

**TRABAJO FINAL DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
MÉDICO VETERINARIO**



*ORIENTACIÓN PRÁCTICA PROFESIONAL
EN PEQUEÑOS ANIMALES (OPP)*

UNA MIRADA ACTUALIZADA DE LA DEMODICOSIS CANINA

Autora: KUCHARUK, Melisa. F

Tutor interno: Mag. Esp. M.V. IGLESIAS, Gabriela

Director/Evaluador: Dra. BEKER, María Pía

Sede Alto Valle y Valle Medio, Choele Choel

Año 2019

Dedicatoria

A quienes me acompañan desde otro plano...

...mi Abuelo Tato

... mi mejor profesor, Isabelino

Agradecimientos

A mi madre y mi padre por haber apostado

A mi hermana y hermanos por creer conmigo

A mis amigas por el sostén

A mi compañero de viaje y su familia por la incondicionalidad

A mis compañeros de cursada por la experiencia

A mi tutora por la paciencia

A los docentes y no docentes de la Universidad Nacional de Rio Negro

A los Médicos Veterinarios que compartieron su conocimiento conmigo

Tabla de contenidos

1. INTRODUCCIÓN	6
2. LA DEMODICOSIS CANINA	7
2.1. Historia del Demódex	7
2.2. Agente etiológico.....	8
2.3. Transmisión	11
2.4. Patogenia.....	13
2.4.1. Factores inmunitarios.....	16
2.4.2. Factores genéticos.....	18
2.5. Presentación clínica	19
2.6. Diagnóstico	25
2.7. Diagnóstico diferencial	27
2.8. Tratamiento	28
2.9. Prevención	35
3. REPORTE DE CASOS CLÍNICOS	36
Caso clínico N° 1: Demodicosis juvenil localizada (DJL).....	36
Caso clínico N° 2: Demodicosis adulta generalizada escamosa (DAGE)	39
Caso clínico N° 3: Demodicosis adulta generalizada pustulosa (DAGP)	42
4. DISCUSIÓN	47
5. CONCLUSIÓN	50
6. BIBLIOGRAFÍA	51

Tabla de figuras

Figura 1 . (a) Ácaro adulto de Demodex canis variante morfológica corta (ex D. cornei) a aumento 10X. Fuente propia. (b) Demodex canis adulto a aumento 10X. Fuente propia. (c) Huevo de Demodex canis. Fuente Muller y Kirk, 7ma edición.	10
Figura 2. Características clínicas y manifestaciones clínicas asociadas a los mecanismos patológicos presentes en la demodicosis canina	14
Figura 3. (Izq.) Alopecia en región periorbital. Fuente propia (Der.) Alopecia en dorsal de la cabeza. Fuente propia	20
Figura 4. (Izq.) múltiples parches alopécicos (Der.) Lesión extensa en cara (región periorbital y labios). Fuente propia.....	21
Figura 5. Lesión pustulosa con presencia de costras que involucra una región extensa del cuerpo. Fuente propia.....	22
Figura 6. (Izq.) y (Der.) Pododemodicosis. Alopecia podal, eritema e inflamación en distal de los miembros. Fuente propia.....	23
Figura 7. (a) Técnica de raspado cutáneo profundo (obsérvese el puntillado hemorrágico) (b) Tricograma con luz invertida a aumento 5X. (c) Técnica de la cinta adhesiva más tinción con May Grünwald-Giemsa. Aumento a 10X. Fuente propia	27
Figura 8. Paciente Dogo de Burdeos de 4 meses de edad. Fuente propia.....	37
Figura 9. Parches alopécicos localizadas en (izq.) dorsal de la cabeza y (der.) región periorbital. Fuente propia	37
Figura 10. Mestiza de 3 años. Sectores completos de marcada alopecia, eritema y pelo hirsuto. Fuente propia	40
Figura 11. (Izq.) Depilación, descamación y pelo hirsuto en rostro casi completo. (Der.) Inflamación, eritema y alopecia en región podal de los cuatro miembros. Fuente propia.....	40
Figura 12. Piel engrosada con comedones, hiperpigmentacion y liqueinificación cutánea con aspecto de “piel de elefante”. Fuente propia.....	40
Figura 13. (Izq.) Pinscher de 7 años de edad con eritema, inflamación y aumento evidente del espesor cutáneo en distintas zonas corporales. (Der.) Pecho y prepucio con mismas lesiones más hiperpigmentacion. Fuente propia	43
Figura 14. Afectación de distintas partes corporales. (Izq.) Zona podal y (Der.) Labios, comisura labial y punta de oreja. Fuente propia	44
Figura 15. Resultado análisis hematológico realizado en el Centro Veterinario Patagónico	45
Figura 16. Resultado de la bioquímica sanguínea realizado en el Centro Veterinario Patagónico	45

