



UNIVERSIDAD DE CHILE



FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y PECUARIAS
ESCUELA DE CIENCIAS VETERINARIAS

“EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON IVERMECTINA
ORAL EN PACIENTES CANINOS AFECTADOS POR DEMODICOSIS
GENERALIZADA”

Carolina De Lourdes Moreno Vásquez

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

PROFESORA GUÍA: DRA. SONIA ANTICEVIC CÁCERES

SANTIAGO, CHILE
2009



UNIVERSIDAD DE CHILE



FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y PECUARIAS
ESCUELA DE CIENCIAS VETERINARIAS

“EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON IVERMECTINA
ORAL EN PACIENTES CANINOS AFECTADOS POR DEMODICOSIS
GENERALIZADA”

Carolina De Lourdes Moreno Vásquez

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

NOTA FINAL:

	NOTA	FIRMA
PROFESOR GUÍA : Dra Sonia Anticevic
PROFESOR CONSEJERO: Dr. Fernando Fredes
PROFESOR CONSEJERO: Dra. Daniela Iragüen

SANTIAGO, CHILE
2009
AGRADECIMIENTOS

Agradezco especialmente a mis padres y familia por el apoyo incondicional durante mis años de estudio, especialmente en esta última etapa universitaria y comienzo de mi vida laboral.

Quiero agradecer a la Dra. Sonia Anticevic por darme la oportunidad de aprender de sus conocimientos y por la paciencia para sacar adelante esta memoria.

Gracias a la Dra. Daniela Iragüen y al Dr. Fernando Fredes por sus consejos y críticas, ya que fueron de mucha ayuda para concretar este proyecto.

Muchas gracias a mis amigos y amigas, conocidos, compañeros de trabajo que día a día me dieron ánimo para concluir esta tarea.

Y por supuesto a mis mascotas Pupi y Kitty que fueron, son y serán mi fuente de inspiración en esta hermosa profesión de Médico Veterinario.

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
ABSTRACT.....	3
INTRODUCCIÓN.....	4
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	6
<i>Etiología.....</i>	6
<i>Clasificación clínica de demodicosis.....</i>	8
<i>Predisposición racial y diagnóstico.....</i>	10
<i>Amitraz.....</i>	11
<i>Avermectinas y Milbemicinas.....</i>	12
<i>Relación entre la Glicoproteína P (P-gp) y la ivermectina.....</i>	17
<i>Toxicidad de la ivermectina.....</i>	19
<i>Tratamiento tópico de pioderma y demodicosis.....</i>	21
OBJETIVOS.....	24
Objetivo General.....	24
Objetivos específicos.....	24
MATERIAL Y METODO.....	25
Inclusión de los pacientes.....	25
Protocolo de tratamiento.....	26
RESULTADOS.....	27
<i>Figura 1 Distribución racial de perros diagnosticados con demodicosis generalizada.....</i>	28
<i>Figura 2 Distribución de sexos en los animales diagnosticados con demodicosis generalizada.....</i>	28
<i>Figura 3 Rangos etáreos de caninos positivos a demodicosis generalizada.....</i>	29
<i>Figura 4 Clasificación de demodicosis según edad de presentación de la enfermedad.....</i>	30
<i>Figura 5 Distribución de los diferentes tipos de pelajes de los caninos positivos a demodicosis generalizada.....</i>	30
<i>Figura 6 Porcentaje de caninos positivos a demodicosis con y sin enfermedad previa.....</i>	31
<i>Figura 7 Porcentaje de tratamientos previos recibidos por los individuos positivos a demodicosis generalizada.....</i>	32
<i>Cuadro 1 Signos clínicos presentados por los pacientes positivos a demodicosis generalizada.....</i>	33
<i>Cuadro 2 Distribución de las lesiones en las distintas areas corporales de los pacientes que completaron el tratamiento con ivermectina oral.....</i>	34
<i>Figura 8 Número de perros y los distintos estadios de vida de Demodex canis encontrados en los individuos positivos a demodicosis generalizada.....</i>	35
<i>Cuadro 3 Evolución de los 10 pacientes caninos positivos a demodicosis generalizada tratados con ivermectina oral en dosis de 0,6 mg/kg/día.....</i>	36
<i>Cuadro 4 Manejos terapéuticos adicionales recibidos por los pacientes tratados con ivermectina oral en dosis de 0,6 mg/kg/día.....</i>	38

Cuadro 5 Tiempo de tratamiento necesario para alcanzar la remisión completa de los signos clínicos y el alta parasitológica en perros positivos a demodicosis generalizada.....39

DISCUSIÓN..... 40

CONCLUSIONES..... 54

BIBLIOGRAFÍA.....55

ANEXO 1.....60

ANEXO 2.....65

ANEXO 3.....67

RESUMEN

La demodicosis generalizada canina es provocada por un ácaro habitante de la fauna normal de la piel, *Demodex canis*. Esta enfermedad puede ser clasificada en juvenil o adulta, dependiendo de la edad de presentación y generalmente cursa con alopecia, eritema, linfadenopatía, hiperpigmentación, pododermatitis, pioderma, y prurito. Algunas de las razas predispuestas a desarrollar demodicosis generalizada corresponden a Old English Sheep Dog, Collie, Pitbull Terrier, Dálmata, Gran Danés, Bulldog Inglés, Dachshund, Chiguagua, Boxer, Pug, Shar Pei y Beagle.

El diagnóstico confirmatorio para la demodicosis es el examen parasitológico, que consiste en el masajeo y raspado de la piel, profundo y extenso. La muestra se observa en el microscopio y se da por positivo si se aprecia al menos un huevo, un parásito adulto o uno juvenil.

Actualmente existen diversas alternativas de tratamiento para la demodicosis generalizada, siendo los más utilizados el amitraz en baños y la ivermectina subcutánea semanal, sin embargo, se ha documentado que sus eficacias son limitadas. Por ejemplo, el amitraz tiene una efectividad que varía entre 0 y 99 %, mientras que la ivermectina administrada por vía oral puede llegar a ser 100 % efectiva. Por este motivo, el objetivo de esta investigación consistió en evaluar la eficacia de la ivermectina administrada por vía oral en dosis de 0,6 mg/kg/día para el tratamiento de demodicosis generalizada canina. La investigación inicialmente estuvo conformada por 28 pacientes que en su mayoría correspondió a perros hembra de raza pura, de pelo corto, menores de 24 meses y con una historia de fracaso terapéutico. De los 28 pacientes iniciales, sólo 10

siguieron el estudio, logrando la remisión clínica de las lesiones y el alta parasitológica. Un paciente fue eliminado de la investigación por presentar sintomatología compatible con una sobredosis de ivermectina.

Todos los pacientes que recibieron ivermectina de acuerdo al esquema terapéutico aplicado presentaron mejoría clínica entre las 4 y 32 semanas y cura parasitológica entre las 16 y 36 semanas. En general se observó que la mejoría de los signos dermatológicos ocurrió antes que el alta parasitológica, esta situación constituye una limitante para el estudio ya que los dueños dejan de llevar a sus mascotas a los controles en las fechas indicadas.

La ivermectina administrada vía oral en dosis de 0,6 mg/kg/día, es una buena alternativa terapéutica para tratar la demodicosis generalizada canina. Sin embargo, la presentación de reacciones adversas exige un monitoreo frecuente de los pacientes al ser un esquema terapéutico “extra - etiqueta”, constituyendo también una fuente de riesgo para los pacientes.

ABSTRACT

Canine demodicosis is caused by *Demodex canis*, it is a mite inhabitant of the normal fauna of the skin. The generalized demodicosis can be separated in juvenile onset demodicosis or adult onset demodicosis, depending on the age of presentation. Some of the clinical signs are erythema, lymphadenopathy, hyperpigmentation, pododemodicosis and pruritus.

The diagnosis can establish with a skin scraping, the area affected skin should be squeezed firmly to extrude the mites from the hair follicles and skin scraping should be deep and extensive. Positive result is when to find an egg or an adult form, associated with the clinical signs. The treatment of generalized canine demodicosis currently used is based on baths with amitraz and ivermectin subcutaneous weekly.

28 dogs with generalized demodicosis included un this study, the diagnosis was made with a deep skin scraping. Most of the dogs were purebred, short hair and under two years old. Only 11 dogs kept the treatment with oral ivermectine at a dose of 0,6 mg/kg/daily.

One of the patients presented adverse reactions to the ivermectine, for that reason the study couldn't go on. As long as the therapy lasted, the patients were controlled once a month to evaluate the evolution of the clinical injuries an the life state of the mite.

All the patients who received according to the terapeutical outline presented clinic improvemet between the 4th and 32th weeks, and parasitological cure between the 16th and 36th weeks.

INTRODUCCIÓN

La demodicosis generalizada canina es una patología muy frecuente que puede afectar a caninos de diversas razas, sexo y edad. A pesar de que esta patología puede presentarse en cualquier etapa de la vida, afecta principalmente a individuos jóvenes menores de dos años de vida. Su diagnóstico es simple, rápido, específico y sensible, pero en la mayoría de los casos es mal diagnosticada. El error radica en que las lesiones provocadas por *Demodex canis* no son patognomónicas, si no que son muy similares a las provocadas por otros agentes, como *Sarcoptes scabiei*, *Microsporum canis*, *Microsporum gypseum* y *Trichophyton mentagrophytes*.

La similitud de las lesiones, especialmente las de tipo alopecicas y circunscritas, inducen al Médico Veterinario a elaborar una lista de prediagnósticos, cuya primera opción es atribuir la enfermedad a algún tipo de hongo. En el mejor de los casos toma una muestra y la envía al laboratorio y/o establece una terapia en base a baños o antimicóticos vía oral. Puede ocurrir también que lesiones de tipo alopecicas, eritematosas, escamosas más el signo de prurito hagan sospechar de que el paciente está cursando con sarna sarcóptica. Entonces se establece la terapia en base a baños con amitraz e ivermectina subcutánea semanal y a un sin fin de productos antisépticos, champús antibacterianos, antiseborreicos, etc. También es frecuente que estos pacientes sean sometidos a terapias infructuosas con corticoides como: dexametasona, betametasona o prednisona, sospechando de alguna causa alérgica que provoca la patología, agravando aún más el problema. Como se sabe, la demodicosis canina es más probable que se desarrolle en perros inmunosuprimidos que en caninos inmunocompetentes. Como consecuencia de tratamientos erróneos, generalmente el cuadro clínico de los pacientes empeora, comprometiendo su estado de salud general.

Los dueños al no ver mejoría se frustran, llegando incluso a considerar la posibilidad de eutanasiar a sus mascotas. Finalmente, llegan donde el Médico Veterinario especialista en dermatología, profesional que establece el diagnóstico y tratamiento definitivo. Una vez instaurada la terapia con ivermectina oral en dosis de 0,6 mg/kg/día, acompañada del uso de antibióticos y champús, según sea el caso, es posible detectar tanto la mejoría a nivel del estado de salud general como a nivel las lesiones dermatológicas.

Diversas investigaciones señalan el uso de ivermectina oral para el tratamiento de la demodicosis generalizada canina. Estas investigaciones han usado la ivermectina al 1% formulada para el ganado en dosis de 0,6 mg/kg/día, lográndose porcentajes de éxito entre 75 y 100%.

En el país la ivermectina no está registrada para pequeños animales, sumado a los antecedentes anteriormente explicados en relación al diagnóstico y tratamiento de la demodicosis canina, resulta fundamental contar con un estudio que evalúe la eficacia de la ivermectina utilizada por vía oral en dosis y ritmo horario adecuado para el tratamiento de esta patología de presentación frecuente en medicina veterinaria.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

El micro hábitat de la piel está compuesto por organismos comensales y transientes. Estos habitantes pueden ser ácaros, parásitos, virus, bacterias, hongos y levaduras. Los comensales ocupan cada nicho, otorgando protección al hospedero de una posible invasión con patógenos (Mason *et al.*, 1996). Los lípidos presentes en la piel, juegan un rol importante en la mantención de la permeabilidad de la barrera cutánea. Los ácidos grasos pueden inhibir la colonización de dermatofitos en la piel y el ácido linoleico posee actividad bactericida. Algunos de los lípidos antimicrobianos son generados por enzimas producidas por comensales microbianos (*Staphylococcus* y *Malassezia*). La producción de estas sustancias corresponde a una estrategia para inhibir competidores bacterianos. Los lípidos son probablemente el factor más importante para la sobrevivencia de los ácaros demodécicos. La grasa probablemente protege al ácaro de la desecación cuando migra fuera del folículo a la superficie de la piel en el proceso de colonización de otros folículos o al trasladarse a otro hospedero (Mason *et al.*, 1996).

Etiología

Demodex canis es un ácaro comensal del folículo piloso. Rara vez se ubica en las glándulas sebáceas y se encuentra en la mayoría de los perros después de su nacimiento. Su diseminación probablemente ocurre por activa migración desde la madre a los cachorros.

La demodicosis puede ser una enfermedad muy debilitante y pone en riesgo la vida del hospedero. Si bien es posible que haya transmisión del ácaro entre perros adultos, no se trata de una enfermedad contagiosa ni tampoco zoonótica.

Demodex canis posee 5 estadios en su ciclo de vida: huevo, larva, proninfa, deutoninfa y adulto (Barriga, 2002). El ácaro adulto se desarrolla a partir de un huevo fusiforme, a través de un estado larval de proninfa y ninfa en el exterior del hospedero (Mason *et al.*, 1996). La proninfa posee seis patas y más tarde al estado de ninfa posee ocho. El estado adulto conserva igual número de patas, pero son más prominentes (Mueller, 2002).

El ciclo de vida es de 20 a 35 días y la transmisión entre dos hospederos caninos ocurre después del nacimiento. Inicialmente el ácaro se encuentra sobre la cabeza y delante de las extremidades (Mason *et al.*, 1996) y no sobrevive más allá de 24 a 48 horas fuera del hospedero (Barriga, 2002). La transmisión en neonatos ocurre durante los dos primeros días de vida y se ha demostrado que puede ocurrir tempranamente a las 16 horas de nacido el cachorro (Scott *et al.*, 2002).

