

Artículo original
EFICACIA TERAPÉUTICA DE LA IVERMECTINA POR VÍA SUBCUTÁNEA FRENTE A LA DEMODICOSIS CANINA GENERALIZADA HÚMEDA

Yunaisy Guerra*, J.D. Mencho*, Edelmiro Marín*, J.L. Olivares, J.G. Rodríguez Diego*****

Facultad de Ciencias Agropecuarias. Universidad de Camagüey. Cuba. Correo electrónico: yunaisy.guerra@reduc.edu.cu; **Departamento de Producción Agrícola y Animal. Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco (UAM-X). Calzada del Hueso No. 1100. Col. Villa Quietud, Deleg. Coyoacán, México 04960; *Laboratorio de Parasitología. Dirección de Microbiología. Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria (CENSA). La Habana. Cuba*

RESUMEN: Con el objetivo de evaluar la eficacia de la Ivermectina por vía subcutánea frente a la demodicosis canina generalizada húmeda, se investigaron 120 canes que presentaban esta forma clínica de la demodectosis. Se formaron tres grupos de 40 perros cada uno, de diferentes razas y entre 4 y 12 meses de edad. Previamente, se comprobó que no fueran positivos a dirofilariasis. El grupo control fue tratado con amitraz. Un segundo grupo se trató con Ivermectina subcutánea una vez por semana y el tercero fue tratado con Ivermectina más terapia de apoyo. El protocolo terapéutico aplicado al grupo tres tuvo una eficacia similar al tratado con amitraz (control), por lo que este protocolo pudiera ser utilizado para el tratamiento de esta entidad y el mayor número de animales recuperados se obtuvo en la semana 12. Recomendamos que se extienda el tiempo de evaluación de los protocolos terapéuticos, de forma que se puedan evaluar las posibles recaídas.

(Palabras clave: demodicosis; perro; tratamiento)

THERAPEUTIC EFFICACY OF IVERMECTIN SUBCUTANEOUSLY IN THE TREATMENT OF CANINE GENERALIZED WET DEMODICOSIS

ABSTRACT: With the objective of evaluate the efficacy of the Ivermectin for subcutaneous route opposite to the canine humid generalized demodicosis, there were investigated 120 dogs that were presenting this clinical form of the demodectosis. It were formed three groups of 40 dogs each one, of different races and between 4 and 12 months of age. Previously, it was proven that they didn't go positive to dirofilariasis. The control group was treated with amitraz. A second group talked once to subcutaneous Ivermectina for week and the third, it was treated with Ivermectina more support therapy. The therapeutic protocol applied to the group three had an efficacy similar to the agreement with amitraz (control), by what this protocol could be used for the treatment of this entity and the biggest number of convalescent animals it was obtained in the week 12. We recommend expanding the time of evaluation of the therapeutic protocols; so that the possible relapses they can be evaluated.

(Key word: demodectic mange; dog; treatment)

INTRODUCCIÓN

La demodectia generalizada es una dermatopatía grave en perros, su pronóstico desfavorable es causa de muerte y eutanasia de numerosos perros (1).

Actualmente, para esta forma clínica se emplea la terapia con amitraz en dilución al 0,05%, llegando a utilizar concentraciones mayores a las autorizadas en animales resistentes al tratamiento estándar (hasta 0,125%) (2). Algunos perros no toleran bien la terapia con amitraz (3) y se reporta la aparición de resistencia por parte de *Demodex canis* a este ectoparasiticida (4).

Como alternativa de tratamiento, en el mundo se ha extendido el uso de Ivermectina en perros con demodicosis generalizada a la dosis de 300-600 µg/kg; para ello, se administra diariamente por vía oral la fórmula inyectable para bovinos (5, 6, 7), con la desventaja de que la presentación tiene un sabor amargo, lo que dificulta su administración (8).

Teniendo en cuenta que en Cuba existe una amplia disponibilidad de Labiomec (Ivermectina al 1% inyectable) y lo engorroso que puede resultar su administración oral diaria, se trazó como objetivo evaluar la eficacia de esta Ivermectina por vía subcutánea frente a la demodicosis canina generalizada húmeda o piodemodicosis.

MATERIALES Y MÉTODOS

Selección de los animales. Formación de los grupos experimentales:

Se seleccionaron 120 canes con demodicosis generalizada húmeda naturalmente adquirida, de cualquier raza excepto Collie y sus cruces, entre 4 y 12 meses de edad. El diagnóstico confirmativo se basó en raspados cutáneos. Previamente, se comprobó que los perros no fueran positivos a dirofilariasis por el Método de concentración (9).