1. INTRODUCCIÓN

En el año 2017, durante el transcurso de las 368 horas correspondientes al desarrollo de la Orientación y Prácticas Profesionales (OPP) en Pequeños Animales de la Universidad Nacional de Río Negro (UNRN), en el HEMeVe¹ se observó que el 8.34% del total de pacientes atendidos se trataron de casos dermatológicos (Busson, 2018). Dentro de ese porcentaje, la demodicosis canina fue la enfermedad dermatológica de mayor frecuencia en el consultorio.

La demodicosis es una habitual pero exigente dermatopatía no contagiosa de origen parasitario, causada por la sobrepoblación de los ácaros foliculares específicos de la especie *Demodex* en la piel del hospedador (Singh y Dimri, 2014). Un grupo de ácaros que forman parte de la flora normal del folículo piloso y de las glándulas sebáceas de diferentes mamíferos, entre ellos los caninos, constituyen al género *Demodex* (Nosach y col., 2018). Recientemente, ha sido validado que el ácaro *Demodex* es un habitante normal de la microfauna cutánea de la mayoría de los perros sanos (Ravera y col., 2013). Existen evidencias que tanto desórdenes humorales, celulares como inmunológicos serían los responsables de la multiplicación desmedida del ácaro y en consecuencia del desarrollo de los signos clínicos. Sin embargo, aún no se conoce con exactitud su fisiopatología, ni los mecanismos moleculares que permiten la excesiva proliferación del ácaro. (Nosach y col., 2018).

Durante décadas, se han realizado numerosas investigaciones con el objetivo de dilucidar los mecanismos que controlan a la población de ácaros, tanto en perros sanos como en perros con demodicosis (Ravera y col., 2015). Así, se generaron numerosas publicaciones, por parte de diferentes grupos o asociaciones, postulando diversas teorías al respecto. Sin embargo, algunas de ellas resultaron contradictorias, o con recomendaciones poco comprensibles o no factibles para los profesionales que se dedican a la clínica diaria.

Con el propósito de revisar y unificar la información disponible, la Asociación Mundial de Dermatología Veterinaria (WAVD) ha publicado en el 2018 las pautas de consenso clínico para la demodicosis. El proceso de desarrollo de estas pautas de consenso fue única, ya que se buscaron aportes de especialistas y profesionales con experiencia e interés en el tema, además de las experiencias de los autores y revisores. Los borradores de estos documentos fueron presentados en reuniones nacionales e internacionales de todo el mundo, y estuvieron al alcance de miembros de

¹ Hospital Escuela de Medicina Veterinaria. Calle Malinche Nº 1086, Ruta Nacional 22 kilómetro 998. Choele Choel, Río Negro, Argentina.

varias organizaciones de dermatología para obtener comentarios antes de la publicación final del manuscrito. De este modo, se llegó a confeccionar una guía actualizada que promueva el avance a nivel mundial en la investigación de la demodicosis, y de la dermatología veterinaria en general. El contenido de dicha guía abarca principalmente temas controversiales como lo son la patogenia, los signos clínicos, los métodos diagnóstico, los tratamientos y el pronóstico de la enfermedad. El desenlace a estas cuestiones fueron sintetizadas en 12 declaraciones de consenso, de las cuales algunas de ellas serán citadas más adelante a lo largo de este trabajo.

