodicosis, *Demodex canis*, ivermectin, efficacy, ADR.

Introducción

La demodicosis es una enfermedad parasitaria de la piel, no contagiosa, causada por una sobrepoblación de ácaros hospedero-específicos del género *Demodex* en los folículos pilosos (Ihrke, 2005), glándulas sebáceas y glándulas de Meibomio (Wall y Shearer, 2001). Es una patología comúnmente observada en perros jóvenes, rara en perros adultos y excepcional en gatos (Fontaine, 2008).

Demodex canis es el ácaro más común de reconocer en el perro (Mueller, 2004). Fontaine (2008) describió la presencia de *Demodex injai* que se caracteriza por ser de mayor tamaño y tener un cuerpo más alargado que *D. canis* (Gortel, 2006) y *Demodex cornei*, que se reconoce por tener un cuerpo más corto y vivir en el estrato córneo de la piel del perro.

Se han descrito ácaros de este género en diversas especies animales (Wall y Shearer, 2001), incluido el hombre (Lacey *et al.*, 2009).

Factores predisponentes

Mueller (2004) determinó que la mala nutrición, pelo corto, estrés, estro, parto, endoparasitismo y enfermedades debilitantes serían factores predisponentes de la enfermedad. Sischo *et al.* (1989) sugirió que las diferencias geográficas fueron significativas en la presentación del cuadro; Rodríguez *et al.* (2003) determinó que las condiciones corporales “mala” y “regular” constituyen factores de riesgo. Sin embargo, pocos estudios han analizado críticamente estas observaciones (Plant *et al.*, 2011).

Mueller, 2010, menciona que algunas razas puras tales como Beagle, Boston Terrier, Boxer, Chihuahua, Chow Chow, Dálmata, Doberman, Bulldog Inglés, Gran Danés, Gran Pirineo, Jack Russel Terrier, Old English Sheepdog, Pointer y Shar-Pei, estarían predispuestas a padecer demodicosis. Adicionalmente, un estudio retrospectivo caso-control, basado en los datos del Pet Hospital, Banfield, señaló que las razas American Staffordshire Terriers y Staffordshire Bull Terriers tienen un mayor riesgo de desarrollar demodicosis canina juvenil generalizada (DCJG). Otros factores asociados a esta patología son pioderma, infección por coccidias, y no encontrarse bajo un plan de salud (Plant *et al.*, 2011).

Clasificación de la demodicosis canina

La extensión de las lesiones, edad de inicio del cuadro y el tipo de las mismas, permite clasificar esta enfermedad en las categorías localizada o generalizada, juvenil o adulta, y escamosa o pustular (Jofré, 2003).

En la demodicosis localizada canina (DLC) se observan menos de cinco lesiones focales. Representa el 90% de los cuadros y suele ser benigna, resolviendo en un promedio de ocho semanas sin necesidad de tratamiento. La demodicosis generalizada canina (DGC) involucra cinco o más lesiones focales, una zona corporal completa y/o una o más patas (Mueller, 2004).

La demodicosis juvenil canina (DJC) corresponde a un paciente que presenta un primer episodio entre los tres y dieciocho meses de edad. Luego, será clasificado como demodicosis adulta canina (DAC) (Verde, 2005).

La mayoría de las presentaciones generalizadas de la enfermedad son juveniles, iniciándose en animales menores de un año de edad (Ihrke, 2005). Esto está asociado a un defecto en la integridad del sistema inmune, por una deficiencia específica heredada en los linfocitos T (Fontaine, 2008). Por otro lado, la presentación generalizada adulta es rara, suele ocurrir en animales de más de cuatro años (Verde, 2005) y está asociada a enfermedades preexistentes que alteran la respuesta inmunológica como hiperadrenocorticismos, hipotiroidismo, diabetes mellitus, leishmaniosis, quimioterapia y terapia con corticoides, entre otras (Ihrke, 2005).

La demodicosis pustular canina presenta eritema, alopecia, pápulas, comedones y pústulas. La ausencia de estas últimas define la demodicosis escamosa. En la progresión de la enfermedad, los folículos pilosos llenos de ácaros se rompen, conduciendo a furunculosis junto a lesiones profundas y presencia de costras. Las infecciones bacterianas, celulitis y escoriación son secundarias, e incrementan la severidad del cuadro. Los lugares más afectados en los cuadros localizados son la cara y las patas, pudiendo afectarse cualquier zona corporal en los cuadros generalizados (Mueller, 2004).

Diagnóstico y alta clínica

El examen parasitológico de piel y pelaje a través de un raspado profundo, corresponde al método diagnóstico estándar y más utilizado (Mueller, 2004), al detectar una mayor cantidad de parásitos por muestra y tener una sensibilidad de un 100% en comparación al tricograma, que logra sólo un 85,1% en cuadros localizados, pudiendo ser mayor en cuadros generalizados (Saridomichelakis *et al.*, 2004). El estudio histopatológico se indica sólo cuando la enfermedad es crónica, cuando exista pododemodicosis o cuando el paciente pertenezca a la raza Chinese Shar Pei (Ihrke, 2005), siempre que el resultado de la prueba estándar sea negativo.

El paciente logra la cura clínica y parasitológica cuando el examen parasitológico de piel y pelaje resulta negativo en dos análisis separados por 30 días y los signos clínicos han desaparecido (Paterson *et al.*, 2009).

Tratamientos

El Amitraz es actualmente el único fármaco autorizado por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de DGC (Tarallo *et al.*; 2009).

Actúa inhibiendo la enzima monoamino oxidasa (MAO), la síntesis de prostaglandinas (PG) y estimulando los receptores 2 α adrenérgicos del sistema nervioso de los artrópodos (Gortel, 2006). Las frecuentes reacciones adversas (RAM) en animales como letargia, depresión, anorexia, vómito, diarrea, hipotermia, ataxia, prurito, bradicardia, hipotensión e hiperglicemia (Shaw y Foster, 2000), las reacciones en humanos por inhalación o contacto directo con el medicamento (Yaramis *et al.*, 2000) y la eficacia que puede ser altamente variable, desde un 0 a 100%, ha determinado que la administración de amitraz ya no se considere como el tratamiento de elección en pacientes con DGC.