Se establecieron tres grupos de 40 animales cada uno, que fueron sometidos a los protocolos terapéuticos que se describen a continuación.

1. Terapia con Amitraz (grupo control):

Este grupo se trató con un baño semanal de Amitraz (presentación Bovitraz al 12,5%), se preparó el baño a una concentración de 0,05%, con este fin se empleó la proporción de 0,4 mL de Bovitraz por cada litro de agua para baño y se acompañó de una terapia de apoyo que consistió en:

- Inmunoestimulación con Levamisol (oral) a la dosis de 2 mg/kg de p.v., administrado dos veces por semana durante 12 semanas.
- Difenhidramina (v.o.) a la dosis de 4 mg/kg de p.v. cada 8 horas, mientras existiera prurito.
- Clorhexidina tópica. Se aplicó en solución acuosa al 1%, 2 veces al día hasta remitir la pioderma subyacente.

2. Terapia con Ivermectina (grupo dos):

Se trató con Ivermectina (presentación Labiomec al 1%). Se aplicó por vía sc., una vez por semana, con jeringas de 1ml y aguja hipodérmica de 26g (estériles), a la dosis de 300 µg/kg de peso vivo (p.v.).

3. Terapia con Ivermectina + tratamiento complementario (grupo tres).

Se trató con:

- Ivermectina (presentación Labiomec al 1%). Se aplicó por vía sc., una vez por semana, con aguja hipodérmica de 1ml y aguja 26g estériles, a la dosis de 300 µg/kg de p.v.

- La misma terapia de apoyo descrita para el Amitraz.

Evaluación de la recuperación de los animales tratados:

El cuadro clínico de los animales investigados, se evaluó cada tres semanas y se repitieron los raspados con esta misma frecuencia.

Durante el examen dermatológico se tuvo en cuenta la presencia y severidad de los signos clínicos: eritema, comedones, foliculitis, descamación, alopecia, exudado hemorrágico, prurito, lesiones primarias y secundarias de pioderma. Fueron clasificados en base a: ausente (cero), ligero (1), moderado (2) e intenso (3).

El efecto sobre el cuadro clínico se midió en base a la suma de las escalas de los signos clínicos:

Sin modificación en el cuadro clínico (sumatoria >20).

Remisión ligera del cuadro clínico (sumatoria >10 hasta 20).

Remisión avanzada del cuadro clínico (sumatoria >1 hasta 10).

Remisión total del cuadro clínico (sumatoria = cero).

Los protocolos terapéuticos se aplicaron por un periodo de 12 semanas, únicamente se prescindió del tratamiento en aquellos animales que mostraron remisión completa del cuadro clínico y raspados negativos antes de las 12 semanas, momento en que se evaluó la efectividad de los diferentes tratamientos con respecto al grupo control. La aplicación semanal de la Ivermectina se decidió sobre la base del rango de vida media de este antihelmíntico en el plasma, de 5 a 7 días (10 y 11).

Análisis estadístico.

El procesamiento de los datos se realizó en el Pro-grama Estadístico SPSS (versión 15) de 2006.

Se aplicó el Test no paramétrico U de Mann-Whitney para 2 muestras independientes.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la semana tres no se encontró diferencia significativa entre los tratamientos ($P > 0.05$) (Tabla1), todos los animales presentaban raspados positivos y no mostraron modificación apreciable del cuadro clínico (Figura 1).

TABLA 1. Significación de la Prueba U de Mann-Whitney de los raspados cutáneos, por semana, frente a los diferentes tratamientos/ *Significance obtained of Mann-Whitney Test of the cutaneous shaved ice, per week, in front of the different treatments*

	Semana tres (3)	Semana seis (6)	Semana nueve (9)	Semana doce (12)
▪ Grupo control	1.000	0.317	0.004	0.001
▪ Grupo 2	1.000	1.000	0.650	0.459
▪ Grupo control	1.000	1.000	0.650	0.459
▪ Grupo 3	1.000	1.000	0.650	0.459
▪ Grupo 2	1.000	0.317	0.001	0.000
▪ Grupo 3	1.000	0.317	0.001	0.000



FIGURA 1. Cuadro clínico del grupo control afectado por demodicosis y tratados con amitraz, en la tercera semana./ *Clinical square of the control group affected by demodicosis and treated by amitraz, in the third week.*

En la semana seis, no se encontró diferencia en cuanto a los raspados cutáneos, para los diferentes tratamientos (Tabla 1). Sin embargo, más del 50% de los perros tratados presentaron una remisión ligera del cuadro clínico dermatológico (Figura 2).