Por lo mencionado anteriormente, el objetivo del presente informe es proporcionar información actualizada y relevante acerca de las características de la demodicosis canina, y que dicha información aporte a los veterinarios recomendaciones actuales en lo que respecta, principalmente, a los métodos diagnóstico y tratamientos disponibles para esta dermatopatía tan frecuente en el consultorio. Además, presentar una breve actualización sobre las últimas novedades respecto a los factores inmunológicos y genéticos involucrados en la fisiopatología, y por último se reportaran y discutirán 3 casos clínicos atendidos durante el periodo de OPP 2017, en los cuales se observan en cada uno de ellos una presentación distinta de la enfermedad.

2. LA DEMODICOSIS CANINA

La demodicosis canina es una enfermedad inflamatoria de la piel de origen parasitario, causada por el incremento exponencial de la población de ácaros del género *Demodex* sobre la piel de los perros (Singh y Dimri, 2014). El *Demodex canis* es un habitante normal de los folículos pilosos de los caninos sanos, independientemente de la edad, sexo, raza o manto, manteniéndose en un número muy bajo (Ravera y col., 2013). Sin embargo, al aumentar de manera descontrolada el número de ejemplares es cuando se producen las manifestaciones clínicas de enfermedad. Los trastornos cutáneos se deben, principalmente, al aumento de ácaros *D. canis*, aunque en algunas ocasiones puede ser debido al incremento de la especie *D. injai*.

2.1. Historia del Demódex

Desde la primera descripción del ácaro *Demódex* en el año 1842 por el dermatólogo francés Gustav Simon, más de 140 especies o subespecies conocidas han sido descritas, parasitando los folículos pilosos o glándulas sebáceas de 11 órdenes de mamíferos (Ferrer y col., 2014). Esta ocurrencia generalizada en distintas clases de mamíferos sugiere que la relación es muy antigua y

que se estableció al comienzo de la aparición de los mamíferos en la tierra, especialmente con el surgimiento de los primeros animales con folículos pilosos, hace 210 millones de años atrás. Es probable que los antepasados de los marsupiales y de los euterios (primeros mamíferos placentarios) hayan contado con antepasados de estos ácaros (hace 100-200 millones de años). Posteriormente, los distintos hospedadores del *Demodex* pasaron a través de una larga historia de cambio evolutivo, pero el parásito, ubicado en un nicho altamente modificado y evolutivamente tranquilo (como el folículo piloso) permaneció relativamente sin cambios. Es por esto, que en el género *Demodex* se aprecia un extraordinario ejemplo de una campaña de paralelismo parasitario notablemente larga. Más aun, esta larga relación entre *Demodex* y mamíferos puede explicar la relativa tolerancia del sistema inmune hacia el parásito (Ferrer y col., 2014).

Asociaciones simbióticas entre microorganismos y organismos eucariotas superiores son comunes y van desde mutualismo, a comensalismo y parasitismo. Los ácaros *Demodex* se consideran mejor como parásitos que no causan efectos adversos en el hospedador, pero que pueden actuar como patógenos oportunistas ante ciertas circunstancias. La inflamación cutánea observada en los animales demodéticos se produce como consecuencia de la proliferación del número de ácaros, lo que demuestra que la demodicosis canina es probablemente el mejor y más importante ejemplo de una enfermedad inducida por el sobrecrecimiento de ácaros (Ferrer y col., 2014).

2.2. Agente etiológico

En dermatología, la dermatopatía inflamatoria más importante de origen parasitario es la demodicosis canina (Nosach y col., 2018). El parásito que se aísla como principal agente causal de esta enfermedad es el *Demodex canis*. Trabajos de investigación realizados en pacientes con la enfermedad revelaron que pueden hallarse dos especies más de manera más esporádica: el *D. injai* de cuerpo notablemente más largo (la hembra es 50% más larga y el macho es 100% más largo en comparación con los ejemplares respectivos de *D. canis*) y el ácaro de cuerpo corto *D. cornei* (Muller y Kirk, 2013). Sin embargo, comparaciones genéticas revelaron que en los caninos solo existen dos especies de *Demodex*: *canis* e *injai*. El ácaro de cuerpo corto *D. cornei* es ahora considerado una variante morfológica del *D. canis* (Mueller y col., 2018) (**Figura 1 a**)