La ivermectina (IVM) es una lactona macrocíclica perteneciente al grupo de las avermectinas y corresponde a un derivado semi-sintético de la Abamectina B1 (ABA) (Lespine *et al.*, 2007), la que es producida por el microorganismo *Streptomyces avermectinius* (Omura, 2008).

La IVM se une en forma selectiva a los canales de cloruro glutamato-dependientes, lo que incrementa la permeabilidad celular a los iones cloruro, generando un bloqueo neuromuscular, que causa la parálisis y muerte del parásito. La seguridad de su uso en mamíferos radica en que estos sólo presentan dichos receptores en el sistema nervioso central (SNC) y estas drogas no atraviesan la barrera hematoencefálica (Mueller, 2004), excepto en los casos en que exista una deficiencia en la función de esta barrera o cuando se usa una alta dosis del fármaco (Chittrakarn *et al.*, 2009).

La absorción de IVM es más rápida en el perro que en otras especies (González *et al.*, 2009), alcanzando concentraciones plasmáticas máximas entre las 2,6 a 10,32 horas (T_{max}) luego de ser administrada por vía oral (p.o.) (Telting, 2009). La absorción sigue una cinética lineal, incrementándose la concentración máxima (C_{max}) y el área bajo la curva (AUC) proporcionalmente a la dosis administrada (González *et al.*, 2009). Estudios realizados en perros, señalan que la IVM se une extensamente a albúminas y lipoproteínas plasmáticas, aspecto importante de considerar al tratar pacientes desnutridos o que sufran patologías que cursen con hipoproteinemia, al aumentar la fracción libre de la droga (Rohrer y Evans, 1990).

La IVM es altamente lipofílica, distribuyéndose extensivamente en todo el organismo con amplios volúmenes de distribución (V_d) en todas las especies (González *et al.*, 2009). Las concentraciones más bajas de IVM se han detectado en tejido cerebral, y las más altas han sido detectadas en hígado y tejido adiposo, siendo este último reservorio de la droga (Lifschitz *et al.*, 2002).

La mayor parte del fármaco es excretado inalterado por la vía biliar (>90%) y un bajo porcentaje por la orina (2%) (González *et al.*, 2009). Su vida media de eliminación ($t_{1/2}$) es larga, sin presentar grandes

variaciones entre la administración oral ($3,32 \pm 1,56$ días) y subcutánea ($3,19 \pm 0,95$ días) (Gokbulut *et al.*, 2006).

En Chile, el uso de IVM en animales de compañía (perros y gatos) para el tratamiento de la demodicosis es *extra-etiqueta*. Esto significa que el fármaco además de estar siendo utilizado en especies diferentes para las que está registrado, se aplica en esquemas terapéuticos y/o por vías de administración distintas a las indicadas por el laboratorio (Bren, 2002).

La administración extraetiqueta de IVM también se ha realizado en otros países. Fondati (1996) obtuvo un 30% de eficacia al utilizar una dosificación de 0,35 mg/kg/día p.o. durante 4 a 28 semanas. Por el contrario, Živičnjak (2005), utilizando 0,6 mg/kg/día de IVM, evidenció una eficacia del 89,6% al lograr la cura clínica en 43 de 48 perros con DGC, que habían presentado resistencia a la terapia con amitraz. Mueller (2004) y Verde (2005) reportaron entre un 83-100% de éxito terapéutico, utilizando IVM oral en dosis de 0,4 - 0,6 mg/kg/día durante 10 a 40 semanas, en el tratamiento de cuadros generalizados.

En Chile, IVM se utiliza para el tratamiento de la DGC en una dosis de 0,6 mg/kg/día p.o. como terapia convencional, la que ha presentado una alta eficacia (Moreno, 2009). Se ha documentado una alta frecuencia de RAMs en perros frente a la IVM (FDA, 2011). Iragüen *et al.* (2011) señalaron que un 4,7% de los perros tratados con IVM p.o. presentaron una o más RAMs a esta droga. Entre ellas destaca la midriasis, ataxia, temblor, desorientación, bradicardia, hipersalivación, estupor y coma (Olby, 2009), sugiriendo que el uso *extra-etiqueta* puede ser considerado como un factor importante en la presentación de estas reacciones (Iragüen *et al.*, 2011).

Se ha demostrado que perros de razas de pastoreo como Collies, Old English Sheepdog, Australian Shepherds, Shelties, English Shepherds, Borders Collies y German Shepherds) así como las razas de caza Long-haired Whippets y Silken Windhounds, estarían más predispuestas a la neurotoxicidad inducida por la IVM, ya que presentan una mutación del gen ABCB1 (antiguamente MDR1) (Barbet *et al.*, 2009). El producto de este gen es la Glicoproteína-P (P-gp), molécula miembro de una súper familia de proteínas transportadoras de membrana. La P-gp se expresa en diferentes tejidos, como canalículos biliares, epitelio intestinal, túbulos renales proximales, corteza adrenal, placenta, testículos, leucocitos y endotelio cerebral, regulando la absorción, distribución y eliminación de múltiples moléculas. La P-gp es uno de los componentes principales de la barrera hemato-encefálica y protege el SNC de los efectos dañinos de variadas drogas, entre ellas la IVM (Bissonnette *et al.*, 2009). Por lo tanto, aquellos individuos que presenten esta mutación, tendrán una P-gp deficiente y un mayor riesgo de RAMs y toxicidad (Karriker, 2007).

El objetivo de este estudio consistió en evaluar la eficacia clínica de un esquema terapéutico de IVM en perros con DGC, utilizando una dosificación inferior a la tradicional, con la finalidad de encontrar el éxito terapéutico con el menor riesgo para los pacientes.