Generalmente se acepta que no existe transmisión de *Demodex* entre perros adultos (Mason *et al.*, 1996), sin embargo, esto puede ocurrir a través de la aplicación de soluciones cargadas con ácaros de la piel o bien mediante el contacto en un ambiente confinado, entre un perro sano y un perro con demodicosis generalizada. No obstante, en este tipo de infección la enfermedad progresiva no ocurre (Scott *et al.*, 2002).

Demodex canis se establece en el folículo piloso, irritando los queratinocitos y estimulándolos a producir queratina. Al irritar el folículo, el hospedero responde con hiperplasia celular y queratina folicular, otorgando las condiciones adecuadas para la sobrevivencia del ácaro. Éste lleva a cabo su proceso de alimentación, utilizando unas

estructuras llamadas quelíceros con bombas esofageales, puncionando y depletando los queratinocitos (Mason *et al.*, 1996).

Los ácaros rara vez se ubican en las glándulas sebáceas y aunque pueden encontrarse en linfonódulos, pared intestinal, bazo, hígado, riñón, vejiga urinaria, pulmón, tiroides, sangre, orina, y heces; cuando se localizan en estos lugares extracutáneos, generalmente se encuentran degenerados o muertos (Scott *et al.*, 2002).

Frente a determinadas situaciones, el ácaro se exagera y causa la enfermedad. Así, por ejemplo, en la demodicosis juvenil se describe como un defecto en la maduración del sistema inmune que favorecería la proliferación del ácaro. En tanto en la demodicosis adulta existiría una enfermedad sistémica, inmunosupresiva, como por ejemplo, hiperadrenocorticismo, hipotiroidismo y/o tratamientos con quimioterápicos o con corticoides (Mueller, 2002).

Clasificación clínica de demodicosis

La demodicosis puede ser clasificada en: **juvenil**, **adulta**, **escamosa**, **pustular**, **localizada** y **generalizada**. Si se presenta el cuadro clínico en menores de 2 años se considera **juvenil** y sobre esta edad, **adulta**. La **demodicosis escamosa** se presenta como parches alopécicos sin pioderma, mientras que la **demodicosis pustular** se manifiesta con pioderma secundario (Jofré, 2003). La **demodicosis localizada** afecta a menos de 5 áreas corporales, afectando principalmente cara y patas delanteras (Scott *et al.*, 2002). Se caracteriza por zonas con eritema, alopecia, escamas, con o sin prurito. La mayoría de los casos ocurren entre los 3 y 6 meses de edad y resuelve

espontáneamente, pero un 10% puede progresar a la forma generalizada (Mueller, 2002). La **demodicosis generalizada** provoca más de 5 lesiones localizadas, afectando a toda una región del cuerpo. Usualmente se inicia en la juventud (3 y 18 meses) y si las lesiones no resuelven espontáneamente, el perro ingresa a la adultez con la patología. Se puede encontrar alopecia, eritema, comedones, pápulas, pústulas, costras, linfadenopatía generalizada, pododemodicosis y prurito (Mueller, 2002). La alopecia es la caída del pelo (Scott *et al.*, 2002) y en el caso de la demodicosis se produce por foliculitis y furunculosis del folículo piloso. El folículo se atrofia, el pelo se quiebra y se cae. La pústula es una lesión primaria que corresponde a una elevación pequeña circunscrita de la epidermis, llena de pus. El eritema es el enrojecimiento de la piel, y la linfadenopatía es el aumento de volumen de todos los linfonódulos. Estos signos generalmente acompañan al pioderma que presentan la mayoría de los perros afectados por demodicosis. Es posible encontrar un aumento en la flora bacteriana comensal (*Staphylococcus* y *Malassezia*), trayendo como consecuencia la infección de la piel y la aparición de los signos anteriormente mencionados. La linfadenopatía se presenta debido a que la presentación de la demodicosis tiene un componente inmunosupresivo importante, inducido por el ácaro (Scott *et al.*, 2002).

Las lesiones se presentan en la cabeza, miembros y tronco, hasta generalizarse. Se produce hiperqueratosis, desórdenes seboreicos y pioderma secundario. La pododemodicosis puede presentarse sin lesiones generalizadas y podría ser secuela de una demodicosis anterior ocurrida en el resto del cuerpo. Sus lesiones digitales e interdigitales son susceptibles a pioderma secundario y el problema puede ser crónico y refractario a la terapia. La pododemodicosis es dolorosa, presentándose además edema de extremidades (Scott *et al.*, 2002).

Es posible encontrar casos de demodicosis en perros mayores de 2 años y la mayoría de éstos tienen dermatosis crónicas. La demodicosis generalizada adulta es rara, incluso puede comenzar tardíamente, por ejemplo, a los 14 años. Muchos de estos casos son compatibles con enfermedades sistémicas, farmacoterapia inmunosupresora o neoplasia (Scott *et al.*, 2002).

Predisposición racial y diagnóstico

Hay razas predispuestas a desarrollar demodicosis generalizada y estas son: Old English Sheep Dog, Afgano, Collie, German Sheperd, Staffordshire Terrier, Pitbull Terrier, Doberman Pinscher, Dálmata, Gran Danés, Bulldog Inglés, Boston Terriers, Dachshund, Chiguagua, Boxer, Pug, Shar Pei, Beagle y Pointer (Mueller, 2002).

El diagnóstico confirmatorio para la demodicosis es el examen parasitológico, obtenido mediante raspado de piel, profundo y extenso. La muestra obtenida se coloca en un porta objeto y se fija con lactofenol, observándose en el microscopio la proporción de ácaros juveniles versus adultos. Si se aprecia al menos un huevo, un parásito adulto o juvenil, se da por positivo. Se recurre a la histopatología en el caso del Shar Pei o en perros con lesiones fibróticas (Mueller y Bettenay, 1999) o en casos de pododemodicosis (Mueller, 2002).

Tratamiento

Actualmente existen varias opciones terapéuticas, cada una con resultados variables y no siempre completamente efectivos.

Amitraz

El amitraz (Mitaban[®]) corresponde a una diamida, N'-(2,4-dimetil fenil)-N-[[[2,4-dimetilfenil]imino]metil]-N- metilmetanidamida y se utiliza como acaricida e insecticida. Fue el primer producto con licencia para ser utilizado en el tratamiento de la demodicosis generalizada. Es un inhibidor de la monoamino oxidasa, agonista $\alpha 2$ adrenérgico e inhibidor de la síntesis de prostaglandinas (Mueller, 2004). Los efectos secundarios del amitraz son sedación, bradicardia, hipotermia, hipotensión, poliuria, hiperglicemia y vómito en perros que pesan menos de 5 kg. Sus efectos adversos pueden ser contrarrestados con el uso de yohimbina o atipamezole (Shipstone, 2000).

Es un producto de uso tópico y para optimizar su penetración en la piel se recomienda rasurar el pelaje del paciente y eliminar las costras, escamas y exudado. La solución debe ser aplicada en las áreas afectadas y en los lugares sanos. Si hay pododemodicosis se recomienda sumergir las patas y masajear suavemente. Se recomienda el uso de guantes y trabajar en un área ventilada para prevenir un eventual efecto irritante y problemas respiratorios en los humanos (Scott *et al.*, 2002). Para mejorar la efectividad, los perros pueden no enjuagarse entre las aplicaciones del producto (Mueller, 2004). Los protocolos son variables, en los Estados Unidos de América (E.E.U.U.) se utiliza amitraz al 0,025% durante dos semanas; en Alemania y Australia se utiliza al 0,05% semanalmente, mientras que en Francia recomiendan el uso del amitraz al 0,1% cada

semana. En algunos perros es posible controlar la demodicosis generalizada con baños de “mantención” realizados cada dos u ocho semanas (Scott, 2004). Los porcentajes de cura con el amitraz van desde el 0% al 99%, lo que se debe a diversos factores, tales como: gravedad del caso seleccionado, diferentes concentraciones de la solución o frecuencia de aplicación (Paradis 1999).

Cuando no se alcanza la cura con este producto es posible aumentar la frecuencia del uso del amitraz semanalmente o diariamente, incrementar la concentración del acaricida de 250 ppm a 1.250 ppm o mantener la dosis en 250 ppm durante 2 a 4 semanas. Si esto no da resultado se debe optar por el uso de lactonas macrocíclicas sistémicas como milbemicina, ivermectina o moxidectina (Paradis, 1999). Es posible observar cierta resistencia a la terapia con amitraz, situación que no ha ocurrido con la ivermectina. La demodicosis generalizada se considera resistente al amitraz cuando se prescribe baños con el producto al 0,025% durante 14 días y cuando se utiliza el producto al 0,05% una vez a la semana y no se observan resultados óptimos al evaluar la terapia durante las tres primeras semanas de tratamiento (Živičnjak, 2005).

Avermectinas y Milbemicinas

Dentro de los fármacos endectocidas encontramos el grupo de las avermectinas y el de las milbemicinas. Estos fármacos se caracterizan por tener potente actividad sobre parásitos internos y externos, y por su dosificación en $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso vivo. Actúan sobre nemátodos, insectos y ácaros (Lifschitz *et al.*, 2002).

Cada grupo se origina producto de la fermentación de un actinomiceto distinto, el *Streptomyces avermitilis* da origen a la familia de las avermectinas, encontrando dentro de ésta a la abamectina, ivermectina (IVM), doramectina, eprinomectina y selamectina. Del *Streptomyces cyaneogriseus* nace la familia de las milbemicinas, dentro de la cual se encuentra la nemadectina, moxidectina y milbemicina (Lifschitz *et al.*, 2002).

Los fármacos endectocidas se caracterizan por ser altamente liposolubles en la mayoría de los disolventes orgánicos, poco hidrosolubles y sensibles a la luz ultravioleta (González *et al.*, 2009).

El mecanismo de acción dentro de este grupo es similar, ellos actúan selectivamente y con gran afinidad sobre el receptor de glutamato acoplado a canales del ión cloro, presente en el sistema nervioso de los invertebrados y de las células musculares. Su activación produce un aumento de la permeabilidad celular para el ión cloro. El influjo de éste inhibe la actividad eléctrica de las células nerviosas en los nemátodos y en las células musculares de los artrópodos, causando una parálisis flácida y la muerte del parásito. También pueden interactuar con el neurotransmisor GABA. Este actúa como mediador de la transmisión de las interneuronas hacia las neuronas motoras en los nemátodos y de las motoneuronas a las células musculares en los artrópodos (Paradis, 1999).

El comportamiento farmacocinético de estas moléculas es distinto al compararlos con otros antiparasitarios, ya que los endectocidas poseen una prolongada

permanencia detectable en los distintos tejidos animales luego de su administración por diversas vías (Lifschitz *et al.*, 2002).

La IVM, la doramectina y la moxidectina son fármacos muy liposolubles, alcanzando altas concentraciones en aquellos tejidos donde se localizan los parásitos: mucosa abomasal e intestinal, piel y tejido pulmonar (Lifschitz *et al.*, 2002).

La cinética plasmática y la distribución de estos fármacos en los tejidos se ve afectada por la especie animal, por el tipo de formulación farmacéutica y vía de administración; también influye la velocidad de tránsito intestinal, la composición corporal y la raza. La glándula mamaria es otra importante vía de excreción de estos fármacos cuando se administra en animales en lactación, siendo el porcentaje de la dosis eliminada por la leche influenciado por el contenido graso de ésta (Lifschitz *et al.*, 2002).

El tipo de formulación farmacéutica afecta la absorción de los endectocidas desde el sitio en que es administrado. La IVM aplicada vía subcutánea en bovinos en formulación acuosa, alcanza una concentración plasmática mayor y se elimina más rápidamente en comparación a una formulación no acuosa. La IVM en formulación oleosa administrada por la vía subcutánea, se absorbe y elimina más lento en comparación a la preparación clásica del fármaco (propilenglicol y glicerol en proporción 60:40) (Lifschitz *et al.*, 2002).

El mayor flujo de sangre en el tejido intramuscular, comparado con el espacio subcutáneo, favorece la rápida absorción después de su administración. Sin embargo, la

inyección subcutánea de la droga tiende a tomar la forma del espacio en que es administrada, resultando en una mayor superficie de absorción, con respecto a la inyección intramuscular. Una mayor área de contacto entre la droga y los vasos sanguíneos, puede compensar el reducido flujo sanguíneo del tejido subcutáneo (Lifschitz *et al.*, 1999).

Al entrar a circulación sanguínea se unen a proteínas (albúminas y lipoproteínas). Se distribuyen a diversos tejidos como: intestino, pulmón y piel, acumulándose especialmente, en el tejido graso. Sufren un proceso de biotransformación en el hígado y en la grasa. Los fármacos endectocidas son eliminados en altas concentraciones a través de la bilis y heces, excretándose por esta vía más del 90% de la dosis administrada; mientras que por la vía urinaria se excreta un 2% del fármaco (González *et al.*, 2009).

Dentro del grupo de las avermectinas se encuentra la IVM (Ivomec[®], Eqvalan[®]) producto utilizado para el control de endo y ectoparásitos. Hace 15 años investigadores usaron la IVM para el tratamiento de la demodicosis generalizada, utilizando dosis de 400 µg/kg subcutáneamente, semana a semana por un total de ocho tratamientos con beneficios tangibles.

La eficacia de la droga fue reinvestigada usando altas dosis administradas diariamente en perros adultos con demodicosis generalizada crónica. Se utilizaron productos inyectables preparados al 1% para ovejas, vacunos, cerdos y equinos, administrándose por vía oral (Paradis, 1999).

La dosis oral de IVM que se utiliza hoy en día, se encuentra entre los 300 y 600 µg/kg de peso, existiendo varios protocolos (Paradis, 1999). La duración del tratamiento es variable, por ejemplo, Shaw y Foster, al igual que Shipstone (2000), proponen que el tratamiento debe durar entre diez y dieciocho semanas para lograr la remisión del parásito. Paradis (1999), por su parte, afirma que el tiempo para lograr la cura varía entre diez y cuarenta semanas. Mientras que Mueller y Bettenay (1999) afirman que el tratamiento debe durar al menos doce semanas.