FIGURA 2. Remisión ligera de la demodicosis en animales de los tres grupos tratados, en la semana seis post tratamiento./ *Slight remission of demodicosis in animals of treated groups, in the sixth week post treatment.*

En la semana nueve, no se encontró diferencias en cuanto al resultado de los raspados entre el grupo control y el grupo tres ($P>0.05$), más del 60% de los animales de ambos grupos presentaban remisión avanzada de la enfermedad (Figuras 3); no siendo así para el grupo dos que difiere del grupo control y del grupo tres (Tabla 1).



FIGURA 3. Avanzada remisión de la demodicosis en animales tratados, del grupo control (amitraz) y del grupo tres (ivermectina + tratamiento complementario), en la novena semana post tratamiento./ *Advanced remission of demodicosis in treated animals of control group (amitraz) and group three (ivermectina + complementary treatment), in ninth week post treatment.*

En la semana 12 se logró la remisión completa del proceso dermatológico con los protocolos terapéuticos uno (Control) y tres, con 87,5% y 92,5% de casos resueltos respectivamente; sin embargo el grupo dos solamente alcanzó la remisión completa del 55% de los casos.

El 100% de los perros demostró una adecuada tolerancia a la terapia con Amitraz e Ivermectina; en ninguno de los casos se manifestaron signos de intoxicación o reacciones adversas.

Una vez comparados los protocolos de tratamiento no se encontró diferencia ($P > 0.05$) entre el grupo control y el grupo tres (Tabla 1), más del 37% de los casos mostraron raspados negativos antes de las 12 semanas (Figura 4).

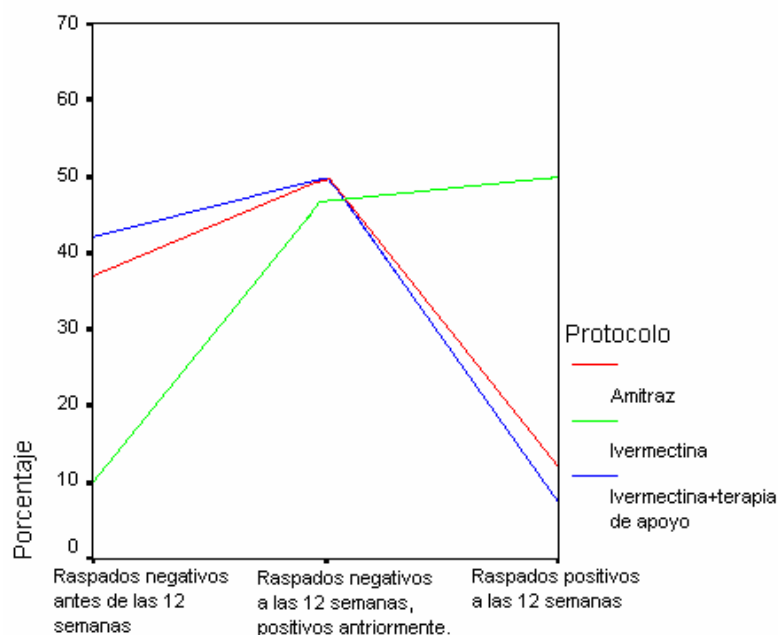


FIGURA 4. Relación de los resultados de raspados cutáneos con los protocolos terapéuticos, en el periodo evaluado./ *Relationship of the results of cutaneous shaved ice with the therapeutic protocols, in the evaluated period.*

Como se muestra en la Figura, el mayor porcentaje de raspados negativos se obtuvo a las 12 semanas. Sin embargo, con el protocolo terapéutico dos, la recuperación del cuadro clínico resultó ser más lento, ya que el 45% de los animales continuaban presentando raspados positivos al final de la investigación, no lográndose la recuperación total de los mismos.

Se le atribuye al Amitraz entre un 60 y un 86% de eficacia en la piodemodicosis (12 y 3). Algunos autores obtuvieron una eficacia con este ectoparasiticida entre el 35 y 60% después de dos semanas de aplicación, mientras que a las cuatro semanas obtuvieron la curación clínica del 75 y 100% de los perros tratados (14). También se refiere la recuperación de un perro, con demodicosis generalizada, que mostró raspados negativos y clínica normal a las 12 semanas de la terapia con Amitraz (13).