Materiales y Método

La inclusión de cada individuo fue aprobada por los propietarios, mediante una carta de consentimiento informado.

Animales

Se incluyó un total de 12 perros domésticos (*Canis lupus familiaris*), sin distinción de raza, sexo o edad, diagnosticados con DGC en las dependencias del Hospital Clínico Veterinario de la Universidad de Chile, sede Santa Rosa y en una clínica privada entre los meses de junio y noviembre del año 2010.

El diagnóstico de DGC se realizó mediante el examen parasitológico de piel y pelaje de las zonas afectadas, a través de un raspado profundo. Para esto, se exprimió vigorosamente la piel del paciente para luego raspar en el sentido del pelo con una hoja de bisturí estéril. La muestra se extendió con aceite mineral en un portaobjetos y se observó al microscopio de luz con aumento 10X. Se consideraron como positivas las muestras que evidenciaron la presencia de huevos, parásitos en estado juvenil y/o adultos.

A los animales incluidos en el estudio que presentaron DGCA se les realizó además perfil bioquímico, hemograma y perfil hormonal para determinar la existencia de otra patología preexistente como hipotiroidismo, hiperadrenocorticismos y diabetes, entre otras.

Esquema terapéutico con IVM en pacientes con DGC

Todos los animales fueron tratados con una dosis de 0,4 mg/kg/día de IVM p.o. (Ivomec®, ivermectina 1%). El tratamiento fue administrado por sus dueños, diariamente a la misma hora, luego de instruirlos en la administración y volumen de preparado comercial a administrar. Todos los tratamientos se registraron en la forma "Registro de Tratamiento", en la que se detalló el volumen de producto administrado (ml), fecha de administración y registro de presentación de RAMs, en caso que el paciente la presentara. En este último aspecto, los propietarios también fueron informados de los signos que debían registrar.

La terapia con IVM se mantuvo hasta la obtención de 2 raspados profundos negativos, separados por 30 días.

Aquellos animales que además presentaron pioderma secundario, fueron tratados con terapia antimicrobiana según los resultados del examen citológico, siendo Cefadroxilo (20-30 mg/kg BID), el antibiótico de elección para bacterias del tipo cocáceas. Cuando las bacterias predominantes en el examen citológico fueron del tipo bacilos, se seleccionó el antimicrobiano de acuerdo a la sensibilidad reportada en el antibiograma.

Evaluación clínica de los pacientes

Tanto el diagnóstico, evolución del tratamiento y seguimiento clínico de los pacientes, se realizó bajo la supervisión de un médico veterinario especialista en dermatología. Los individuos se monitorizaron cada 30 días desde el primer control, por un período mínimo de tres meses. En cada control, se realizaron los exámenes clínico general y clínico dermatológicos, considerándose como signos relevantes y representativos del cuadro la presencia de eritema, alopecia, comedones, hiperpigmentación, pústulas, linfadenopatía y pododemodicosis. Estos signos fueron clasificados en una escala numérica de 0 a 3, donde el valor 0 correspondió a la ausencia del signo, 1 a la presentación leve, 2 moderada y 3 severa. Además, se obtuvieron muestras para los exámenes parasitológicos de piel y pelaje desde las zonas afectadas de cada animal desde la misma zona corporal.

Los datos de cada control se registraron en una Ficha Clínica Dermatológica, en la que se identificó al paciente y al propietario, fecha de control, examen clínico general, evolución clínica, esquematización de lesiones en el dermograma, conteo parasitológico y observaciones generales.

Los criterios utilizados para determinar el progreso de la terapia fueron los cambios en los signos clínicos y cambios en la población de parásitos (presencia o ausencia de huevos, juveniles y adultos). A aquellos individuos que según los criterios antes mencionados no evidenciaron cambios positivos en sus signos clínicos, ni en la población de parásitos al segundo control (día 60 de tratamiento) o durante el lapso de dos controles clínicos (30 días aprox.), se les administró el tratamiento tradicional de 0,6 mg/kg/día.

Resultados

No se observaron RAM a IVM en ninguno de los pacientes tratados.

Respecto de la población total de animales incluidos, 7 de ellos fueron hembras y 5 machos. Predominaron los animales de razas puras (66,6%) perteneciendo 6 de ellos a razas de pelo corto, descritas como predispuestas. De los 12 animales incluidos inicialmente, ocho (66,6%) completaron el estudio hasta lograr la cura clínica y parasitológica.

El 75% de los individuos (9/12) inició el cuadro clínico antes de los 18 meses de edad, predominando por lo tanto la DCJG (Tabla 1).

El 100% (12/12) de la población, presentó alopecia en el momento del diagnóstico, mientras que un 91,6% evidenció la presencia de eritema y linfadenopatía generalizada. Además, 8 de los 12 animales presentaron pioderma, clasificándose como profundo en el 50% de los casos. La lesión dermatológica menos frecuente fue el comedón (33,3%) y la que más tardó en desaparecer fue la hiperpigmentación (Tabla 2).

Cuatro de los doce pacientes no acudieron a ninguno de los controles posteriores al diagnóstico, por lo que fueron excluidos del estudio (I, J, K, L). De los perros que completaron el tratamiento (n=8), cuatro (A, B, C, D) alcanzaron la cura clínica bajo el esquema terapéutico de 0,4 mg/kg/día p.o., equivalente a una eficacia del 50%. La remisión total de los signos clínicos se logró entre 4 y 33 semanas y la cura parasitológica entre 10 y 38 semanas. Todos estos animales presentaban DCJG.