En la mayoría de los casos, la duración del tratamiento se extiende un mes después del último raspado negativo. El porcentaje de cura es dosis dependiente y se ha llegado a una 100% de efectividad (Paradis y Laparriere, 1992).

El tiempo que se demora en lograr la cura de los signos clínicos es distinto a la cura parasitológica. Burrows (2000) afirma que muchos perros pueden parecer clínicamente normales antes de confirmar la negatividad a través de los raspados. Por lo que el tratamiento con IVM debe continuar 30 o 60 días hasta obtener la confirmación de la negatividad con un segundo raspado. Ghubash (2006) afirma que luego de cuatro semanas de tratamiento es posible observar un descenso significativo de las formas juveniles y huevos de *D. canis*, así como también, la muerte de los estados adultos del ácaro. A las ocho semanas no se observan huevos o larvas y al menos el 50% de los adultos están muertos. Guaguère, (1996) afirma que es posible obtener raspados negativos entre los 3 y 13 meses de tratamiento, utilizando dosis de 0,6 mg/kg/día oral.

Como es conocido, la IVM es un fármaco que puede ser administrado por vía intramuscular, subcutánea u oral, siendo rápidamente absorbida por cualquiera de estas rutas. Actualmente se están desarrollando formulaciones orales de IVM. En un estudio realizado en ovejas se probaron formulaciones orales de ivermectina, una presentación en tabletas y otra en solución. La ivermectina administrada en solución alcanzó un absorción media a las 10 horas, mientras que las tabletas la alcanzaron a las 20 horas (Mestorino *et al.*, 2003). También se comparó el tiempo que demora la ivermectina en alcanzar la concentración máxima ($T_{m\acute{a}x}$) en el plasma utilizando la vía oral versus la subcutánea, obteniendo un $T_{m\acute{a}x}$ de 1,33 días para la solución oral y 2,67 días para la administración subcutánea (Mestorino *et al.*, 2003).

Existen diferencias en cuanto a la concentración máxima de la IVM en el plasma y la persistencia en el tiempo cuando se administra por la vía oral y subcutánea. Al administrarla oralmente se alcanza una mayor concentración en comparación a la administración subcutánea; sin embargo, esta última persiste más tiempo. La cinética de absorción de ivermectina, la concentración y la absorción de ésta aumenta directamente al aumentar la dosis de la misma (Gokbulut *et al.*, 2006).

En perros, la ruta oral es más efectiva (situación similar se describe en caballos) y se absorbe más rápido que en rumiantes y cerdos. El “peak” en el plasma se logra en tres a cinco horas y la biodisponibilidad oral es mayor si se administra en tabletas masticables (González *et al.*, 2009). Existe una relación lineal entre la dosis y la absorción del fármaco (Daurio *et al.*, 1992).

Relación entre la Glicoproteína P (P-gp) y la ivermectina

La P-gp es una proteína transmembrana producto del gen de resistencia a múltiples drogas (MDR1). Se expresa en una gran variedad de tejidos anormales y normales como: intestino, hepatocitos, células renales tubulares, células endoteliales de los capilares cerebrales, por mencionar algunos. Su función es transportar xenobióticos desde el espacio intracelular al extracelular, devolviéndolos al lumen, en el caso del enterocito o hepatocito, o a la sangre en el caso de otros tipos celulares como células de la barrera hemato-encefálica (Mealey, 2004). Los mamíferos, a diferencia de nemátodos y artrópodos poseen receptores a GABA, sólo a nivel del sistema nervioso central. Para que se produzca toxicidad en mamíferos se requiere una mayor concentración de IVM, a diferencia de lo que ocurre con los nemátodos e insectos. Esta diferencia se debe al funcionamiento de la P-gp en la barrera hemato – encefálica de los mamíferos, ya que impide el ingreso de la IVM al sistema nervioso central. (Hopper *et al.*, 2002). La P-gp presente en esta estructura actúa evitando el ingreso de toxinas lipofílicas y de fármacos, como la IVM a tejidos cerebrales. Adicionalmente limita la absorción de drogas en el tracto gastrointestinal (Griffin *et al.*, 2005).

Muchas drogas son sustratos de la P-gp, entre los que se puede mencionar: agentes anticancerígenos (Doxorrubicina, Vincristina), hormonas esteroidales (Aldosterona, Dexametasona), agentes antimicrobianos (Doxiciclina, Eritromicina) y antifúngicos (Ketoconazol, Itraconazol). La P-gp también actúa sobre opioides (Loperamida, Morfina), drogas cardiacas (Digoxina, Diltiazem) e inmunosupresores (Ciclosporina, Tacrolimus). Otros sustratos sobre los que actúa corresponden a IVM, Amitriptilina, Ondansetron y Fenotiacínicos. Debido a la gran cantidad de sustratos sobre los que ejerce su acción es que se le atribuye a esta proteína una función crucial en la protección celular de la acción de xenobióticos.

A nivel intestinal, la P-gp actúa alterando la absorción oral de la IVM, disminuyendo su biodisponibilidad (Griffin *et al.*, 2005), aún cuando su absorción oral es más rápida (Gokbulut *et al.*, 2006). Se ha visto que la P-gp también reduce la captación de toxinas lipofílicas y de drogas desde el tracto gastrointestinal, aumentando su eliminación a través de secreciones biliares, intestinales o renales.

La IVM actúa además como modulador de la P-gp y si bien normalmente esta proteína actúa previniendo la absorción de la IVM, altas concentraciones de esta droga, podrían eventualmente saturar a la P-gp transportadora (Griffin *et al.*, 2005).

Toxicidad de la ivermectina

La IVM es potencialmente tóxica especialmente en razas como: Collie, Australian Shepherds, Old English Sheepdogs y Shetland Sheepdogs. Así por ejemplo, se ha observado toxicidad con dosis que van entre 200 y 40.000 µg/kg. Con dosis de 2.500 µg/kg se produce midriasis, mientras que con 5.000 µg/kg se produce temblor; con 10.000 µg/kg se presenta temblor y ataxia, mientras que con 40.000 µg/kg es posible causar la muerte (Mueller y Bettenay, 1999).

Dosis orales de 100 µg/kg (Pullian *et al.*, 1985) y 200-250 µg/kg (Hopper *et al.*, 2002) pueden provocar toxicidad neurológica en Collies.

Hopper *et al.* (2002) afirma que la DL₅₀ de ivermectina administrada oralmente en Collies se encuentra entre 200 y 400 µg/kg. En su investigación la DL₅₀ en esta raza fue

de 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$, cuando se administró ivermectina por vía oral y 200 – 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ cuando el fármaco se aplicó por vía subcutánea.

Algunas razas no susceptibles a la intoxicación con IVM, también pueden presentar signos de reacción adversa al medicamento. Por ejemplo, en Beagles la DL_{50} se encuentra en los 80 mg/kg , no obstante se ha reportado signos de intoxicación con dosis de 2 mg/kg cuando el fármaco se administra vía oral (Hopper *et al.*, 2002).

En los Collies y otras razas se describe una sensibilidad similar a la que se informa en investigaciones realizada en ratones frente al uso de IVM y su potencial tóxico. Se ha demostrado que la sensibilidad de los Collies se debe a una mutación (delección) del gen MDR-1. La mutación provoca un cambio a nivel del codón, esto se traduce en el término precoz de la lectura del gen MDR-1, generándose una proteína no funcional (Hugnet *et al.*, 2004).

Perros homocigotos para la delección [MDR-1 (mutante/mutante)] experimentan efectos neurológicos después de la administración de una dosis única de IVM (100 $\mu\text{g}/\text{kg}$). Los heterocigotos (salvaje/mutante) u homocigotos salvajes no presentan neurotoxicidad cuando se utilizan dosis de 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$, sin embargo, los heterocigotos pueden experimentar neurotoxicidad si se usan dosis mayores a 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$, especialmente si se administran diariamente (Mealey, 2004).

La mutación del gen MDR-1 en Collies parece estar ampliamente distribuida en la población. Esta raza posee un fenotipo de dos juegos de alelos mutantes que los hacen

susceptibles a la intoxicación con IVM. Hugnet *et al.*, (2004) reunió 83 Collies franceses (44 hembras y 39 machos), clínicamente sanos, cuyo rango de edad se encontraba entre 5 y 120 meses. Sólo fue posible obtener 25 muestras para extraer el DNA y determinar el genotipo. El 20% (5/25) de los perros estudiados resultaron homocigotos para el alelo normal, un 32% (8/25) heterocigoto y un 48% (12/25) homocigoto para el alelo mutante (Hugnet *et al.*, 2004). En la población estudiada el 80% posee al menos un alelo mutante para el gen MDR-1.

Mealey, (2004) en un estudio realizado en E.E.U.U observó un 22% de perros homocigotos para el genotipo normal (salvaje), un 35% homocigotos para el alelo mutante y un 42% de heterocigotos.

Tratamiento tópico de pioderma y demodicosis

El pioderma bacteriano es una infección tegumentaria considerada un signo de anomalía cutánea, metabólica o inmunológica (Scott *et al.*, 2002).

La piel canina posee una serie de características que la hacen susceptibles a infecciones: estrato córneo compacto, delgado, escasos lípidos intercelulares, y pH elevado (Scott *et al.*, 2002). Las infecciones cutáneas se clasifican en primarias o secundarias según la ausencia o presencia de una causa subyacente. Generalmente los estafilococos son los microorganismos aislados desde las infecciones tegumentarias.

Para resolver satisfactoriamente la infección cutánea se requiere identificar y corregir la causa de la infección. Las infecciones pueden ser tratadas utilizando productos tópicos o

sistémicos (Scott *et al.*, 2002). La selección del antibiótico debe basarse en la severidad y profundidad del pioderma. Los fármacos utilizados frecuentemente en medicina veterinaria corresponden a penicilinas, sulfamidas, macrólidos, fluoroquinolonas y cefalosporinas. En la mayoría de los casos se utilizan cefalosporinas de primera generación, como cefalexina o cefadroxilo para atacar patógenos Gram positivos. Estos antibióticos actúan sobre la pared celular de la bacteria, produciendo la lisis de ésta. La dosis y ritmo horario de cefalexina y cefadroxilo es de 20 a 30 mg/kg cada 12 horas, respectivamente (Mueller, 2002).

La terapia tópica de pioderma es muy beneficiosa para el paciente especialmente en el inicio del tratamiento de la demodicosis generalizada, principalmente en casos que presenten infecciones profundas y celulitis. Los agentes utilizados con mayor frecuencia son clorhexidina y peróxido de benzoilo. La clorhexidina corresponde a un desinfectante biguanídico que posee propiedades contra bacterias, hongos y virus. No es irritante y no se inactiva con material orgánico. Se puede utilizar en una concentración al 1- 4%. En el caso del pioderma se utiliza para aumentar la efectividad antibacteriana, sin embargo, podría retrasar la curación de las heridas (Scott *et al.*, 2002).

Otra alternativa es el peróxido de benzoilo, agente antibacteriano de amplio espectro que tiene efecto queratolítico, queratoplástico, antipruriginoso, y desengrasante. Es un agente oxidante que reacciona con materiales biológicos, es utilizado al 2,5-3%. Puede causar irritación en algunos perros, especialmente si son alérgicos (Mueller, 2002).

Si bien se describe el uso del amitraz como tratamiento inicial para la demodicosis canina, actualmente la tendencia es utilizar IVM oral, ya que con ésta se obtiene un porcentaje de éxito mayor en el tratamiento.

Además los baños con amitraz son difíciles de realizar, ya que requieren cierto tiempo de acción e implican un riesgo cuando se está manipulando el producto. Si se escoge realizar baños, es necesario realizar tricotomía y escoger un producto que sea queratolítico y queratoplástico, como lo es el peróxido de benzoilo. De esta manera cuando se opta por los baños para tratar la demodicosis no basta con la utilización de un sólo producto. La situación se simplifica al usar sólo ivermectina oral como tratamiento inicial para la demodicosis generalizada.

Actualmente existen diversas opciones de tratamiento y diferencias importantes en las eficacias de los protocolos reportados en la literatura que utilizan IVM. Debido a esto, esta memoria evaluó la utilización de la IVM oral para el tratamiento de la demodicosis generalizada canina, patología que puede ser invalidante para el paciente y frustrante para el médico veterinario.

OBJETIVOS

Objetivo General

Evaluar de la eficacia del tratamiento con ivermectina oral en pacientes caninos afectados por demodicosis generalizada.

Objetivos específicos

1. Caracterizar la población de perros diagnosticados con demodicosis generalizada
2. Evaluar la eficacia del tratamiento en relación a la población de parásitos observados en los pacientes
3. Evaluar la eficacia del tratamiento en relación a la evolución clínica de las lesiones.

MATERIAL Y MÉTODO

Inclusión de los pacientes

Se seleccionó pacientes caninos con motivo de consulta dermatológica que acudieron a la Clínica de Pequeños Animales de la Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias de la Universidad de Chile y al Hospital Clínico Veterinario U. de Chile, sede Bilbao. El estudio se realizó entre los años 2006 – 2008, periodo en el que se incluyeron todos los casos de caninos positivos a demodicosis generalizada. Los pacientes fueron evaluados por un médico veterinario especialista que a través del examen parasitológico diagnosticó la enfermedad. Los individuos además de ser positivos al examen parasitológico debieron registrar una historia de fracaso terapéutico previo (uso de amitraz, corticoides, antimicóticos). Toda la información del paciente quedó registrada en una ficha dermatológica especial (anexo 1).

El examen parasitológico consistió en masajear la zona lesionada, especialmente aquellas áreas pustulares, escamosas, eritematosas y alopecicas. Luego se realizó un raspado profundo de piel hasta obtener un sangrado leve. Esto se realizó con una hoja de bisturí N° 22 previamente embebido en lactofenol. La muestra se colocó entre un cubre y un porta objeto y se observó en un microscopio marca Zeiss® con el lente 10x. La muestra se consideró positiva al observar la presencia del parásito, ya sea, como huevo, juvenil o adulto, obteniéndose entonces el diagnóstico definitivo de demodicosis. Se realizó raspado de todas las lesiones con un máximo de 6 por cada animal.