Los ácaros *Demodex canis* habitan principalmente en los folículos pilosos y son los más encontrados en la mayoría de los casos clínicos (Singh y Dimri, 2014). Recientemente, Nosach (2018) (citando a Morita y col., 2018) informó en su actualización en demodicosis canina la

posibilidad de una tercera nueva especie la cual fue denominada *D. cyonis* (ácaro del oído), hallazgo realizado en un canino en Japón. Si bien no se realizaron estudios genómicos comparativos al respecto, los autores de este trabajo contemplarían la posibilidad de que este ácaro podría llegar a ser una nueva especie debido a las diferencias morfológicas que presentaría, comparadas tanto con *D. canis* como con *D. injai* (Nosach y col., 2018).

Clasificación taxonómica de *Demodex spp.*

Reino: Animalia

Subreino: Metazoa

Phylum: Arthropoda

Clase: Arachnida

Orden: Acarina

Suborden: Prostigmata “Ácaros Prostigmaticos”

Familia: Demodicidae

Género: *Demodex*

Especies en caninos: *canis*, *injai*, *cyonis*?

(Georgis, 2014)

El *Demodex* pertenece al phylum Artrópoda, por lo que posee las dos características comunes a todos los artrópodos: tener exoesqueleto quitinoso y patas articuladas; además es un arácnido, por lo que las formas adultas (y ninfas) poseen cuatro pares de patas. Los miembros del orden Acarina se caracterizan por poseer estructuras respiratorias externas denominadas estigmas o espiráculos que se ubican a distintos niveles del cuerpo. Estos estigmas son orificios a través de los cuales penetra el aire hacia las tráqueas del aparato respiratorio. La presencia de estas aberturas y su posición se ha utilizado para la clasificación de la subclase *Acari*. En este caso, como los ácaros presentan estos estigmas situados en posición anterior cerca del aparato bucal, se los clasificó dentro del suborden Prostigmata.

La morfología del *Demodex canis* es, sin lugar a duda, una de las características más destacables del parásito. El ácaro en estado adulto es de forma alargada y fusiforme simulando a un

cigarro, cuyos machos miden 40 x 250 μm y las hembras 40 x 300 μm . De craneal a caudal presentan una cabeza (prosoma) muy atrofiada formada por dos quelíceros con forma de estilete y con los palpos adheridos entre sí, los cuales le permiten al ácaro raspar la superficie de las células superficiales y la queratina del folículo piloso. Dicho prosoma se encuentra fundido al tórax (cefalotórax), de donde salen cuatro pares de patas en los adultos y ninfas, y tres pares en las larvas. Estos apéndices tienen tres artejos cada uno y están muy atrofiados, como pequeños muñones. Seguido al cefalotórax se encuentra el abdomen que es alargado y con estrías transversales. El poro genital de la hembra tiene una disposición ventral a modo de hendidura, mientras que el macho presenta un pene que es visible en la cara dorsal del cefalotórax (**Figura 1 b**).



Figura 1 . (a) Ácaro adulto de *Demodex canis* variante morfológica corta (ex *D. cornei*) a aumento 10X. Fuente propia. (b) *Demodex canis* adulto a aumento 10X. Fuente propia. (c) Huevo de *Demodex canis*. Fuente Muller y Kirk, 7ma edición.

El *Demodex* es un parásito obligado y de ciclo directo, por lo tanto, no sobrevive fuera del huésped y su vida la cumple enteramente sobre el animal, alimentándose de células, sebo y detritos epidérmicos. El ciclo biológico requiere de 20 a 35 días para llevarse a cabo. Este consta de 4 estadios evolutivos comenzando por el huevo que es de forma fusiforme o alimonada de 70-80 μm x 19-25 μm (**Figura 1 c**), del cual eclosiona una larva hexápoda de entre 90 – 100 μm , que luego muda a ninfa octópoda (con sus dos estadios protoninfa y deutoninfa) la cual no presenta desarrollo del orificio genital, y finalmente evoluciona al adulto macho o hembra, quienes copulan en la superficie del huésped canino. Luego de unos días, los machos mueren mientras que las hembras penetran en los folículos pilosos donde ponen de 20 a 24 huevos fecundados. La hembra y su progenie comienzan a destruir la matriz del pelo del perro, produciendo la caída del pelo y por consiguiente las áreas alopécicas típicas de la enfermedad.