Siguiendo los criterios establecidos para la evaluación de la evolución clínica y parasitológica de los pacientes, cuatro de los ocho individuos (E, F, G, H) debieron ser tratados con 0,6 mg/kg/día p.o. entre las 9 y 30 semanas de tratamiento. Tres de estos cuatro animales (75%) fueron diagnosticados con demodicosis generalizada adulta (DGCA). Los pacientes F y G fueron diagnosticados con hipotiroidismo y ambos recibieron tratamiento para dicha enfermedad, mientras que en el individuo (E) no se logró diagnosticar específicamente la patología preexistente, pese a presentar alteraciones en el perfil bioquímico. El animal H, era un Pastor Alemán de 10 meses, con pododemodicosis y pioderma profundo, pero sin una patología endocrina preexistente. El individuo G, fue el único que no logró la remisión clínica ni parasitológica luego de aumentar la dosis a 0,6 mg/kg/día p.o.

Tabla 1: Antecedentes generales y tiempos de cura clínica y parasitológica de perros diagnosticados con Demodicosis Generalizada Canina, tratados con 0,4 mg/kg/día p.o. de IVM 1%.

PACIENTE	SEXO	RAZA	Edad al Diagnóstico	TIPO	CURA CLÍNICA (SEM)	CURA PARASIT (SEM)
A	H	Bulldog Inglés	6,5 meses	DJG*	23	38,8
B	H	Mestizo	-	DJG*	4	10
C	H	Poodle	1,6 años	DJG	33	29,5
D	M	Mestizo	3 años	DJG	23	23,4
E	M	Mestizo	12 años	DAG*	9	30
F	H	Mestizo	4 años	DAG**	26,4	43,7
G	M	Bulldog Inglés	1,5 años	DAG**	s/c	s/c
H	M	Pastor Alemán	10 meses	DJG**	21,5	30,8
I	H	Shar Pei	4 meses	DJG	Excluido	Excluido
J	H	Weimaraner	1,7 años	DJG**	Excluido	Excluido
K	H	Bulldog Francés	4 meses	DJG	Excluido	Excluido
L	M	Bulldog Inglés	2 años	DJG*	Excluido	Excluido

H: hembra, M: macho, DJG: demodicosis juvenil generalizada, DAG: demodicosis adulta generalizada, *: pioderma, **: pioderma profundo.

Discusión

La DGC es hoy en día una de las enfermedades dermatológicas más severas y más frustrantes de tratar, siendo de pronóstico reservado (Verde, 2005). Aun cuando la confirmación diagnóstica es simple, sensible y específica, si no se realiza de manera correcta se incurrirá en un mal diagnóstico y consecuentemente la implementación de un tratamiento inadecuado.

Tres de los pacientes incluidos en este estudio (A, C y G) habían sido diagnosticados erróneamente con dermatofitosis y recibieron tratamiento oral y/o tópico con diferentes fármacos (Griseofulvina, Ketoconazol, Clotrimazol, entre otros) sin éxito. La dermatofitosis es una patología de baja prevalencia en el perro (0,26-5,6%) (Outerbridge, 2006) y suele ser confundida con demodicosis principalmente por la similitud de las lesiones y por no realizar el examen parasitológico confirmatorio (Moreno, 2009).

Por otra parte, cuatro pacientes (F, H, J y L) habían sido correctamente diagnosticados pero los protocolos terapéuticos aplicados fueron incompletos, insuficientes o errados. El individuo J, tenía antecedentes de fracaso a la terapia con amitraz. Živičnjak (2005), reportó que el número de casos resistentes a la terapia con amitraz aumentó progresivamente desde un 3,9% a un 23,5% entre 1993 y 2003, sin embargo Burrows (2000) menciona que muchas veces esta resistencia no es real, sino que el fracaso terapéutico se asocia a la incorrecta preparación, conservación o aplicación del producto. Por otro lado, los animales F, H y L habían sido tratados previamente sin éxito con IVM 1% en una dosificación de 0,3 a 0,6 mg/kg, aplicada semanalmente y por vía subcutánea. Este rango de dosis y periodicidad de administración ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de la sarna sarcóptica (Ghubash, 2006; Ihrke, 2006), sin embargo se ha documentado que la administración semanal de la droga es insuficiente en el tratamiento de la DGC (Burrows, 2000; Mueller, 2004). Los pacientes J y L no asistieron a los controles estipulados, siendo imposible determinar si lograron la cura clínica y parasitológica.

Al comparar la eficacia de la aplicación de una dosis de 0,4 mg/kg/día p.o. utilizada en este estudio (50%), con la reportada por otros autores que utilizaron dosis entre 0,4 y 0,6 mg/kg/día p.o., las diferencias son importantes. Živičnjak (2005) señaló una eficacia de 89,6%; Mueller (2004) y Verde (2005) reportaron una eficacia de 83-100%; y Moreno (2009) un 91%. Por el contrario, la eficacia lograda en este estudio fue superior a la señalada por Fondati (1996). Cabe señalar que la dosis utilizada en dicho estudio fue de 0,35 mg/kg/día p.o. Las diferencias en la eficacia reflejadas sugieren que esta variable puede aumentar mientras mayor sea la dosis administrada, tal como lo han descrito Fondati (1996), Burrows (2000) y Paterson (2009).

Tabla 2: Evolución clínica y parasitológica de 12 perros diagnosticados con demodicosis generalizada canina, tratados con 0,4 mg/kg/día p.o. de IVM 1%.