En aquellos casos donde la demodicosis generalizada fue secundaria a una patología sistémica de base como hipotiroidismo o hiperadrenocorticismos, entre otras, se les solicitó a los pacientes perfil bioquímico, hemograma y perfil hormonal.

Se excluyeron del estudio aquellos individuos que correspondieron a razas susceptibles (o sus cruzas) de sufrir intoxicación con IVM.

Protocolo de tratamiento

Los pacientes incluidos en el estudio recibieron una dosis de 600 µg/kg/día (0,6 mg/kg/día) oral de IVM. La forma farmacéutica que se utilizó correspondió a Ivomec® (Merial) que contiene IVM al 1%, frasco de 50 ml (Paradis, 1999).

La terapia con IVM se mantuvo hasta obtener dos raspados negativos con diferencia de un mes y la remisión completa de las lesiones dermatológicas. En el caso que un paciente presentara pioderma bacteriano, recibió tratamiento vía oral con antibióticos y tratamiento tópico con baños semanales. Los antibióticos que se utilizaron fueron: cefadroxilo, amoxicilina + ácido clavulánico, cloxacilina y metronidazol. El antimicrobiano fue seleccionado de acuerdo a lo sugerido por el examen citológico, aislamiento y/o antibiograma. Los baños se realizaron con peróxido de benzoilo (2,5-5%), clorhexidina (2-3%) y avena (2,5%).

Las reacciones adversas que pudieron haberse presentado en los pacientes tratados con IVM fueron registradas en una ficha especial (anexo 2) (Honrubia *et al.*, 2002). El paciente que presentó signos de reacción adversa fue eliminado del estudio y recibió tratamiento sintomático.

RESULTADOS

Para la caracterización de la población de perros afectados por demodicosis generalizada se consideró todos los caninos incluidos inicialmente (n= 28). La evaluación de la eficacia se realizó en base a los diez pacientes que no abandonaron el estudio. Durante el periodo comprendido entre los años 2006 y 2008, 28 pacientes con signología compatible con demodicosis generalizada se presentaron a los recintos hospitalarios seleccionados para el estudio. El 100% de estos pacientes fue positivo al examen parasitológico directo de pelo y tenía historia de fracaso terapéutico, por lo que fueron incluidos en la investigación. De un total de 28 pacientes seleccionados, 17 (61%) abandonaron el estudio antes de constatar la mejoría clínica y el alta parasitológica. Del resto de los pacientes, diez continuaron el tratamiento hasta obtener dos raspados negativos separados por un mes y lograr la remisión completa de las lesiones.

En la figura 1 se presenta la distribución racial de los perros diagnosticados con demodicosis generalizada. Se puede observar que el 62% (17) eran raza pura, mientras que el 38% (11) eran mestizos.

En la figura 2 se presenta la distribución de sexos en los animales diagnosticados con demodicosis canina, predominando levemente las hembras (16) sobre los machos (12).

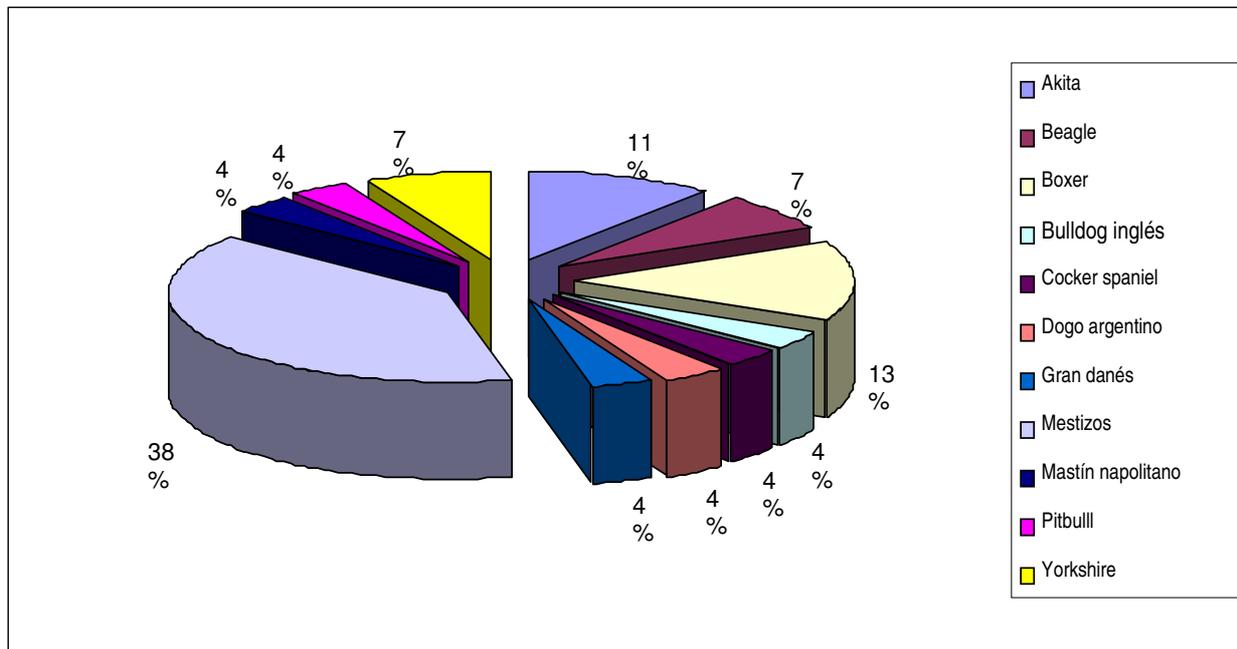


Figura 1: Porcentaje de razas caninas positivas a demodicosis generalizada incluidos en el estudio realizado entre los años 2006 – 2008 (n=28).

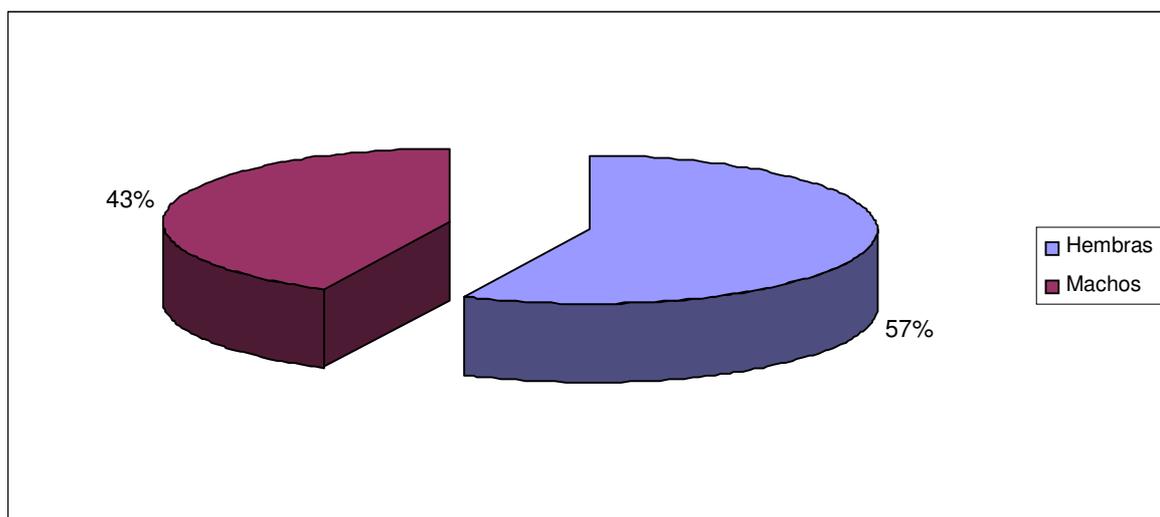


Figura 2: Porcentaje de hembras y machos positivos a demodicosis generalizada reunidos en el estudio realizado durante los años 2006 -2008.

En la figura 3 se presentan los rangos etáreos de caninos positivos a demodicosis generalizada. El 71% de los perros corresponde a caninos menores de dos años.

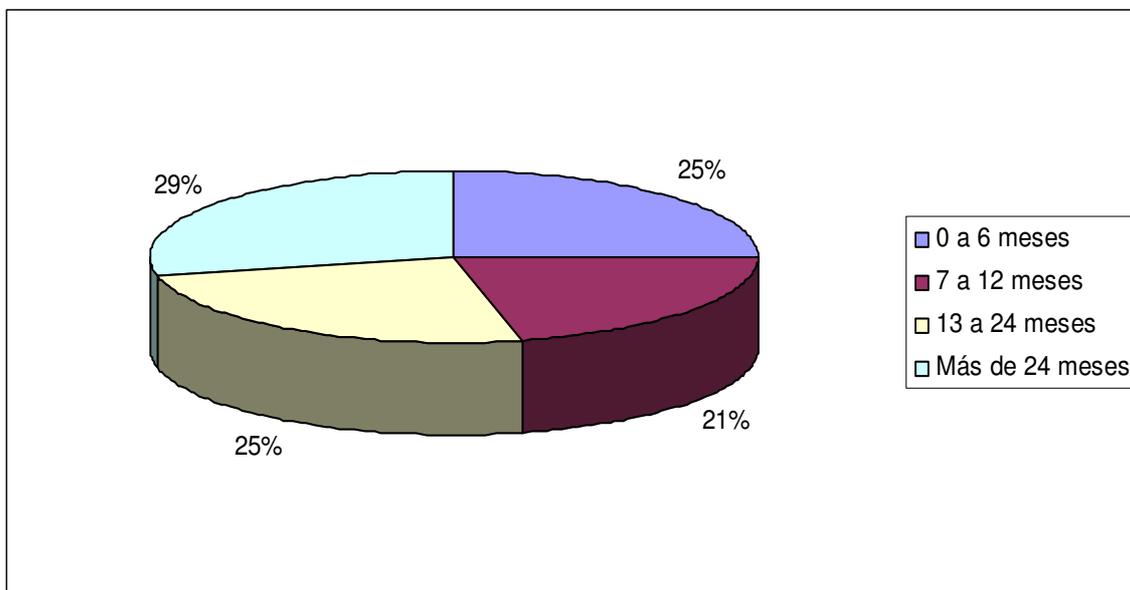


Figura 3: Porcentaje de pacientes caninos positivos a demodicosis generalizada según rango de edades en meses incluidos en el estudio realizado entre los años 2006 - 2008 (n=28).

En la figura 4 se presenta la clasificación de demodicosis según edad de presentación de la enfermedad, luego del diagnóstico confirmatorio de demodicosis generalizada. La demodicosis juvenil generalizada fue diagnosticada en 19 perros, mientras que la demodicosis adulta generalizada en 9 caninos.

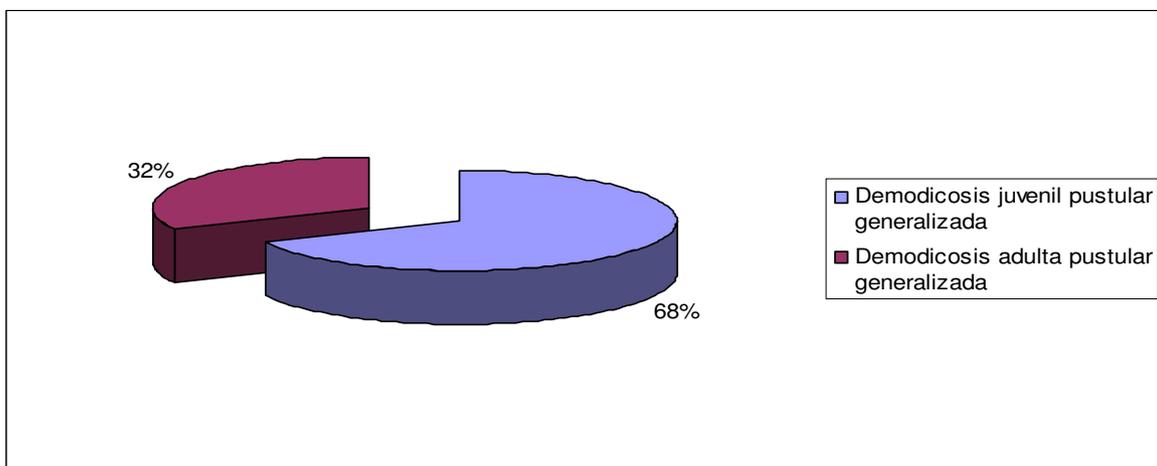


Figura 4: Porcentaje de demodicosis canina pustular generalizada juvenil v/s adulta (n=28).

En la figura 5 se presenta la distribución de los diferentes tipos de pelajes de los caninos positivos a demodicosis generalizada. Existe predominio del pelaje corto (15), sobre el pelaje largo (9) e intermedio (4).

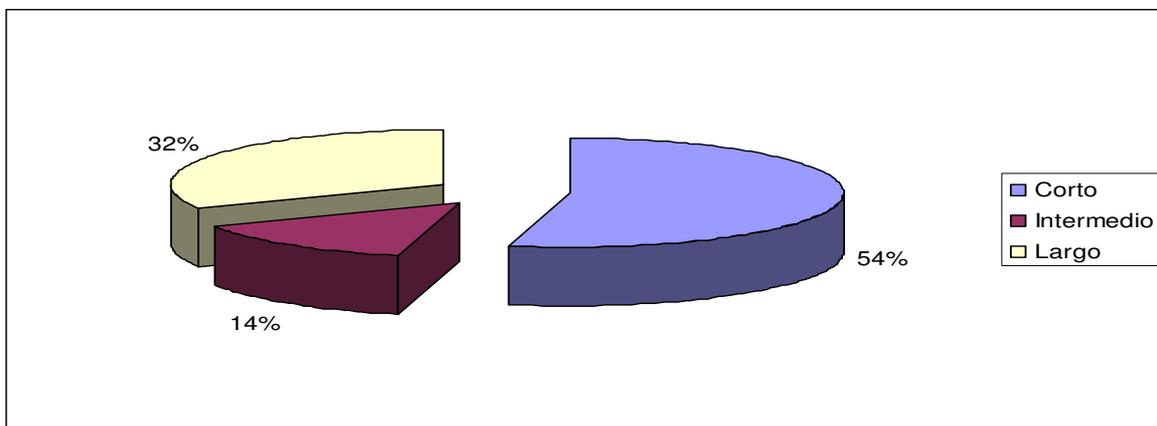


Figura 5: Porcentaje de pacientes positivos a demodicosis generalizada según tipo de pelaje de los individuos incluidos en el estudio realizado entre los años 2006- 2008 (n=28).