El *Demodex canis* habita en el fondo de los folículos pilosos y, ocasionalmente, en las glándulas sebáceas y sudoríparas de los perros. Sin embargo, el ácaro (en cualquiera de sus estadios) también puede ser encontrado en sitios extracutáneos como ser en linfonódulos, pared intestinal, bazo, hígado, riñón, vejiga, pulmón, glándula tiroidea, sangre, orina y heces. Cuando es posible hallar los ácaros en estos sitios, por lo general se encuentran muertos y degenerados. Esto se debe a que luego de que los ácaros mueren, estos pueden ser drenados por vía sanguínea o linfática hacia estos diferentes sitios (Muller y Kirk, 2013). No obstante, Woldemeskel y Hawkins (2017), reportaron la posible migración de ácaros vivos desde el folículo piloso hacia los linfonódulos vía circulación linfática, en un canino adulto con demodicosis generalizada, crónica y severa. Este hallazgo sugiere que la diseminación de ácaros hacia los linfonódulos viscerales y periféricos, a través de canales vasculares, podría ser parte de la patogénesis en la demodicosis canina generalizada de inicio adulto, severa, crónica y no tratada (Woldemeskel y Hawkins, 2017).

“Declaración de consenso: En perros, sobreviven dos especies de Demodex, la especie corta D. canis y la larga D. injai”²

2.3. Transmisión

La transmisión del ácaro tiene lugar por el contacto directo de la madre a los neonatos durante los 2-3 primeros días de vida en el momento de la lactancia, es por esto que las lesiones iniciales en los cachorros se observan principalmente en la cara y miembros anteriores. Según

² Extraído de WAVD Clinical consensus guidelines for demodicosis (Mueller y col., 2018)

Muller y Kirk (2013), los ácaros pudieron ser hallados en los folículos pilosos de cachorros ya a las 16 horas de vida. Estos se observaron primero en los hocicos de los recién nacidos, lo cual enfatiza la importancia del contacto directo durante el amamantamiento. Cuando los cachorros fueron extraídos por cesárea y criados apartados de la hembra infectada, ellos no adquirieron los ácaros, indicando que no existe la transmisión por vía intrauterina. Del mismo modo, los ácaros no pudieron ser demostrados en cachorros recién nacidos (Muller y Kirk, 2013).

Una vez sobre la piel del nuevo huésped, el *Demodex* reside como habitante normal de la microfauna cutánea. Solo desarrollaran la enfermedad aquellos individuos que estén predispuestos genéticamente, o que presenten un desorden inmunológico que permita la proliferación descontrolada de los ácaros. Este desbalance puede ocurrir a cualquier edad del animal y dependiendo del momento en que comiencen las manifestaciones clínicas, será la forma de presentación. Es así, que de acuerdo a la edad de inicio de la enfermedad, la demodicosis será de presentación juvenil (3 – 18 meses) o adulta (mayores de 2 años) (Gómez, 2015)

La receptividad de los perros a la demodicosis y la progresión de la enfermedad clínica están influenciadas por numerosos factores predisponentes. Entre estos se incluyen: defectos genéticos, alteración de la estructura y bioquímica de la piel, desordenes inmunológicos, estatus hormonal, raza, edad (principalmente jóvenes entre 2-10 meses), estado nutricional, estrés oxidativo, largo del manto, estadio del ciclo estral, parto, endoparásitos y enfermedades debilitantes (Singh y Dimri, 2014). Recientemente, un estudio identificó un riesgo al menos cuatro veces mayor para desarrollar demodicosis generalizada para las razas Affenpinscher, Pastor de Brie, Bullnese (cruza entre Bulldog inglés y Pekinés), Dogo de Bordeos, Bulldog inglés, Bulldog francés, Pit bull, Presa canario, Pug y West Highland White Terrier. Otro estudio desarrollado en los Estados Unidos identificó al American Staffordshire Terrier, el Staffordshire Bull Terrier y el Shar-pei chino como razas predispuestas (Mueller y col., 2018). Por otra parte, en un estudio realizado para establecer la prevalencia de la demodicosis juvenil generalizada en caninos de Buenos Aires, se analizaron 499 registros del Hospital de Pequeños Animales de la Universidad Nacional de la Plata cubriendo el periodo 1998 – 2006. Este estudio evidencio que el Boxer, Pastor alemán y los raza mestiza tienen una mayor prevalencia para contraer la enfermedad (Barrientos y col., 2013).