Paciente	CONTROL								Paciente	CONTROL								Paciente	CONTROL									
	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8		C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8		C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8		
A	ER	3	2	1	0	0	0		ER	2	1	0	0	0		ER	2											
	AL	3	1	1	0	0	0		AL	1	1	0	0	0		AL	2											
	CO	0	0	0	0	0	0		CO	0	0	0	0	0		CO	0											
	PU	2	1	0	0	0	0		PU	1	0	0	0	0		PU	0											
	HP	0	0	0	0	0	0		HP	0	0	0	0	0		HP	0											
	PD	(-)							PD	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)		PD	(-)											
	LA	(+)	(+)	(+)	L (-)				LA	(+)	(+)	(+)	L			LA	(+)											
	AD	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)		AD	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)		AD	(+)											
	JU	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		JU	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)		JU	(-)											
HU	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		HU	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)		HU	(-)												
B	ER	1	0	0					ER	3	1	1	0	0	0	0	0	ER	3									
	AL	1	0	0					AL	3	3	0	0	0	0	0	0	AL	3									
	CO	0	0	0					CO	0	0	0	0	0	0	0	0	CO	0									
	PU	1	0	0					PU	3	0	0	0	0	0	0	0	PU	3									
	HP	0	0	0					HP	0	3	1	0	0	0	0	0	HP	3									
	PD	(-)							PD	(-)								PD	(+)									
	LA	(-)							LA	(+)	(+)	(+)	(+)	L (+)	L (-)	(-)	(-)	LA	(+)									
	AD	(+)	(-)	(-)					AD	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	AD	(+)									
	JU	(+)	(-)	(-)					JU	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	JU	(-)									
HU	(-)	(-)	(-)					HU	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	HU	(+)										
C	ER	1	1	0	0	0	0	0	ER	3	2	2	2					ER	2									
	AL	2	2	2	1	0	0	0	AL	3	2	2	3					AL	2									
	CO	2	2	1	0	0	0	0	CO	3	3	3	3					CO	0									
	PU	0	0	0	0	0	0	0	PU	3	3	3	3					PU	0									
	HP	3	3	3	3	2	1	0	HP	3	3	3	3					HP	1									
	PD	(-)							PD	3	3	3	3					PD	(-)									
	LA	(+)	(+)	(+)	(-)				LA	3	3	3	2					LA	(+)									
	AD	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)		AD	(+)	(+)	(+)	(+)					AD	(+)									
	JU	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)		JU	(+)	(+)	(+)	(+)					JU	(+)									
HU	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		HU	(+)	(+)	(+)	(+)					HU	(+)										
D	ER	0	0	0	0	0			ER	2	1	0	0	0	0	0	0	ER	3									
	AL	3	2	1	0	0			AL	3	2	2	2	0	0	0	0	AL	3									
	CO	0	0	0	0	0			CO	2	2	2	2	1	0	0	0	CO	3									
	PU	0	0	0	0	0			PU	3	2	1	1	0	0	0	0	PU	3									
	HP	2	2	2	1	0			HP	2	2	2	2	1	0	0	0	HP	0									
	PD	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)			PD	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)				PD	(-)									
	LA	(+)	(+)	(+)	L (-)	(-)			LA	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)				LA	(+)									
	AD	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)			AD	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	AD	(+)									
	JU	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)			JU	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	JU	(+)									
HU	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)			HU	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	HU	(+)										

■ Evolución de cada signo clínico (ER: eritema, AL: alopecia, CO: comedones, PU: pústulas, HP: hiperpigmentación, PD: pododemodicosis, LA: linfadenopatía generalizada [L: sólo localizada]) según escala numérica donde 0: ausente, 1: leve, 2: moderado, 3: severo.
 ■ Evolución parasitológica expresada en presencia (+) o ausencia (-) de parásitos/campo donde AD: adultos, JU: juveniles y HU: huevos.
 ■ Cambio de esquema terapéutico.

Estudios previos han evaluado el protocolo que se utiliza actualmente en Chile (0,6 mg/kg/día p.o.). La cura parasitológica se logró entre 6 y 25 semanas (Ristic *et al.*, 1995) y entre 11 y 33 semanas (Moreno, 2009). En el presente estudio los tiempos de cura fueron ligeramente superiores (10 a 38 semanas). Pese a lo anterior, hay un antecedente importante de señalar, cual es la ausencia de RAMs detectadas en los tratamientos con 0,4 mg/kg/día p.o. aplicado en este trabajo, mientras que Ristic (1996) y Moreno (2009) reportaron RAMs frente a los tratamientos administrados. Se desprende de estas experiencias que la dosis también influiría en la presentación de dichas reacciones.

Las diferencias entre los tiempos de cura parasitológica de los animales A, B, C y D (Tabla 1), puede explicarse por la diferente severidad y extensión de las lesiones. La estadificación del paciente con DGC considerada en este estudio (Mueller, 2004), deja un gran vacío entre aquel paciente que solo presenta 5 lesiones focales y aquel que presenta una mayor superficie corporal afectada o pododemodicosis severa. A pesar de que esta clasificación es útil para determinar la necesidad de instaurar un tratamiento, resta certidumbre sobre la duración del mismo y el pronóstico. Por lo tanto, factores como la presencia de pioderma superficial o profundo y extensión porcentual de las lesiones, podrían ser de utilidad al momento de la estadificación inicial del paciente.

Todos los individuos en este estudio lograron la cura clínica antes que la cura parasitológica como señalan diferentes autores (Burrow, 2000; Shipstone, 2000; Carloti, 2006; Gortel, 2006; Josephus *et al.*, 2009), a excepción del paciente C. En este individuo la hiperpigmentación perduró por 4 semanas luego de la cura parasitológica.

Esta lesión dermatológica es común en pacientes con demodicosis (58% en este estudio) y también a otras patologías como pioderma, dermatofitosis o hipersensibilidad. Es una consecuencia post-inflamatoria de estos cuadros, pudiendo afectar solo la piel (melanoderma) o también al pelo (melanotriquia). Su evolución es lenta pudiendo demorar varias semanas en desaparecer (Medleau, 2007).