En la figura 6 se presenta el porcentaje de caninos que tenían el antecedente anamnéstico de haber sido diagnosticado con una enfermedad depresora de su sistema inmune y aquellos que no registraron enfermedades previas.

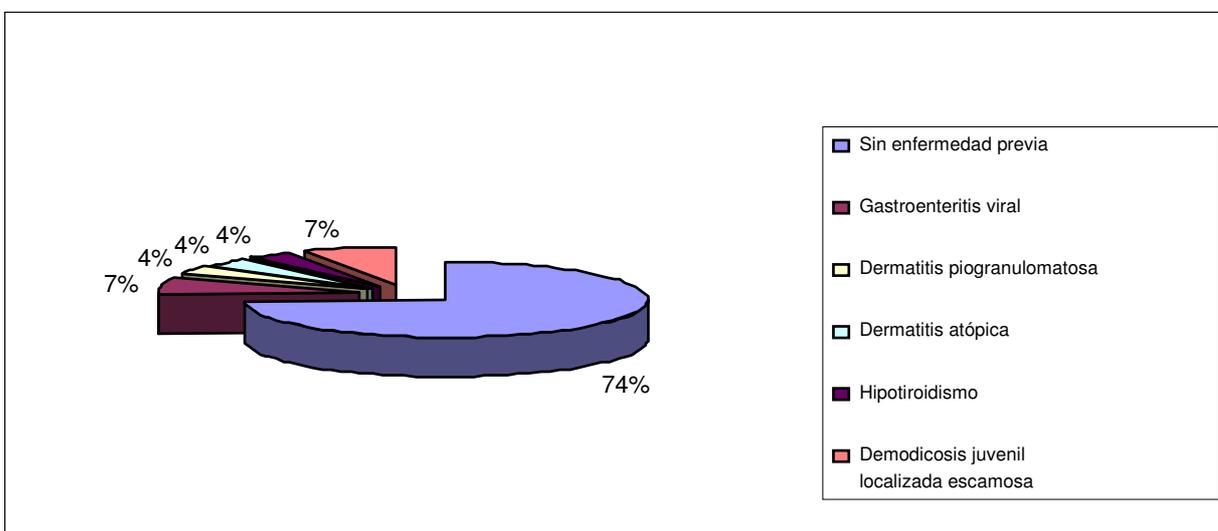


Figura 6: Porcentaje de pacientes positivos a demodicosis generalizada canina con y sin enfermedad previa incluidos en el estudio realizado entre los años 2006 – 2008 (n=28).

En la figura 7 se presenta una serie de tratamientos previos a los que fueron sometidos los pacientes en los que predominó el uso de IVM subcutánea semanal (10), los antimicóticos (13), ya sea tópico u oral y el uso de amitraz (6) en baños. Otros tratamientos incluyen el uso de antisépticos, productos queratolíticos y queratoplásticos, órgano fosforados y pomadas con antibióticos y corticoides.

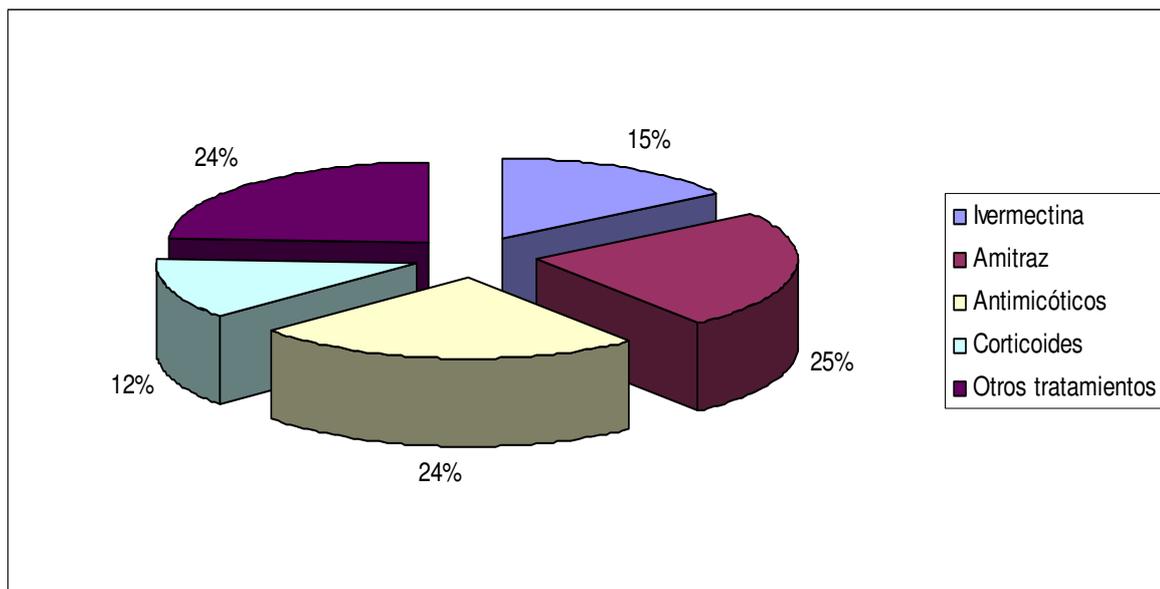


Figura 7: Porcentaje de tratamientos previos recibidos por los individuos positivos a demodicosis generalizada (n: 28).

En el cuadro 1 se presentan los signos clínicos observados en los pacientes que fueron tratados con IVM oral en dosis de 0,6 mg/kg/día y que completaron el estudio (n= 10). La distribución de las lesiones en las distintas áreas corporales de los caninos es variada, abarcando tres grandes áreas: cabeza, tronco y podal. Las zonas afectadas se presentan en el cuadro 2. Las imágenes de las lesiones se presentan en el anexo 3.

Cuadro 1: Signos clínicos presentados por los pacientes positivos a demodicosis generalizada que recibieron tratamiento con IVM oral en dosis de 0,6 mg/kg/día y que completaron la terapia (n=10).

Signos	Paciente										
	1	2	3	4	5	7	8	9	10	11	
Alopecia	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P
Pústulas	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P
Eritema	P		P	P	P		P				P
Linfoadenopatía generalizada	P				P	P		P			P
Pioderma	P	P				P	P	P			
Prurito			P	P				P	P		
Pododermatitis			P				P		P	P	
Hiperpigmentación			P	P	P			P			
Hiperqueratosis			P		P			P			
Escamas				P		P		P			
Seborrea		P			P						P
Costras	P							P			
Pápulas								P	P		
Collarete						P		P			
Comedones										P	
Queilitis						P					
Hidrosis					P						

P: Presente. Las celdas vacías indican que no hubo signos en los pacientes.

* El canino 6 fue eliminado del estudio debido a que presentó signos de intoxicación con IVM, luego de instaurada la terapia.

Cuadro 2: Distribución de las lesiones en las distintas áreas corporales de los pacientes que recibieron tratamiento con IVM oral en dosis de 0,6 mg/kg/día y que completaron el tratamiento.

Paciente	Áreas corporales		
	Cabeza	Tronco	Podal
1	Cuello	Abdomen, axila	Tarsos
2	Cabeza, cuello	Abdomen, tronco	---
3	---	Abdomen axilas, muslos, tórax	Patas
4	Periocular	Cola, tronco	Patas
5	Cara	Abdomen, tronco	Patas , manos
7	Periocular, cara	Pecho, axilas	Manos
8	Oídos	Tronco	Patas
9	---	Abdomen, cola	Patas, carpos, tarsos
10	Oídos	Abdomen, cola	Patas
11	---	Abdomen, escápula, tronco	Patas

* El canino 6 fue eliminado del estudio debido a que presentó signos de intoxicación con IVM, luego de instaurada la terapia.

--- indica ausencia de lesiones.

En la figura 8 se observa el número de perros y los distintos estadios de vida de *D. canis*, encontrados en las muestras de piel de los pacientes diagnosticados con demodicosis generalizada canina, obtenidos a través del raspado profundo en la primera consulta. En todos los individuos se encontró formas adultas del ácaro, en 26 de ellos formas juveniles y en 25 huevos.

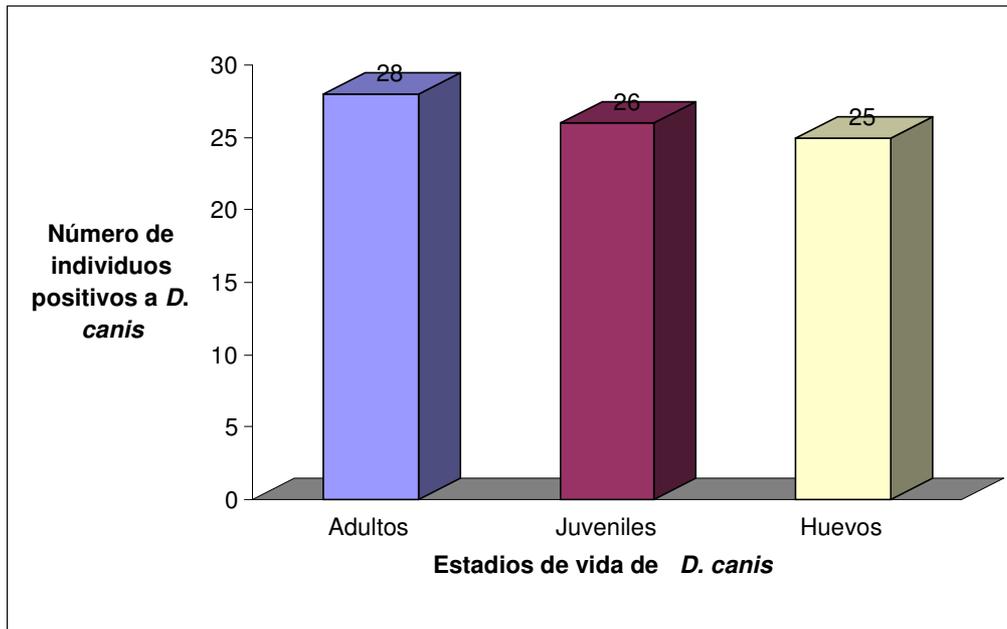


Figura 8: Estadios de vida de *D. canis* encontrados en los 28 caninos positivos a demodicosis generalizada durante el examen parasitológico realizado en la primera consulta.

De los 11 pacientes que participaron en el estudio, diez (91%), no presentaron reacciones adversas a la IVM, mientras que uno (9%) si lo hizo. Este último paciente presentó salivación y midriasis por lo que fue eliminado del estudio, recomendándose como alternativa de tratamiento baños semanales con amitraz.

En el cuadro 3 se resume la evolución de los signos clínicos y los estadios de vida de *D. canis* de acuerdo a las fechas de consulta y control, de los diez pacientes que fueron tratados con IVM 1% en dosis de 0,6 mg/kg vía oral cada 24 horas y que terminaron su tratamiento. Algunos de los signos que más se repiten corresponden a alopecia, pústulas, eritema, prurito, linfadenopatía y pioderma. En relación a los diferentes estadios de vida del ácaro se puede mencionar que todos los individuos presentan formas adultas, variando en cada paciente la presencia de formas juveniles y huevos.

Cuadro 3: Evolución de los 10 pacientes caninos positivos a demodicosis generalizada tratados con IVM en dosis de 0,6 mg/kg/día vía oral. Se presenta fecha de control, signos clínicos y estadios parasitarios para cada paciente.

Paciente	Primera consulta**	Control 1	Control 2	Control 3	Control 4		
1	12/7/2006	28/07/2006	21/08/2006	02/10/2006	17/11/2006		
	Alopecia Pústulas Costras	Pioderma Eritema LA	Alopecia	S/S	S/S	S/S	
	Adultos Juveniles Huevos	Adultos	Negativo	Negativo	Negativo		
2	17/01/2007	24/01/2007	27/03/2007	22/05/2007	22/06/2007		
	Pústulas Alopecia	Pioderma Seborrea	Pústulas Alopecia Eritema	Pústula Alopecia	HQ HP LA	S/S	S/S
	Adultos Juveniles	Adultos	Negativo	Negativo	Negativo		
3	15/03/2007	09/05/2007	11/06/2007	11/07/2007	03/12/2007		
	Alopecia Pústulas HQ HP	Prurito Eritema PD	Alopecia HP	S/S	S/S	S/S	
	Adultos Juveniles Huevos	Adultos	Negativo	Negativo	Negativo		
4	14/05/2007	23/05/2007	20/06/2007	03/09/2007	15/10/2007		
	Alopecia Escamas Pústulas	Prurito Eritema HP	Alopecia HP	S/S	S/S	S/S	
	Adultos Juveniles Huevos	Adultos	Negativo	Negativo	Negativo		
5	22-05-2007	26/06/07	19/06/2007	28/08/2007	21/10/2007		
	Pústulas Alopecia HQ HP Eritema	Prurito Hidrosis Seborrea Pioderma LA	Alopecia Pústulas HQ HP	S/S	Alopecia	S/S	
	Adultos Juveniles Huevos	Adultos Juveniles Huevos	Adultos Juveniles	Negativo	Negativo		
7	07/08/2007	21/08/2007	25/09/2007	27/11/2007	18/12/2007		

	Alopecia Pústulas Collarete Pioderma	Queilitis Escamas LA	Alopecia Escamas	S/S	S/S	S/S
	Adultos Juveniles Huevos		Adultos Juveniles	Adultos	Negativo	Negativo
	02/10/2007		23/10/2007	20/11/2007	04/12/2007	18/12/2007
8	Alopecia PD Pústulas	Eritema Pioderma	Alopecia Eritema PD	Alopecia	S/S	S/S
	Adultos Juveniles Huevos		Adultos	Adultos	Negativo	Negativo
	24/03/2008		14/04/2008	16/06/2008	14/07/2008	11/08/2008
9	Alopecia generalizada Escamas Collarete Costras LA	Pápulas Prurito Pioderma HP HQ	Alopecia Prurito Seborrea seca	Alopecia	S/S	S/S
	Adultos Huevos		Adultos	Adultos	Negativo	Negativo
	31/03/2008		21/04/2008	19/05/2008	23/06/2008	21/07/2008
10	Alopecia Pápulas Prurito,	Comedones PD	Alopecia Prurito PD	Alopecia Comedones Prurito	S/S	S/S
	Adultos Juveniles Huevos		Adultos	Adultos	Negativo	Negativo
	03/04/2008		14/07/2008	30/09/2008	14/10/2008	14/11/2008
11	Alopecia Eritema Seborrea oleosa	Pústulas LA PD	Alopecia PD Eritema	Alopecia Eritema	Alopecia Eritema	Alopecia Eritema
	Adultos Juveniles Huevos		Adultos Juveniles	Adultos	Negativo	Negativo

S/S: Sin signos clínicos; HP: hiperpigmentación; HQ: hiperqueratosis; LA: linfadenopatía; PD: pododermatitis.