2.4. Patogenia

Actualmente, no está claro el mecanismo por el cual el *Demodex* deja de ser comensal y se transforma en un parásito para el huésped canino, pero es evidente que la inmunosupresión juega un rol importante (Singh y Dimri, 2014). Si bien no se conoce con exactitud su fisiopatología ni los mecanismos moleculares que permiten la excesiva proliferación del ácaro, existen evidencias que tanto desórdenes humorales, celulares como inmunológicos serían los responsables de la multiplicación desmedida del ácaro y en consecuencia del desarrollo de los signos clínicos (Nosach y col., 2018).

Los ácaros con sus estructuras bucales raspan la superficie de las células superficiales y la queratina del folículo piloso, causando que se taponen los folículos con ácaros muertos, restos celulares y queratina. La sola presencia de *Demodex* en el folículo piloso es suficiente para producir inflamación. La inflamación crónica es la responsable de la respuesta del tejido conectivo, llevando a la formación de arrugas que dan la expresión de “cara de viejo” (Gómez, 2015).

En la piel y en los folículos pilosos reside *Staphylococcus spp*, quien infecta el folículo y provoca una piodermia secundaria. En casos de complicación piodérmica severa también participa *Pseudomonas aeruginosa* y es especialmente refractaria cuando ocurre con pododermatitis demodectica. *Proteus mirabilis* es otra seria contaminación bacteriana secundaria en la demodicosis generalizada (Muller y Kirk, 2013). Si la infección continua, puede progresar a una pioderma profunda con signos de forunculosis, linfadenopatía, y septicemia en los casos más severos, pudiendo poner en peligro la vida del paciente.

Se han reportado diversos mecanismos patogénicos que se pueden desarrollar durante la enfermedad en los caninos. La importancia de cada mecanismo varía de animal en animal y entre los diferentes tipos de demodicosis (Cen-Cen y col., 2017). Los principales mecanismos patógenos se presentan en la **Figura 2**. La ruptura de la barrera cutánea es el principal mecanismo presente en todos los tipos de demodicosis, la cual surge debido a los efectos físicos y químicos que ocasiona la proliferación excesiva de ácaros. Este crecimiento promueve una reacción de inflamación mediada por linfocitos T citotóxicos, la cual ocasiona ruptura de los folículos pilosos y consecuentemente la alopecia. Las manifestaciones clínicas ocasionados por *Demodex* se asocian a una reacción de hipersensibilidad (aunque aún no se ha documentado en perros). La presencia de linfocitos CD8+ en el infiltrado inflamatorio se puede asociar a una respuesta exagerada por parte del sistema inmune

en contra de los ácaros y como respuesta a la presentación de antígenos por parte de los queratinocitos y células de Langerhans (Cen- Cen y col., 2017)

Mecanismo patológico	Características clínicas	Manifestaciones clínicas
Ruptura de la barrera cutánea	Erosión del epitelio por estiletes preorales y piezas bucales. Dilatación mecánica y ruptura de folículos pilosos debido a la sobrepoblación de ácaros. Efecto de las proteasas secretadas por la glándula salival. Daño de los queratinocitos ocasionados por las células T	Comedones Pápulas foliculares Alopecia
Inflamación	Foliculitis mural debido a la reacción inmune en contra de los antígenos de <i>Demodex</i> . Dermatitis granulomatosa por los ácaros y fragmentos de pelo.	Eritema Pápulas foliculares y pústulas Alopecia Granulomas (presentes en la fase de resolución de la enfermedad)
Reacción de hipersensibilidad (tipo IV)	Linfocitos T citotóxicos (CD3+/CD8+) alrededor y en la pared de los folículos pilosos (demodicosis generalizada).	Eritema Pápulas foliculares y pústulas Alopecia Prurito
Infección bacteriana secundaria	Transformación de foliculitis supurativa en forunculosis	Pioderma profundo (pústulas, costras y abscesos) Eritema y prurito

Fuente: Cen-Ceny cols. 2017.