Los animales A, B, C y D fueron diagnosticados con DCJG y lograron la cura clínica y parasitológica con dosis de 0,4 mg/kg/día p.o. A los animales E, F, G y H se les aumentó la dosis a 0,6 mg/kg/día p.o. al no responder al tratamiento inicial. Coincidentemente, estos animales eran adultos con enfermedades preexistentes. Dos de estos animales (F y G), fueron diagnosticados con hipotiroidismo. Esta patología es el resultado de la producción insuficiente de hormonas tiroideas por la glándula tiroides. Dichas hormonas tienen diversos efectos sobre el músculo estriado, corazón, vasos sanguíneos, hueso, hígado, sistema nervioso central y piel (De Vito, *et al.*, 2011), cumpliendo un rol fundamental en la diferenciación y maduración de esta última, como también en el mantenimiento de su correcto funcionamiento. Aun cuando no se conoce a cabalidad las relaciones entre el sistema inmunológico y las hormonas tiroideas, se ha documentado que estas hormonas tienen un efecto directo en la respuesta de las células linfoides (Chen, 1980). En el hipotiroidismo, la respuesta inmune se ve disminuida al afectarse la quimiotaxis, fagocitosis, actividad citolítica, síntesis de citoquinas y la proliferación de linfocitos, entre otras (De Vito, *et*

al, 2011). Estos factores, sin duda pueden afectar la evolución de los pacientes con demodicosis y deben ser ponderados al momento de instaurar el tratamiento.

La presencia de pioderma superficial, no fue un obstáculo para los 2 pacientes que lo presentaron (A y B), logrando finalmente la cura parasitológica. El paciente H, presentó pioderma profundo del Pastor Alemán (PPPA) y debió ser cambiado al esquema terapéutico tradicional a las 20 semanas de tratamiento. Se debe mencionar que un porcentaje de los individuos de esta raza, presentan anomalías en la cantidad y proporción de 3 líneas celulares del sistema inmunológico (LTCD4+, LTCD8+ y LBCD21+). Por esta razón, estarían predispuestos a contaminaciones de este tipo, siendo de difícil tratamiento y afectando la condición general del animal (Rosser, 2006). Además, se han encontrado alteraciones significativas en la relación de linfocitos T (LT) CD4/CD8 tanto en pacientes con DGC y DLC de diferentes razas, existiendo en ambos casos una mayor cantidad de LTCD8 y una menor cantidad de LTCD4 circulantes respecto de individuos sanos. Esta alteración es más marcada en los individuos con DGC y podría constituir un dato relevante en la fisiopatología de la enfermedad (Singh *et al.*, 2010).

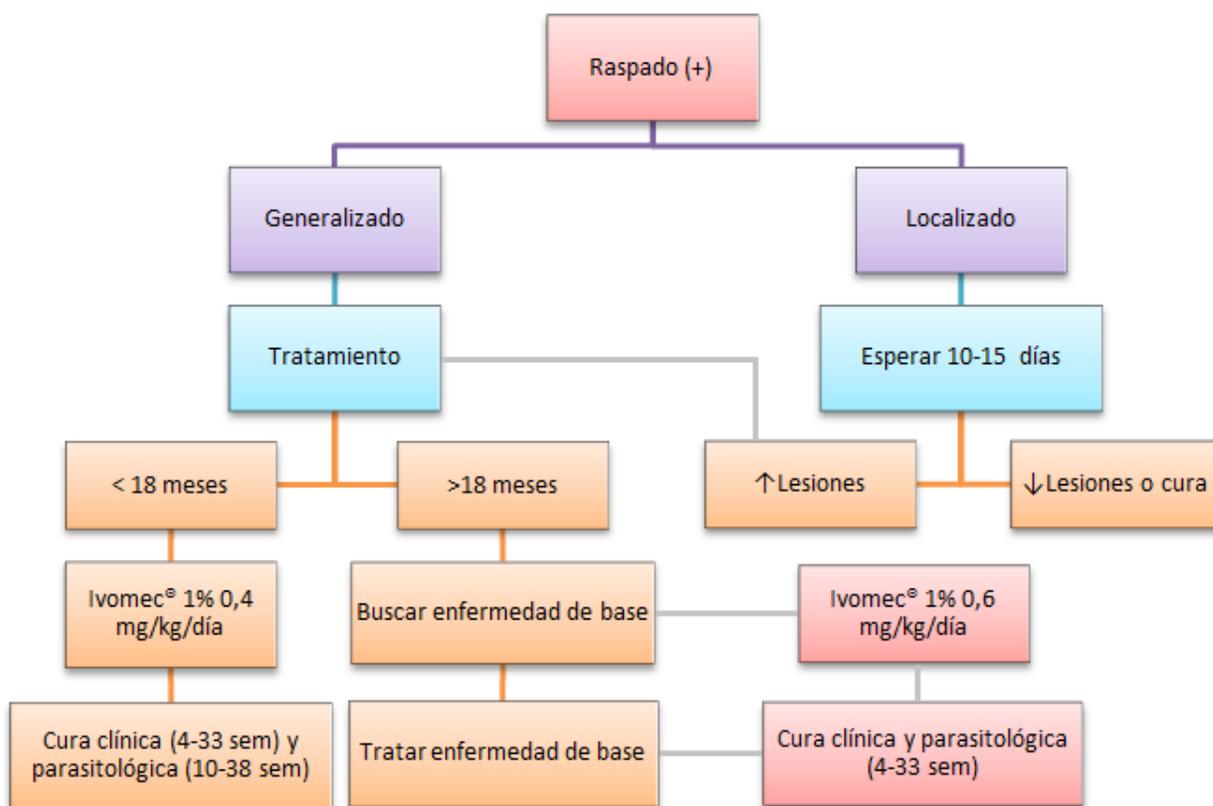


Figura 1: Algoritmo para el abordaje del paciente positivo a demodicosis, según examen parasitológico de piel y pelaje, realizado a través de un raspado profundo.

Conclusión

El presente estudio, representa un aporte a la utilización de la IVM bajo el esquema terapéutico propuesto, en pacientes con DGC.

Según los resultados de este trabajo, la aplicación de IVM en una dosificación inferior a la tradicional, debe limitarse a aquellos pacientes menores de 18 meses y sin patologías preexistentes, ya que en este último caso no se pudo demostrar su eficacia. Se resume la aplicabilidad del tratamiento propuesto en la Figura 1.