* El canino 6 fue eliminado del estudio debido a que presentó signos de intoxicación con IVM, luego de instaurada la terapia.

** Inicio de tratamiento con IVM oral en dosis de 0,6 mg/kg/día.

En el cuadro 4 se presentan los manejos terapéuticos a los que fueron sometidos los caninos positivos a demodicosis generalizada. Todos los pacientes recibieron tratamiento con IVM oral en dosis de 0,6 mg/kg/día, administrándose además antibióticos y productos tópicos definidos para cada caso en particular.

Cuadro 4: Manejos terapéuticos adicionales administrados en pacientes caninos positivos a demodicosis generalizada.

Tratamiento*	Pacientes										
	1	2	3	4	5	7	8	9	10	11	
Amoxicilina + Acido clavulánico 500mg					x	x					
Cefadroxilo 500 mg.	x	x	x	x	x			x	x	x	
Metronidazol 250mg	x										
Cloxacilina 250mg/5ml		x									
Peróxido de benzoilo 2,5% baño semanal	x		x			x	x	x			
Peróxido de benzoilo 5%, baño semanal		x			x						
Clorhexidina 2% baño semanal										x	
Clorhexidina 3% baño semanal	x				x						
Champú de avena 2,5% baño semanal								x			

*La terapia con antibióticos y baños semanales se evaluó en cada control y se mantuvo hasta la remisión de los signos clínicos.

En el cuadro 5 se observa el tiempo que duró el tratamiento en semanas para alcanzar la remisión completa de los signos clínicos y lograr el alta parasitológica en caninos positivos a demodicosis generalizada tratados con dosis de IVM de 0,6 mg/kg/día vía oral. Se puede observar que la remisión de los signos dermatológicos ocurre antes de lograr la cura parasitológica, no obstante en ambos casos la mejoría se logra a largo plazo.

Cuadro 5: Tiempo de tratamiento necesario para alcanzar la remisión completa de los signos clínicos y el alta parasitológica en perros positivos a demodicosis generalizada tratados con IVM de 0,6 mg/kg/día vía oral.

Paciente	Remisión de signos clínicos	Alta parasitológica
1	6,5 semanas	18 semanas
2	17,8 semanas	23 semanas
3	9,8 semanas	33 semanas
4	4 semanas	22 semanas
5	8,2 semanas	19 semanas
7	6,8semanas	20 semanas
8	8,5 semanas	11 semanas
9	20 semanas	20 semanas
10	11,8 semanas	16 semanas
11 *	Sin remisión completa de signología *	36 semanas

*El paciente logró el alta parasitológica, a pesar de seguir presentando signología clínica

DISCUSIÓN

La demodicosis es una enfermedad que puede afectar a caninos de cualquier raza y sexo. Del total de perros incluidos inicialmente en el estudio, la mayoría se trató de perros de raza pura, correspondiendo algunas de ellos a Akita, Boxer, Beagle, Bulldog inglés, y Pitbull. Estos resultados concuerdan con la bibliografía estudiada, donde diversos autores que estudiaron las poblaciones de perros afectados por demodicosis generalizada, afirman que existe una clara tendencia de esta enfermedad a afectar a perros de raza pura. Así, por ejemplo, Mueller y Bettenay (1999) entre sus casos estudiados reunieron las siguientes razas: Border Collie, West Highland White Terriers, Pastor Alsaciano y Samoyedo. En tanto que Shaw y Foster (2000) estudiaron 25 casos de perros con demodicosis generalizada, donde 15 de ellos correspondían a pequeños terriers, predominando el West Highland White Terriers y la raza Shit Zu. Así también, Scott *et al.* (2002) señalan que la demodicosis es más común en perros de razas como el Shar Pei, Bulldog Inglés, Gran Danés, Boston Terrier y Boxer. Hillier y Clifford (2002) indican que la demodicosis también puede afectar a las razas Dachshund, Scottish Terrier y Fox terrier. Los caninos reunidos en el estudio realizado por Živičnjak (2005) entre los años 1993 y 2003, en su mayoría correspondían a perros de raza pura o a sus cruces (78,6%) mientras que los perros mestizos tuvieron menor participación (21,4%). Karakurum *et al.*, (2007), recientemente estudió 16 caninos con demodicosis generalizada, de los cuales 14 eran de raza pura y 2 eran mestizos. Algunas de las razas correspondieron a Pointer, Pitbull Terrier, German Shepherd, y Cocker Americano.

En relación a la distribución de sexo en caninos con demodicosis el escenario presentado por la literatura internacional no es concluyente. Hillier y Clifford (2002), detectó 3 hembras de 4 pacientes positivos a demodicosis. Živičnjak (2005) por su parte

reclutó 517 perros, de los cuales el 51,4% eran machos, mientras que el 48,6% eran hembras. Karakurum *et al.*, (2007) de un total de 16 caninos, obtuvo 6 hembras y 10 machos. En esta investigación, las hembras (16) superaron levemente a los machos (12).

Debido a que uno de los factores predisponentes de esta enfermedad es el estrés, se esperaría que se afectaran más hembras que machos, ya que el celo y parto son estados en los que se ha documentado un mayor estrés en los animales (Scott *et al.*, 2002). Este fue el caso de una de las pacientes de este estudio que presentó demodicosis adulta generalizada en su periodo de estro y que en su etapa de cachorro ya había presentado demodicosis juvenil localizada.

La edad es un factor determinante a la hora de presentar la enfermedad en los caninos. La susceptibilidad a presentar demodicosis podría explicarse en la capacidad del sistema inmune de los individuos, especialmente la inmunidad celular (linfocitos T) para defenderse del ácaro. En el caso de los cachorros el factor inmunosupresor está asociado al estrés, mientras que en los adultos, a las enfermedades inmunosupresoras (Scott, *et al.*, 2002).

En este estudio los pacientes fueron diagnosticados con demodicosis juvenil generalizada (antes de los 2 años) y demodicosis adulta generalizada (después de los 2 años). De los 28 individuos positivos, 19 tenían menos de 24 meses, mientras que de los once individuos que terminaron el tratamiento, 7 correspondieron a perros menores de un año de vida. Sólo uno presentó la enfermedad a los 9 años de vida. Karakurum *et al.*, (2007) en su investigación reunió 16 pacientes cuyas edades fluctuaron entre 1,5 (17 meses) y 7 (84 meses) años de edad. En el estudio de Živičnjak (2005), el 39,8% de los

517 individuos reunidos tienen menos de 12 meses, un 38,8% se ubica entre los 12 y 18 meses; mientras que un 18,5 % tienen entre 19 y 24 meses y un 2,7% sobre 24 meses. Ghubash (2006) afirma que la demodicosis juvenil ocurre durante los primeros 18 meses de edad, al igual que Scott *et al.*, (2002) quien describe que la demodicosis generalizada comúnmente comienza en los cachorros, entre los 3 y los 18 meses de edad. Señala además que el diagnóstico de demodicosis generalizada en perros mayores de 2 años no es raro, describiendo que la mayoría de estos perros sufrieron de dermatosis crónicas previas. En cuanto a la demodicosis adulta sobre los 4 años, Scott *et al.*, (2002) señalan que existen patologías de base, tales como hiperadrenocorticismo o hipotiroidismo que predisponen a desarrollar demodicosis, siendo el caso de uno de los pacientes de esta investigación que presentó hipotiroidismo a los 9 años. Hillier y Clifford (2002) en su estudio presentaron un macho castrado de 5 años que padecía de hiperadrenocorticismo iatrogénico y que secundariamente desarrolló demodicosis adulta generalizada.

El pelaje es un factor predisponente para la presentación de la demodicosis generalizada. En este estudio predominaron los perros con pelaje corto (15), situación que coincide con lo manifestado por Scott *et al.*, (2002).

Los tipos de pelo en los caninos pueden clasificarse en pelaje normal o intermedio, corto y largo. El pelaje normal es típico del Pastor Alsaciano. El pelaje corto puede ser grueso o fino. El grueso es típico de los Terriers, mientras que el fino es característico de los Boxers. El pelaje largo se puede dividir en pelaje largo fino y el grueso o lanudo (Scott *et al.*, 2002). El primero es característico de los Cocker Spaniel, Pomerania y Chow chow, mientras que el lanudo es típico de la raza Poodle. La razón de por qué los perros

de pelaje corto se ven más afectados por la demodicosis generalizada es desconocida. Sólo sería posible establecer una relación entre la raza y el pelaje corto, ya que muchas de las razas susceptibles coincidentemente presentan pelo corto, por ejemplo, los Terriers o Boxers.

En esta investigación el factor común entre los pacientes que presentaron demodicosis generalizada canina, es haber sufrido o haber estado cursando una enfermedad de base; o estar viviendo un proceso fisiológico como el estro al momento del diagnóstico de demodicosis. Las patologías como: distemper, hipotiroidismo, dermatitis atópica y dermatitis piogranulomatosa, debilitan el sistema inmune del paciente, mientras que el estro, produce una situación de estrés que se traduce en la disminución de las defensas en el organismo. Cinco de los pacientes incluidos en el estudio habían presentado alguna de estas enfermedades.

Los mecanismos por los que estas patologías predisponen a demodicosis son conocidos y están bien documentados en la literatura. El distemper es una enfermedad viral que presenta tropismo por los tejidos epiteliales, por el sistema nervioso central y que causa inmunodepresión, especialmente de la inmunidad mediada por linfocitos T y B (Sherding, 1996).

El hipotiroidismo es un trastorno multisistémico, cuyos signos clínicos se reflejan en la disminución de las funciones metabólicas celulares por deficiencia de la hormona tiroidea (Birchard *et al.*, 1996). La acción deficiente de esta hormona es responsable de la dermatosis canina más común y su causa más importante es la tiroiditis linfocítica (autoinmune). La hormona tiroidea cumple un rol fundamental en la diferenciación y

maduración de la piel, al igual que en el mantenimiento de la función cutánea normal (Scott *et al.*, 2002).

La dermatitis piogranulomatosa es una enfermedad subaguda o crónica que se presenta como una reacción tisular circunscrita, localizándose alrededor de uno más focos y con predominando el tipo celular macrófago o histiocito (Scott *et al.*, 2002).

La dermatitis atópica es una afección genética en la cual un individuo se vuelve sensible a diversos antígenos ambientales, corresponde a una afección mediada por anticuerpos. Tienen un rol importante en el proceso patológico la Inmunoglobulina E (IgE), la IgG alérgenospecífica, células de Langerhans, células T y eosinófilos (Scott *et al.*, 2002).

Por último, el estro es una situación fisiológica estresante y corresponde a un factor predisponente para presentar enfermedad. Este fue el caso de uno de los pacientes que presentó demodicosis adulta generalizada asociada a esta situación.

En este estudio se observó que todos los individuos fueron diagnosticados erróneamente y sometidos a tratamientos infructuosos en base a corticoides, antimicóticos, baños con amitraz e incluso IVM subcutánea aplicada semanalmente. En gran medida este error se debe a las características que adquieren las lesiones. Se trata de lesiones alopécicas, circunscritas y escamosas, debido a esto, existe la tendencia a atribuir gran parte de los problemas dermatológicos frecuentes a la sarna sarcóptica y a dermatofitosis. Silva *et al.* (2003) al estudiar la infección y colonización por dermatofitos en cánidos plantean que pueden ser considerados hospederos asintomáticos, al no presentar lesiones. En su estudio reunió 121 perros con lesiones dérmicas alopécicas, escamosas y eritematosas,

especialmente en la zona de la cabeza y cuello, además de prurito. De los 121 animales enfermos, sólo 59, (48,8 %) tuvieron diagnóstico confirmatorio de dermatofitosis, mediante aislamiento y/o visualización microscópica.

De lo anterior se puede desprender lo siguiente. La demodicosis debe ser diagnosticada por un examen confirmatorio, cual es la visualización de parásitos al microscopio, ya que el tipo de lesiones no son únicas para esta enfermedad y por otro lado, no contar con el diagnóstico definitivo conlleva a aplicar tratamientos erróneos en los pacientes, los que a su vez son costosos, muchas veces tóxicos, prolongados en el tiempo y que claramente no solucionan el problema al no atacar la causa de la enfermedad, perpetuándose el cuadro. Pese a lo anterior, es decir, contar con el diagnóstico y aplicar el tratamiento correcto, puede ocurrir que éste fracase.

Burrows (2000) propone algunas razones acerca de la falla en el tratamiento de los perros con demodicosis generalizada. Errores al identificar y controlar el pioderma, favorece que se perpetúe la demodicosis generalizada. Algunos individuos que cursan con pioderma profundo presentan letargia, fiebre, linfadenopatía y septicemia. Un correcto examen citológico de rutina, obteniendo una muestra desde una pústula o exudado para identificar los microorganismos y conocer su susceptibilidad antimicrobiana, permite controlar el pioderma profundo.