Figura 2 Características clínicas y manifestaciones clínicas asociadas a los mecanismos patológicos presentes en la demodicosis canina (Cen-Cen y col., 2017)

De acuerdo con la mayoría de la bibliografía, el sistema inmune del hospedador es responsable del control de la población de ácaros. La mayoría de los mamíferos que albergan los *Demodex* en sus folículos pilosos y glándulas sebáceas no experimentan alguna reacción adversa por su presencia, probablemente debido a que el número de ácaros se mantiene a un nivel bajo. Esto sucede gracias a que el sistema inmune parece detectar y tolerar la presencia del *Demodex*, a la vez que tiene un efecto inhibitorio en la proliferación de estos. Así, se mantienen números bajos de los ácaros sin inducir una respuesta inflamatoria. Esta baja densidad en el perro podría explicar porque al examen directo de pelos arrancados generalmente no es posible observar los ácaros, y que por esto sea necesario utilizar técnicas más sensibles como RT-PCR para detectar ADN de *Demodex* en la piel (Ferrer y col., 2014). En un estudio realizado con el objetivo de cuantificar mediante qPCR la densidad de *Demodex canis* en muestras de punch de piel de perros con demodicosis y perros sanos, se demostró que la media de ácaros en perros con DG (demodicosis generalizada) fue de 6.2×10^4 copias/ μL y en perros con DL (demodicosis localizada) de 1.2×10^4 copias/ μL ; mientras que en el grupo control de perros sanos la media fue de 8.7×10^2 copias/ μL . La comparación de densidades de *D. canis* entre los tres grupos mostro que las cargas parasitarias

medias en perros con DG y DL fueron estadísticamente iguales y más altas que las del grupo control de perros sanos (Gasparetto y col., 2018).

En la mayoría de las especies, la demodicosis solo ocurre cuando los pacientes están inmunocomprometidos debido a otras enfermedades o se someten a terapias inmunosupresoras. Sin embargo, el perro es la única especie en la que los animales jóvenes y sanos desarrollan demodicosis. Se presume que esta demodicosis juvenil se debe a una deficiencia mediada por células. Por otra parte, la demodicosis de inicio en el adulto es comparable a la demodicosis observada en las otras especies en donde su presentación se asocia con enfermedades o tratamientos que conducen a una alteración del sistema inmune (Mueller y col., 2018).

La necesidad de explicar la acción patógena del parásito ha generado numerosas teorías al respecto. La mayoría de los autores concuerda en que la herencia y la inmunodeficiencia están fuera de toda duda. La hipótesis más aceptada en las últimas décadas ha sido la posibilidad de que los perros susceptibles a demodicosis tengan una inmunodeficiencia de las células T *Demodex*-específica de severidad variable, lo que permite la proliferación exponencial de un gran número de ácaros. Dicho defecto de LT específico de *Demodex* es un componente de carácter hereditario, y de diferentes grados de severidad. Aquellos animales que lo posean tendrán una disminución en la funcionalidad del LTh 1 CD4+ (Muller y Kirk, 2013). Nosach, 2018 citando a Oliveira (2015) postula que existe una herencia autosómica recesiva y un defecto en la inmunocompetencia ligada a un descenso en los linfocitos CD4+ y CD8+. Esta inmunodeficiencia puede exacerbarse por el estrés en los cachorros jóvenes y, en los perros ancianos, por una enfermedad inmunosupresora subyacente o por un tratamiento inmunosupresor con terapias inmunosupresoras o citotóxicas (Nosach y col., 2018).