Algunos estudios hablan a favor de la Ivermectina inyectable administrada por vía oral en la demodectia generalizada (5, 6 y 7) y refieren una eficacia de 87,9% (17). Por el contrario, se refiere que la administración subcutánea una vez por semana, no demostró una buena eficacia frente a la demodicosis generalizada (16 y 18).

Se conoce que cuando se administra Ivermectina oralmente se asocia fuertemente con las partículas de la digestión y la dilución en el contenido digestivo reduce el potencial para la absorción (19), además de la desventaja en cuanto a la palatabilidad (8). En cambio, la inyección sc. distribuye una mayor proporción de la Ivermectina en embalses de lípido, lo que aumenta el tiempo de permanencia en el organismo (19) y permite que la administración se realice por la vía recomendada por el fabricante y se reduzca la frecuencia de aplicación.

El hecho de que el tratamiento aplicado al grupo tres, tuviera una eficacia mayor con respecto al grupo dos, puede fundamentarse en que la demodicosis canina es un proceso rebelde al tratamiento, que precisa de que se mejore el estado general del animal, por lo que debe ser acompañado de una terapia de apoyo (2 y 3). El uso del levamisol en la terapia complementaria, pudo haber influido en la recuperación de los canes, ya que se trata de una enfermedad que se presenta en animales inmunocomprometidos y se plantea que este fármaco estimula la actividad fagocitaria de macrófagos y neutrófilos y que sus efectos son mayores en animales con disminución de la función de los linfocitos T (20).

El uso de la Clorhexidina para el tratamiento de la pioderma subyacente, como parte del tratamiento complementario, asegura la remisión de la pioderma y de no tener que utilizar antimicrobianos ni antifúngicos. Ese compuesto es un antiséptico que tiene un alto poder destructivo bacteriano, que posee una acción residual duradera y no pierde su efectividad frente a los desechos orgánicos (sangre, pus, tejido necrosado, etc.) (21).

Algunos autores evaluaron el uso de la Ivermectina a 300-600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ oral diariamente para el tratamiento de la demodicosis generalizada en el perro (6 y 22), la duración promedio hasta que obtuvieron el primer raspado negativo fue entre 6,5 y 28 semanas respectivamente. En nuestra investigación los primeros raspados negativos se obtuvieron a las 6 semanas utilizando una aplicación semanal y la mitad de la dosis máxima investigada.

La administración de ivermectina oral diaria a los perros, con demodectia generalizada por un periodo de 6 a 22 semanas, logró la remisión del proceso como promedio en la semana 10 y una eficacia del 82,5% (8).

Otros autores obtuvieron los primeros raspados negativos con la aplicación oral de Ivermectina entre las 11 y 13 semanas y la remisión completa de los casos, entre las 21 y 22 semanas de tratamiento, así como la ocurrencia de 16,1% de efectos adversos con el uso de Ivermectina (17). En nuestro caso, ninguno de los

animales tratados, durante la investigación, presentaron efectos adversos a los protocolos usados.

El protocolo terapéutico aplicado al grupo tres tuvo una eficacia similar al grupo control para el tratamiento de la piodemodicosis generalizada, por lo que pudiera ser utilizado para el tratamiento de esta entidad y extendiendo el tiempo de evaluación de los protocolos terapéuticos, de forma que se puedan evaluar las posibles recidivas.