Otra causa que perpetúa la demodicosis es la no identificación de una enfermedad de base, existiendo una alta relación entre la demodicosis canina adulta y una enfermedad sistémica primaria. Por lo anterior deben realizarse exámenes de rutina como: hemograma, perfil bioquímico y evaluación hormonal. El porcentaje de cura mejora al

tratar la enfermedad de base, ya que la demodicosis no se resuelve espontáneamente cuando sólo se trata esta enfermedad (Burrows, 2000).

Otro error en el diagnóstico de la enfermedad podría atribuirse a una inadecuada toma de muestra. Es frecuente que se tomen muestras de pelo por abulsión de alrededor del pelo y no se realice un adecuado masajeo de la zona a muestrear. El *D. canis*, es un ácaro que vive en el folículo piloso y para poder sacarlo es necesario masajear y oprimir la lesión y posteriormente realizar un raspado profundo de la piel en dirección del crecimiento del pelo hasta observar un leve sangrado. Shipstone (2000) afirma que el diagnóstico es relativamente fácil, ya que se requiere de un raspado profundo de la piel, aplicando aceite en la zona de la muestra para recolectar los restos de epitelio. Mueller (2008) coincide con el diagnóstico a través del raspado profundo, proponiendo además el uso de tricograma. Este autor sugiere que el área afectada desde donde se toma la muestra debe ser de 1-2 cm en dirección del crecimiento del pelo hasta observar un leve sangramiento de los capilares. Afirma que pápulas y pústulas son buenos sitios para realizar el raspado. Ghubash (2006) al igual que los autores mencionados anteriormente, coincide en que el raspado profundo es el método diagnóstico más adecuado y sugiere obtener muestras de tres a cinco lugares para determinar la extensión de la enfermedad. Describe que las muestras deben ser observadas en el microscopio con aumento 10x.

Los signos clínicos más frecuentes reportados en este estudio fueron alopecia, pústulas, linfadenopatía, eritema y prurito. Situación similar a la descrita por Hillier y Clifford (2002) y Scott *et al.* (2002). Ghubash (2006) afirma que los signos más comunes corresponden a alopecia, eritema, pápulas, pústulas, comedones, foliculitis y furunculosis. Si bien sólo hubo cuatro pacientes que presentaron pododermatitis, es

importante destacarlo, ya que, la pododermatitis parasitaria es bastante común y la demodicosis es la causa más importante (Scott *et al.*, 2002).

El prurito es uno de los síntomas más frecuentes en dermatología, y se traduce en ganas de rascarse. Es importante señalar que la demodicosis no es una patología que cause prurito *per se*, como ocurre con la sarna sarcóptica. Lo que sucede es que el prurito parece estar asociado a la contaminación bacteriana que sufren estos pacientes y cualquier tipo de alérgeno agrava el problema.

De los 11 individuos que fueron diagnosticados inicialmente, 1 paciente (mestizo) presentó reacciones adversas al administrar IVM oral, siendo excluido del estudio. Este paciente había sido diagnosticado con distemper y producto de ello quedó con secuelas neurológicas leves. Al momento de hacer el diagnóstico de demodicosis éste se encontraba recibiendo tratamiento con gabapentina. La dueña describió signos como salivación y midriasis, luego de la administración de IVM, por lo que se decidió suspender la terapia y tratar los síntomas. El animal que presentó los signos de intoxicación era mestizo, tal vez dentro de su pedigree podría existir algún ancestro que sea de la raza susceptible o bien ser heterocigoto para el gen MDR-1 mutante y de esta manera presentar fallas en la expresión de la P-gp. Otras posibles causas incluyen un mal manejo de la dosis, signología asociada a secuelas de distemper o bien a la interacción entre la IVM y la gabapentina (GB). La GB corresponde a un antiepiléptico de tercera generación que inicialmente se utilizó con este fin, sin embargo, actualmente se usa en el tratamiento del dolor de origen neuropático. Si bien su mecanismo de acción exacto es desconocido, se sabe que se fija con gran afinidad a una subunidad del canal de Ca, aumentando la producción y secreción presináptica de GABA. Esta acción

provoca una disminución de la hiperexcitabilidad neuronal, mejorando la hiperalgesia (González-Escalada, 2002).

Cualquiera sea la causa de la intoxicación, el paciente discontinuó el uso del fármaco y así evitar complicaciones más severas. Los signos de intoxicación presentados por el paciente de este estudio coinciden con los documentados por Shaw y Foster (2000) quienes además describen signos de toxicidad tales como: ataxia, desorientación, depresión, midriasis e incluso coma.

Mueller y Bettenay (1999) realizaron un estudio entre 1995 - 1997 donde evaluaron el tratamiento con IVM para tratar sarna sarcóptica, demodécica y las posibles reacciones adversas frente al fármaco. Uno de sus pacientes, un Border Collie, presentó letargia y renuencia al movimiento, mientras que un West Highland White Terrier presentó midriasis transitoria con retardo en los reflejos pupilares a los cinco días de iniciada la terapia. A su vez, un Pastor Alsaciano a los diez días de iniciada la terapia curso con letargia y ataxia leve, concluyendo que si bien los efectos colaterales son raros, pueden presentarse con dosis bajas en razas no relacionadas con aquellas descritas como sensibles.

Hopper *et al.*, (2002) realizó un estudio donde evaluó la intoxicación con IVM en 17 Collies. Un grupo recibió una dosis de 400 µg/kg de ivermectina oral, administrándoles una pasta de IVM al 1,87 % formulada para equinos. Tres horas después de haber recibido la medicación, presentaron síntomas como: tremor, ataxia, hipersalivación y midriasis. El otro grupo recibió una dosis de IVM entre 200 - 250 µg/kg vía subcutánea, utilizándose ivermectina al 1% formulada para el ganado. Los perros presentaron

signología de intoxicación entre 48 horas y 5 días después de la inyección. Los síntomas registrados en este grupo también fueron ataxia, hipersalivación y midriasis.

Otras razas susceptibles de sufrir intoxicación con IVM son: Doberman Pinscher y Australian Shepherds. La primera raza con dosis de 2,9 mg/kg por vía oral puede presentar síntomas en 24 horas, mientras que la segunda, con dosis entre 167 y 340 µg/kg puede sufrir intoxicación entre 18 a 24 horas (Hopper *et al.*, 2002).

Fink y Porras, (1989) sugieren que el máximo “peak” de concentración de la ivermectina aumenta directamente con la dosis oral, sugiriendo una relación lineal entre la cantidad de droga absorbida y la administrada en los perros. Hopper *et al.* (2002), de su investigación concluye que la biodisponibilidad de la IVM aumenta al ser administrada por la vía oral, en comparación a la vía subcutánea ya que la absorción a nivel gastrointestinal del fármaco es más rápida que la absorción subcutánea.

Mueller y Bettenay (1999) recomiendan vigilar a los pacientes demodicosos que están con tratamiento diario de IVM, (especialmente las primeras seis semanas) hasta que terminen su tratamiento. Fundamentado principalmente por su farmacocinética, ya que la ivermectina tiene un elevado volumen de distribución aparente y prolongada vida media de eliminación (1,8 días).

En relación al uso de IVM para el tratamiento de la demodicosis generalizada Burrows (2000) afirma que dosis entre 0,4 y 0,6 mg/kg aplicadas vía subcutánea no son suficientes. El propone dosis entre 0,3 y 0,6 mg/kg/día vía oral para un tratamiento

efectivo, argumentando que mientras más alta es la dosis, más efectivo y menos prolongado es el tratamiento.

Existen investigaciones que avalan el uso de la IVM oral para el tratamiento de la demodicosis generalizada canina, cuyos resultados son similares a los obtenidos en esta investigación.

Karakurum *et al.*, (2007) realizó un estudio donde trató perros con demodicosis generalizada, utilizando IVM en tabletas (Efectin[®] 10mg, Sanovel) a dosis de 0,6 mg/kg/día durante 6 - 22 semanas. El 82,25% (13/16) de los perros sometidos a esta terapia mejoraron y lograron el alta. Ghubash (2006) recomienda una dosis de ivermectina entre los 0,4 y 0,6 mg/kg/día vía oral para el tratamiento de la demodicosis canina generalizada. Živičnjak (2005) obtuvo un 89,6% de cura con 0,6 mg/kg/día vía oral, 43 de 48 pacientes mejoraron. Scott (2004) también propone el uso de IVM oral en dosis de 0,6 mg/kg/día para lograr un 75% de efectividad. Shipstone (2000) propone un régimen de 0,6 mg/kg/día de IVM durante 18 semanas para lograr un 87% de cura. Paradis (1999), por otro lado, señala que el uso de 0,6 mg/kg/día oral durante 10 a 18 semanas, permite un 83.3% de cura.

Mueller y Bettenay (1999) en un estudio realizado entre los años 1995 y 1997 trataron a sus pacientes con IVM oral, siguiendo un protocolo en el cual la dosis del fármaco aumentaba diariamente. Al utilizar una dosis de 350 µg/kg/día y de 400 µg/kg/día, obtuvieron un 30 y 44% de efectividad, respectivamente. Mientras que al utilizar una dosis de 600 µg/kg/día obtuvieron un 75% de efectividad. Guaguère, (1996) trató 38 perros con ivermectina oral a dosis de 0,6 mg/kg/día, 27 de ellos refractarios al

tratamiento con amitraz, el 87% de ellos (33) sanaron. Paradis y Laperriere, (1992) señalan que una dosis diaria de 0,6 mg/kg/día, es 100% efectiva para tratar la demodicosis generalizada canina.

Los lípidos son probablemente el factor más importante para la sobrevivencia de los ácaros demodécicos, protegiéndolos de la desecación. Por otra parte, la ivermectina se caracteriza por ser altamente liposoluble, de manera que ésta podría ser explicación de por qué este fármaco logra controlar a *D. canis*, pese a su localización tan profunda (González *et al.*, 2009).

En Chile, IVM en tabletas de presentación veterinaria no existe, por lo que los perros con demodicosis generalizada son tratados con Ivomec[®] (Merial), formulación creada para ser utilizada por vía parenteral en otras especies (vacunos, cerdos, ovinos, caprinos), pero que en caninos, usada oralmente ha dado buenos resultados, tal como ha sido manifestado en este estudio. Esta utilización recibe el nombre de “extra etiqueta”.

El tiempo que demora un paciente en lograr el alta de demodicosis generalizada canina es variable. Depende en gran medida de la severidad de la enfermedad, de la adecuada administración del fármaco, en la dosis y ritmo horario indicado; de la contaminación bacteriana y de la constancia de los propietarios para asistir a los controles con sus mascotas. Usualmente, la mayoría de los pacientes que llegan a consulta y que son diagnosticados como demodicosos, vienen con una historia de tratamientos fallidos y con gran compromiso del estado de salud general. Una vez instaurada la terapia con antibióticos, baños e IVM oral el estado de salud mejora considerablemente, persistiendo algunos signos clínicos. Este es el caso de uno de los pacientes que fue

dado de alta a las 36 semanas de tratamiento, pero siguió presentando alopecia y eritema. Probablemente la persistencia de los signos se deba a la enfermedad de base que presentaba: hipotiroidismo. Burrows (2000) afirma que muchos perros pueden parecer clínicamente normales antes de confirmar la negatividad a través de los raspados. Es precisamente la mejoría observada por los dueños, la principal limitante para un adecuado seguimiento de los pacientes, siendo esta la causa de abandonar el tratamiento o dejar de asistir a los controles en la fecha indicada, siendo imposible entonces constatar la cura parasitológica del individuo.

En este estudio la mayoría de los pacientes recibió terapia de apoyo en base a baños semanales y antibióticos. Los productos utilizados en los baños fueron peróxido de benzoilo al 2,5% y al 5% y clorhexidina al 2 y 3%. En relación a los baños Shipstone (2000) sugiere el uso de estos productos semanalmente durante el tratamiento con IVM.

Los antibióticos utilizados en estos pacientes fueron cloxacilina, amoxicilina + ácido clavulánico, cefadroxilo y metronidazol. La terapia de apoyo escogida para cada paciente se basó en los resultados obtenidos del exámen citológico y del antibiograma, evaluándose el tratamiento en cada control.

Ghubash (2006) sugiere el uso de antibióticos y terapia tópica cuando existe infección bacteriana secundaria de la piel. Paradis (1999) afirma que el pioderma esta presente en la mayoría de los casos de demodicosis. Propone utilizar cefalosporinas de primera generación (cefalexina o cefadroxilo), sugiriendo una terapia que debe durar entre seis y ocho semanas. Shipstone (2000) propone el uso de antibióticos durante tres a seis semanas si el examen citológico o lo signos clínicos indican presencia de infección.

Esta investigación constituye un aporte para la clínica de pequeños animales ya que, la demodicosis generalizada canina es una patología muy frecuente, de diagnóstico simple, pero que en la mayoría de los casos es mal diagnosticada y tratada erróneamente. Muchas veces el cuadro clínico de los pacientes empeora y provoca frustración en los dueños, quienes incluso pueden llegar a tomar decisiones drásticas frente esta enfermedad.

CONCLUSIONES

De los 28 pacientes iniciales, sólo 10 siguieron en el estudio, logrando la remisión clínica de las lesiones y el alta parasitológica. Los 10 pacientes que recibieron ivermectina de acuerdo al esquema terapéutico aplicado, presentaron mejoría clínica entre las 4 y 32 semanas y cura parasitológica entre las 16 y 36 semanas.

De los resultados obtenidos en esta investigación se puede inferir que la ivermectina utilizada en dosis de 0,6 mg/kg/día administrada oralmente fue 100 % efectiva para el tratamiento de la demodicosis generalizada canina en los pacientes que terminaron su tratamiento.