Considerando que en general se recomienda que al utilizar un fármaco de manera *extra-etiqueta* este se administre en la menor dosis posible (Moreno, 2009), el esquema terapéutico de 0,4 mg/kg/día, al parecer, comprende una dosificación más segura y de similar efectividad que la habitual de 0,6 mg/kg/día p.o., aplicada a la población de individuos antes especificada, logrando la cura clínica y parasitológica.

Pese a que la terapia debe ser más prolongada, no se presentaron RAMs al protocolo instaurado en este estudio. Los resultados sugieren que la definición de la dosis a administrar dependerá de la edad del animal, su estado de salud al momento del diagnóstico y de la raza en que se aplique el tratamiento.

Resulta importante de destacar la necesidad de futuras investigaciones que evalúen la acumulación de IVM en organismo posterior a la administración diaria por vía oral, tanto en la dosis tradicional, como en la evaluada por este estudio, y que de dichos estudios se logre el registro de una formulación de IVM para el tratamiento de la demodicosis canina, idealmente en una presentación diseñada y autorizada para perros.

Agradecimientos

Quiero agradecer a mi familia, por su apoyo incondicional durante todos estos años, a mis amigos, por todos los momentos compartidos y a mis profesores, especialmente a la Dra. Sonia Anticevic por su cariño, disposición y confianza. A mis correctores por sus consejos y finalmente a mi querido profesor y amigo Dr. Patricio Rodríguez Lechuga, por su apoyo incondicional, afecto y experiencia. A todos ustedes, muchas gracias.

Referencias

- Barbet, J.; Snook, T.; Gay, J.; Mealey, K.** 2009. ABCB1-1 Δ (MDR1-1 Δ) genotype is associated with adverse reactions in dogs treated with milbemycin oxime for generalized demodicosis. *Veterinary Dermatology*. 20: 111-114.
- Bissonnette, S.; Paradis, M.; Daneau, I.; Silversides, D.** 2009. The ABCB1-1 Δ mutation is not responsible for subchronic neurotoxicity seen in dogs of non-collie breeds following macrocyclic lactone treatment for generalized demodicosis. *Veterinary Dermatology*. 20: 60-66.
- Bren, L.** 2002. Treating minor species: A mayor animal health concern. *FDA Veterinarian Newsletter*. 16: 1-6.
- Burrows, A.** 2000. Generalised demodicosis in the dog: the unresponsive or recurrent case. *Australian Veterinary Journal*. 78: 244-246.
- Carlotti, D.** 2006. (How I Treat) Canine generalized demodicosis. [en línea] <http://www.ivis.org/proceedings/wsava/2006/lecture1/carlotti1.pdf> [consulta: 30-09-2011].
- Chen, Y.** 1980. Effect of thyroxine on the immune response of mice in vivo and in vitro. *Immunological Communications*. 9: 260-276.
- Chittrakarn, S.; Janchawee, B.; Ruangrut, P.; Kansenalak, S.; Chethanond, U.; Kobasa, T.; Thammapalo, S.** 2009. Pharmacokinetics of ivermectin in cats receiving a single subcutaneous dose. *Research in Veterinary Science*. 86: 503-507.
- De Vito, P.; Incerpi, S.; Pedersen, J.; Luly, P.; Davis, F.; Davis, P.** 2011. Thyroid hormones as modulator of immune activities at the cellular level. *Thyroid*. 21: 879-890.
- Fondati, A.** 1996. Efficacy of daily oral ivermectin in the treatment of 10 cases of generalized demodicosis in adult dogs. *Veterinary Dermatology*. 7: 99-194.
- Fontaine, J.** 2008. Demodicosis in dogs and cats. [en línea] <<http://www.ivis.org/proceedings/voorjaarsdagen/2008/dermatology/91.pdf>> [consulta: 9-03-2010].
- Food and Drug Administration (FDA).** 2011. Cumulative veterinary adverse event (ADE) reports. [en línea] < <http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/SafetyHealth/ProductSafetyInformation/ucm055369.htm> > [consulta 17-7-2011].
- Fourie, J.; Delport, P.; Fourie, L.; Heine, J.; Horak, I.; Krieger, K.** 2009. Comparative efficacy and safety of two treatment regimens with a topically applied combination of Imidacloprid and Moxidectin (Advocate®) against generalized demodicosis in dogs. *Parasitology Research*. 105: 115-124

- Ghubash, R.** 2006. Parasitic miticidal therapy. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*. 21: 135-144.
- Gokbulut, C.; Karademir, U.; Boyacioglu, M.; McKellar, Q.** 2006. Comparative plasma dispositions of ivermectin and doramectin following subcutaneous and oral administration in dogs. *Veterinary Parasitology*. 135: 347–354.
- González, A.; Sahagún, A.; Diéz, M.; Fernández, N.; Sierra, M.; García, J.** 2009. The pharmacokinetics and metabolism of ivermectin in domestic animal species. *The Veterinary Journal*. 179: 25-37.
- Gortel, K.** 2006. Update on canine demodicosis. *Veterinary Clinics Small Animal Practice*. 36: 229-241.
- Ihrke, P.** 2005. Canine and Feline Demodicosis. **In:** Proceeding of the NAVC North American Veterinary Conference. Florida, Estados Unidos. 8-12 Enero, 2005.
- Ihrke, P.** 2006. New approaches to common canine ectoparasites. [en línea]< <http://www.ivis.org/proceedings/wsava/2006/lecture6/Ihrke2.pdf?LA=1>> [consulta 4-10-11].
- Iragüen, D.; Urcelay, S.; San Martín, S.** 2011. Pharmacovigilance in veterinary medicine in Chile: a pilot study. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 34: 108-115.
- Jofré, M.** 2003. Preguntas más frecuentes respecto a la sarna demodésica. *MEVEPA* 16:17-25.
- Karriker, M.** 2007. Genetic predisposition to adverse drug events in dogs. *Veterinary Focus*. 17: 11-17.
- Lacey, N.; Kavanagh, K.; Scheffer, T.** 2009. Under the lash: Demodex mites in human diseases. *The Biochemist (Lond)*. 32: 2-6.
- Lespine, A.; Martin, S.; Dupuy, J.; Roulet, A.; Pineau, T.; Orłowski, S.; Alvinerie, M.** 2007. Interaction of macrocyclic lactones with P-glycoprotein: Structure-affinity relationship. *European Journal of Pharmaceutical Science*. 30:84-94.
- Lifschitz, A.; Virkel, G.; Imperale, F.; Pis, A.; Lanusse, C.** 2002. Fármacos endectocidas: avermectinas y milbemicinas. **In:** *Farmacología y Terapéutica Veterinaria*. Botana, L. M.; Landoni, F.; Martín-Jiménez, T. (Eds). Primera edición. Mc Graw-Hill/Interamericana de España. Madrid. España. Pp. 545-558.
- Medleau, L.; Hnilica, K.** 2007. Anomalías de la pigmentación. **In:** *Dermatología de pequeños animales: atlas en color y guía terapéutica* 2ª Edición. España. Elsevier. Pp. 287-294.
- Moreno, C.** 2009. Evaluación de la eficacia del tratamiento con ivermectina oral en pacientes caninos afectados por demodicosis generalizada. Memoria Título Médico Veterinario. Santiago, Chile. U. Chile, Fac. Medicina Veterinaria. 71 p.