REFERENCIAS

1. Pérez Gabriela, Sigal Gabriela. Demodicosis en caninos y felinos. 2008. Disponible en: <<http://www.librosmedicos.com/ficha.php?where=true&idbook=9505552998&page=0>> [consulta: 12 mayo 2008].
2. Bernal LJ, Goicoa Ana. Sarna demodéica. En: Fidalgo LE, Rejas J, Ruiz de Gopegui R, Ramos JJ. Patología Médica Veterinaria. Piel y oídos. Universidad de León, Universidad de Santiago de Compostela y Universidad de Zaragoza. KADMOS, Salamanca, 2003: 71; 72-73.
3. Díez P, Díez N. Sarna Demodéica. En: Rejas J. Manual de dermatología de animales de compañía. Procesos parasitarios. León, Universidad de León 1997; 68 -71.
4. Scott DW, Miller WH, Griffin CE. Parasitic skin diseases. En: Muller & Kirks small animal dermatology. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders 2001; 423-516.
5. Fondati A. Efficacy of daily oral ivermectin in the treatment of 10 cases of generalized demodicosis in adult dogs. *Vet Dermatol.*1996; 7: 99-104.
6. Guaguere E. Efficacy of daily oral ivermectin treatment in 38 dogs with generalized demodicosis: a study of relapse rates. In: Kwochka, K. W.; Willemse, T.; Von Tscharnier, C. *Adv Vet Dermatol* . Butterworth Heinemann, Oxford 1998; 453-454.
7. Mueller RS, Hastie K, Bettenay SV. Daily oral ivermectin for the treatment of generalised demodicosis in 23 dogs. *Australian Vet Pract.* 1999; 29:132-136.
8. Karakurum MC, Ural K, Cingi CC, Guzel M, Haydardedeoglu AE, Borku MK. Evaluation of ivermectin tablets in the treatment of generalized canine demodicosis. *Revue Méd Vét.* 2007; 158 (7): 380- 383.
9. Rodríguez Diego J G, Alonso Magali, Blandino Teresita, Abreu Raquel, Gómez E. Manual de Técnicas Parasitológicas. Ediciones ENPES 1987; 11-12; 60.
10. Conder GA, Campbell WC. Ivermectin. En: Chemoterapy of Nematode Infections of Veterinary Importance, with Special Reference to Drug Resistance. *Adv Parasitol.* 1995; 35: 7-9.
11. Gupta RC. Ivermectin. Pharmacokinetics/ Toxicokinetics. En: Gupta, R. C. *Veterinary Toxicology: Basic and Clinical Principles.* Academic Press 2007; 508-513.
12. Medleau L, Willemse T. Efficacy of daily amitraz therapy for refractory, generalized demodicosis in dogs: two independent studies. *J Am Anim Hosp Assoc* 1995; 31: 246-249.
13. Hillier A, Desch CE. Large-bodied Demodex mite infestation in 4 dogs. *JAVMA* 2002; 220: 623-627.
14. Barbozal G, Rivera S, Parral Omaira, Fernández G, Ramírez R, Otero Clara. Evaluación de la respuesta inmunitaria en canideos infectados con sarna demodéica tratados con amitraz o Timoestimulina TP-1. 2007. Disponible en: <<http://www.visual70.com/aleemvet/biblioteca/Sarna%20en%20Canideos.htm>> [consulta: 6 sept 2008].
15. Scott DW, Walton DK. Experiences with the use of amitraz and ivermectin for the treatment of generalized demodicosis in dogs. *J Am Anim Hosp Ass* 1985; 21: 535-541.
16. Yathiraj S, Rai MT, Reddy NRJ, et al. Treatment of demodicosis in canines with ivermectin. *Indian Vet J.* 1991; 68: 784-786.
17. Delayte EH, Otsuka M, Larsson CE, Castro RCC. Eficácia das lactonas macrocíclicas sistêmicas (ivermectina e moxidectina) na terapia da demodicidose canina generalizada. *Arq Bras*

- Med Vet Zootec. 2006; 58 (1): 31-38.
18. 18.Sushma C, Khahra SS, Nauriyal DC y col. Efficacy of ivermectin and moxidectin in treatment of ectoparasitic infestation in dogs. Indian J Vet Med. 2001; 21: 91-92.
 19. 19.Hennessy DR, Alvinerie MR. Pharmacokinetics of the Macrocyclic Lactones: Conventional Wisdom and New Paradigms. En: Vercruysse J, Rew RS. Editores. Macrocyclic Lactones in Antiparasitic Therapy. Pfizer Animal Health Exton Pennsylvania USA, CAB International 2002: 97-124.
 20. 20.Tizard IR. Fármacos inmunoestimulantes. En: Tizard IR. Inmunología Veterinaria. Fármacos y otros agentes que afectan el sistema inmunitario. 5^{ta} Edición. México 1998; 504-512.
 21. 21.Adams R. Farmacología y Terapéutica Veterinaria 2^a edición (8^a edición inglesa). Editorial Acribia, S.A. Zaragoza, España 2001; 476-477, 838, 842, 1172,1175, 1177, 1179.
 22. 22.Saridomichelakis M, Koutinas A, Papadogiannakis E. et al.. Adult-onset demodicosis in two dogs due to Demodex canis and a short-tailed demodectic mite. J Small Anim. Practice 1999; 40: 529-32.

(Recibido 15-6-2010; Aceptado 30-7-2010)