Para lograr esta mejoría es clave considerar tres aspectos. El primero de ellos se refiere a contar con el diagnóstico definitivo, para lo cual es necesario tener la implementación mínima y destreza profesional en identificar al parásito; el segundo aspecto se refiere a la correcta selección de la terapia y por último, la perseverancia en la administración del tratamiento. En este último punto es importante educar al propietario, ya que él será un actor clave en el correcto control de esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- **BARRIGA, O.** 2002. Las sarnas trombidiformes **In:** Las Enfermedades Parasitarias de los Animales Domésticos. Germinal Santiago. Chile. pp. 77- 80.
- **BIRCHARD, S.J.; GRAVES, T.K.; SHERDING, R.G.** 1996. Glándula tiroides **In:** Manual Clínico de Pequeñas Especies. Interamericana McGraw-Hill. México. pp. 261.
- **BURROWS, A.K.** 2000. Generalized demodicosis in the dog: the unresponsive or recurrent case. Aust. Vet. J. 78: 244-246.
- **DAURIO, C.P.; CHEUNG, E.N.; JEFFCOAT, A.R.; SKELLY, B.J.** 1992. Bioavailability of ivermectin administered orally to dog. Vet. Res. Commun. 16: 125-130 (citado por Gokbulut, C.; Karademir, U.; Boyacioglu, M.; Mckellar, Q. 2006. Comparative plasma dispositions of ivermectin and doramectin following subcutaneous an oral administration in dogs. Vet Parasitol. 135: 347-354.
- **FINK, D.V.; PORRAS, A.G.** 1989. Chemistry. In Campbell, WC (Eds.). Ivermectin and Avamectin. Springer-Verlag. New York. pp. 113-130 (citado por Gokbulut, C.; Karademir, U.; Boyacioglu, M.; Mckellar, Q. 2006. Comparative plasma dispositions of ivermectin and doramectin following subcutaneous an oral administration in dogs. Vet. Parasitol. 135: 347-354).
- **GHUBASH, R.** 2006. Parasitic Miticidal Therapy Clin Tech. Small Anim. Pract. 21: 135-144.
- **GOKBULUT, C.; KARADEMIR, U.; BOYACIOGLU, M.; MCKELLAR, Q.** 2006. Comparative plasma dispositions of ivermectin and doramectin following subcutaneous an oral administration in dogs. Vet. Parasitol. 135: 347-354.

- **GONZÁLEZ-ESCALADA, J.R.** 2002. Gabapentina en el tratamiento de la neuralgia postherpética. Rev. Soc. Esp. Dolor. 9: 9-15.
- **GONZÁLEZ, A.; SAHAGÚN, A.; LIÉBANA, M. ; FERNÁNDEZ, N.; SIERRA, M.; GARCÍA, J.** 2009. The pharmacokinetics and metabolism of ivermectin in a domestic animal species. The Vet. J. 179: 25-37.
- **GRIFFIN, J.; FLETCHER, N.; CLEMENCE, R.; BLANCHFLOWER, S.; BRAYDEN, D.J.** 2005. Selamectin is a potent substrate and inhibitor of human and canine P-glycoprotein. J.Vet. Pharmacol. Therap. 28: 257-265.
- **GUAGUÈRE, E.** 1996. Efficacy of daily oral ivermectin treatment in 38 dogs with generalized demodicosis: a study of relapse rates. Book of Abstract of the 3rd World Congress of Veterinary Dermatology pp. 134 (citado por Juan Rejas López, 1998 en CONSULTA de Difusión Veterinaria. 6: 51-52).
- **HILLIER, A.; CLIFFORD, E.** 2002. Large-bodied *Demodex* mite infestation in 4 dogs. JAVMA. 220: 623-627.
- **HONRUBIA, M.; BOTANA, L.; SIERRA, M.A.** 2002. Aspectos técnicos del desarrollo de un fármaco veterinario In: Botana, L.M.; Landoni, F.; Martín – Jiménez, T. (Eds.). Interamericana McGraw–Hill. Madrid, España. pp.708.
- **HOPPER, K.; ALDRICH, J.; HASKINS, S.C.** 2002. Ivermectin toxicity in 17 collies. J. Vet. Intern.Med. 16:89-94.
- **HUGNET, C.; BENTJEN, S.A.; MEALEY, K.L.** 2004. Frequency of the mutant MDR1 allele associated with multidrug sensitivity in a sample of Collies from France. J.Vet. Pharmacol. Therap. 27: 227-229.
- **JOFRÉ, M.** 2003. Preguntas más frecuentes respecto a sarna demodéica. MEVEPA 16:17-21.

- **KARAKURUM, M.C.; URAL, K.; CINGI, C.C.; GUZEL, M.; HAYDARDEDEOGLU, A.E.; BORKU, M.K.** 2007. Evaluation of ivermectin tablets in the treatment of generalized canine demodicosis. Review. Med. Vet 7:380-383.
- **LIFSCHITZ, A.; VIRKEL, G.; PIS, A.; IMPERIALE, F.; SANCHEZ, S.; ALVAREZ, L.; KUJANEK, R.; LANUSSE, C.** 1999. Ivermectine disposition kinetics after subcutaneous and intramuscular administration of an oil-based formulation to cattle. Vet. Parasitol. 86:203- 215.
- **LIFSCHITZ, A.; VIRKEL, G.; IMPERIALE, F.; PIS, A.; LANUSSE, C.** 2002. Fármacos endectocidas: avermectinas y milbemicinas. **In:** Botana, L.M., Landoni, F.; Martín – Jiménez, T. Interamericana McGraw–Hill. Madrid, España. pp. 545-558.
- **MASON, I.S.; MASON, K.V.; LLOYD, D.H.** 1996. A review of the biology of canine skin with respect to the commensals *Staphylococcus intermedius*, *Demodex canis* and *Malassezia pachydermatis*. Vet. Dermatol. 7:119-132.
- **MEALEY, K.L.** 2004. Therapeutic implications of the MDR-1 gene. J.Vet. Pharmacol. Therap. 27: 257-264.
- **MESTORINO, N.; TURIC, E.; PESOA, J.; ECHEVERRIA, J.; ERRECALDE, J.O.** 2003. Pharmacokinetics in plasma of ivermectin after oral (solution and tablets) administration to sheep. J. Vet. Pharmacol. Therap. 26: 307-309.
- **MUELLER, R.S.; BETTENAY, S.V.** 1999. A proposed new therapeutic protocol for treatment of canine mange with ivermectin. J. Am. An. Hosp. Assoc. 35: 77-80.

- **MUELLER, R.S.** 2002 Veterinary Dermatology [disco compacto] Colorado State University, USA. 1 disco compacto.
- **MUELLER, R.S.** 2004. Treatment for demodicosis: an evidence based review. Vet. Dermatol. 15:75-89.
- **MUELLER, R.S.** 2008 Demodicosis: A frequent problem in the dog
In: WSAVA/FECAVA World Small Animal Congress, Proceedings of the 33rd World Small Animal Congress Dublin, Ireland. 20-24 agosto 2008. pp. 150-152.
- **PARADIS, M.** 1999. New approaches to the treatment of canine demodicosis. Vet. Clin. North Am: Small Anim. Pract. 29:1425-1436.
- **PARADIS, M.; LAPERRIERE, E.,** 1992. Efficacy of daily ivermectin treatment in a dog with amitraz-resistant, generalized demodicosis. Vet. Dermatol. pp. 85-88 (citado por Živičnjak, T. 2005. A retrospective evaluation of efficiency in therapy for generalized canine demodicosis. Vet. Archiv. 75: 303-310).
- **PULLIAM, J.D.; HENRY, R.T.; STEINBERG, S.A.** 1985. Investigating ivermectin toxicity in Collies. Vet. Med. 80: 33-40 (citado por Hugnet, C.; Bentjen, S.A.; Mealey, K.L. 2004. Frequency of the mutant MDR1 allele associated with multidrug sensitivity in a sample of Collies from France. J.Vet. Pharmacol. Therap. 27: 227-229).
- **SCOTT, D.W.; MILLER, W.H.; GRIFFIN, C.E.** 2002. Mueller & Kirk Dermatología en Pequeños Animales. 6^a ed. Saunders Philadelphia, USA. 1572 p.
- **SCOTT, D.** 2004. Treatment options for canine demodicosis: Medicine conference Western College of Veterinary. [en línea]. 1-8 <www.usask.ca/wcvm/news/read.php?id=479> [consulta: 10 abril 2006]
- **SHAW, S.; FOSTER, A.P.** 2000. Treatment of canine adult-onset demodicosis. Aust Vet. J. 78: 243-244.

- **SHIPSTONE, M.** 2000. Generalized demodicosis in dogs, clinical perspective. Aust. Vet. J. 78: 240-242.
- **SHERDING, R.G.** 1996. Moquillo canino **In:** Manual Clínico de Pequeñas Especies. McGraw-Hill Interamericana. México. pp. 125-126.
- **SILVA, V.; THOMSON, P.; MAIER, L.; ANTICEVIC, S.** 2003. Infección y colonización por dermatofitos en cánidos del área sur de Santiago, Chile. Rev. Iberoam. Micol. 20: 145-148.
- **ŽIVIČNJAK, T.** 2005. A retrospective evaluation of efficiency in therapy for generalized canine demodicosis. Vet. Archiv. 75: 303-310.

ANEXO 1



Universidad de Chile
Facultad de Ciencias Veterinarias
Clínica de Animales Pequeños

FICHA DERMATOLÓGICA

Datos del paciente:

*Nº ficha:

*Raza:

*Nombre:

*Edad:

*Especie:

*Peso:

*Nombre Dueño:

*Derivado por Dr(a):

*Fecha

HISTORIA

Describe el primer problema de piel de su mascota

¿Cuánto tiempo tiene el problema de piel presente?

Qué edad tenía cuando apareció el primer problema

En un principio la aparición fue gradual () o aguda ()

Existe relación entre la severidad de la condición de la piel de su mascota y la estación del año SI () NO ()

Qué parte de su mascota se afectó primero

Presenta otitis recurrentes SI () NO () Cuál es la medicación más frecuente usada en su mascota

Su mascota vive todo el año en el mismo sitio () SI () NO

Si su mascota vive adentro describa el ambiente donde vive (alfombra, cama dónde duerme)

Si su mascota vive afuera describa su ambiente (tierra, pasto).

Mencione si tiene otras mascotas, cuales

Las otras mascotas están en iguales condiciones. () SI () NO

Algún integrante de la familia (propietario) ha presentado lesiones dérmicas asociadas a prurito.

Ha visto pulgas en su mascota () SI () NO,

Ha realizado tratamiento () SI () NO

Qué tipo de tratamiento ha realizado para las pulgas:

Mascota_____

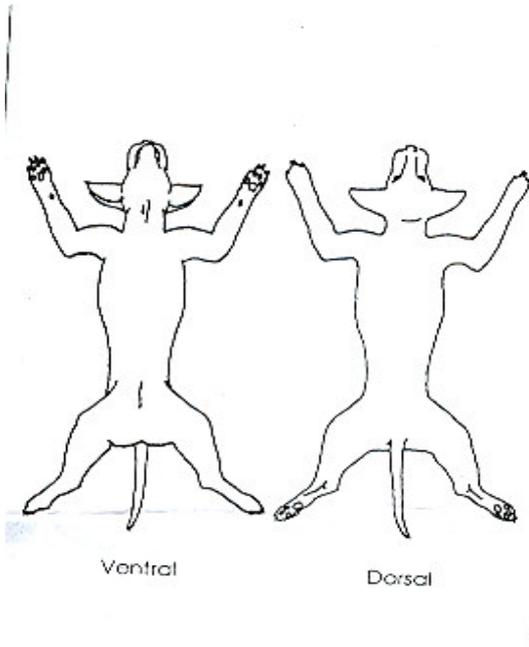
Ambiental_____

Qué tratamiento para la piel ha recibido su mascota. Nombre los medicamentos (dosis, ritmo horario, tiempo administración). ¿Cómo respondió al tratamiento?

Antecedentes familiares_____

Dieta exclusión _____

DERMOGRAMA DE LESIONES



PRIMARIAS	SECUNDARIAS
Mácula ()	Escama ()
Pápula ()	Collarete ()
Nódulo ()	Úlcera ()
Tumor ()	Costra ()
Vesícula ()	Hiperpigmentación ()
Pústula ()	Hiperqueratosis ()
	Eritema ()
	Comedones ()

Escala de Prurito

Generalizado:

Cara:

Cuello:

Patatas:

Abdomen:

Escala (1-10):

Prediagnósticos:

Procedimientos Diagnósticos:

- Raspado:

- Directo de Pelo (Ectoparásitos, Dermatofitos, Scoch Test, Tricograma):
- Test Intradermoreacción:
- Hemograma:
- Perfil:
- Cultivo Bacteriano:
- Cultivo Micótico:
- Biopsia:
- RESULTADOS _____

- DIAGNÓSTICO _____

ANEXO 2

Registro de reacciones adversas

1. Propietario

Describe los síntomas presentados por su mascota: _____

Día	Tipo de reacción (vómito, diarrea, midriasis, etc).

2. Médico veterinario tratante

DATOS DEL ANIMAL	
Nombre del paciente..... Ficha N°	
Características del/los animales que presentan signos:	
Especie <input type="text"/>	Raza <input type="text"/>
Sexo/estado fisiológico: Macho <input type="checkbox"/>	Hembra <input type="checkbox"/>
Peso.....	Edad.....
Otras características.....	
Estado de salud en el momento del tratamiento:	
Bueno <input type="checkbox"/>	Regular <input type="checkbox"/> Malo <input type="checkbox"/> Crítico <input type="checkbox"/>

Motivo de la administración del fármaco _____

3. Datos de la reacción adversa (signos, días en que se presentó la reacción)

Tipo de reacción/Días de tratamiento	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Decaimiento										
Náuseas										
Vómito										
Salivación										
Diarrea										
Bradicardia										
Debilidad muscular										
Estupor										
Ataxia										
Tremor										
Convulsión										
Coma										
Muerte										

ANEXO 3

Alopecia periorcular



Lesiones alopécicas circunscritas



Eritema



Pododemodicosis



Pústulas



Pioderma