- Mueller, R.** 2004. Treatment protocols for demodicosis: an evidence-based review. *Veterinary Dermatology*. 15: 75-89.
- Mueller, R.** 2010. Appendix A – Breed Predilections. [en línea] <<http://www.ivis.org/advances/Mueller/appendices/chapter.asp?LA=1>> [consulta: 9-03-2010].
- Olby, N.** 2009. Adverse CNS reactions caused by drugs. **In:** International Congress of the Italian Association of Companion Animal Veterinarians. Rimini, Italy. 29-31 Mayo, 2009.
- Omura, S.** 2008. Ivermectin: 25 years and still going strong. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 31: 91-98.
- Outerbridge, C.** 2006. Mycologic disorders of the skin. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*. 21: 128-134
- Paterson, T.; Halliwell, R.; Fields, P.; Lanza, M.; Louw, J.; Ball, G.; Pinckney, R.; McKibben, J.** 2009. Treatment of canine-generalized demodicosis: a blind, randomized clinical trial comparing the efficacy of Advocate® (Bayer Animal Health) with ivermectin. *Veterinary Dermatology*. 20: 447-455.
- Plant, J.; Lund, E.; Yang, M.** 2011. A case control study of the risk factors for canine juvenile-onset generalized demodicosis in the USA. *Veterinary Dermatology*. 22: 95-99.
- Ristic, Z.; Medleau, L.; Paradis, M.; White-Weithers, NE.** 1995. Ivermectin for treatment of generalized demodicosis in dogs. *Journal of American Veterinary Medicine Association*. 207:1308-1310.
- Rodriguez, R.; Ortega, A, Rosado, J.; Bolio, G.** 2003. Factors affecting the prevalence of mange-mite infestations in stray dogs of Yucatan, Mexico. *Veterinary Parasitology*. 115: 61–65.
- Rohrer, S.; Evans, D.** 1990. Binding characteristics of ivermectin in plasma from Collie dogs. *Veterinary Research Communications*. 14: 157–165.
- Rosser, E.** 2006. German shepherd dog pioderma. *Veterinary Clinics Small Animal Practice*. 36: 203-211.
- Servicio Agrícola y Ganadero de Chile (SAG).** 2011. Sistema en línea de búsqueda de medicamentos veterinarios autorizados por el SAG. [en línea] <http://laima.sag.cl/AppSag/login.jsp?page=public/medicamentos/medicamentos_B.jsp> [consulta 17-7-2011].
- Saridomichelakis, M.; Koutinas, A.; Farmaki, R.; Leontides, L.; Kasabalis, D.** 2004. Relative sensitivity of hair pluckings and exudate microscopy for the diagnosis of canine demodicosis. *Veterinary Dermatology*. 48: 25-28.

- Shaw, S.; Foster, A.** 2000. Treatment of canine adult-onset demodicosis. Australian Veterinary Journal. 78: 243-244.
- Shipstone, M.** 2000. Generalised demodicosis in dogs, clinical perspective. Australian Veterinary Journal. 78: 240-242.
- Singh, S.; Dimri, U.; Sharma, M.; Sharma, B.; Saxena, M.** 2010. Determination of CD4+ and CD8+ T cells in the peripheral blood of dogs with demodicosis. Parasitology. 137: 1921-1924.
- Sischo, W.; Ihrke, P.; Franti, C.** 1989. Regional distribution of ten common skin diseases in dogs. Journal of the American Veterinary Medical Association 1989. 195: 752–756.
- Tarallo, D.; Lia, R.; Sasanelli, M.; Cafarchia, C. Otranto, D.** 2009. Efficacy of Amitraz plus Metaflumizone for the treatment of canine demodicosis associated with Malassezia pachydermatis. Parasites & Vectors. 2: 13-17.
- Telting, C.** 2009. Memoria Título Médico Veterinario. Santiago, Chile. U. Chile, Fac. Medicina Veterinaria. 14p.
- Verde, M.** 2005. Canine Demodicosis: Treatment Protocol. **In:** Proceeding of the NAVC North American Veterinary Conference. Florida, Estados Unidos. 8-12 Enero, 2005.
- Wall, R.; Shearer, D. 2001.** Mites (Acari). **In:** Veterinary entomology: biology, pathology and control, 2nd Edition. Oxford, United Kingdom. Blackwell Science. Pp. 23-54.
- Yaramis, A.; Soker, M.; Bilici, M.** 2000. Amitraz poisoning in children. Human & Experimental Toxicology. 19: 431-433.
- Živičnjak, T.** 2005. A retrospective evaluation of efficiency in therapy for generalized canine demodicosis. Veterinarski Archiv. 75: 303-310.