Sin embargo, la hipótesis de la existencia de un defecto inmunológico pre-programado genéticamente no concuerda con la experiencia clínica y publicaciones científicas, que reportaron que la mayoría de los perros tratados de manera apropiada durante un periodo largo de tiempo no presentaron recaídas (Singh y Dimri, 2014). Así mismo, no todos los perros inmunocomprometidos desarrollan demodicosis, y ciertos pacientes que desarrollan la presentación adulta de la enfermedad, lo hacen sin mediar ningún factor predisponente. Es por esto, que no se puede ignorar la teoría de una alteración del estatus inmunológico inducido por el ácaro *Demodex* en sí mismo (Singh y Dimri, 2014).

Durante las últimas 4 décadas, los autores se han focalizado en la investigación de la respuesta inmune celular. No obstante, estudios recientes han demostrado por primera vez la presencia de IgG dirigidos contra antígenos de *D. canis*, tanto en suero de perros sanos como en suero de perros con demodicosis generalizada juvenil sin piodermia secundaria (Ravera y col., 2015). Por otro lado, Woldemeskel y Hawkins (2017) hallaron la invasión vascular de ácaros con diseminación hacia linfonódulos viscerales y periféricos a través de canales vasculares, en un canino con demodicosis generalizada adulta. Este hallazgo podría ser una parte de la patogénesis en la demodicosis generalizada de inicio adulto, crónica, no tratada y diseminada (Woldemeskel y Hawkins, 2017)

2.4.1. Factores inmunitarios

En animales jóvenes, situaciones como endoparasitismo, desnutrición y debilitamiento pueden conducir a un estado inmunocomprometido que favorece a la proliferación de ácaros y el desarrollo de la enfermedad. Por el contrario, en animales adultos la quimioterapia, neoplasias, hipotiroidismo o hiperadrenocorticismos, entre otros, puede suprimir el sistema inmune lo suficiente como para desencadenar la proliferación de los ácaros. Es por esto que la inmunosupresión es una característica imprescindible de la demodicosis canina. Las circunstancias que favorecen una aberración del sistema inmunológico en los perros podrían dotar al desarrollo de la enfermedad, debido a la proliferación desenfrenada de los ácaros (Singh y Dimri, 2014).

Esta suposición de que el sistema inmune juega un papel clave en el control de los ácaros surge de tres tipos de evidencia basadas en demodicosis clínica:

- (i) **la posibilidad de inducir demodicosis al suprimir la respuesta inmune;** probablemente el mejor ejemplo es el clásico experimento de Owen en 1972, que informó que de una camada de trece cachorros, ocho fueron tratados con suero anti linfocítico desarrollando la forma generalizada de la enfermedad, mientras que los restantes cinco compañeros de camada no tratados permanecieron sanos.
- (ii) **el desarrollo de demodicosis en cepas de ratones transgénicos (STAT-/-/CD28-/-);** un modelo de ratón transgénico con doble bloqueo para los genes CD28 y STAT6 mostró el desarrollo inesperado de demodicosis (*D. musculi*) con alopecia y dermatitis severa. Curiosamente, ninguno de los hermanos con bloqueo simple de CD28 o STAT6 aumentó el número de *Demodex* o lesiones cutáneas, incluso cuando estaban alojados en las

mismas jaulas. Esto indica que solo se pierde el control de la infestación de *Demodex* cuando las funciones de ambas moléculas están inhibidas. De este modelo es posible concluir que el control inmune de la población de *Demodex* es muy complejo, probablemente involucrando mecanismos celulares, humorales (STAT6) y requiriendo de moléculas co-estimuladoras (CD28).

(iii) numerosas observaciones clínicas de demodicosis en personas y animales inmunosuprimidos; por ejemplo, la demodicosis ha sido reportada en humanos con inmunodeficiencia primaria, con VIH, con trasplante renal, con artritis reumatoide o luego de un tratamiento con glucocorticoides (entre otras), y en perros con leishmaniosis, hipotiroidismo, hiperadrenocorticismos, neoplasia o bajo algún tratamiento inmunosupresor (para cáncer o enfermedad autoinmune) (Ferrer y col., 2014).

A medida que la proliferación de ácaros avanza, los perros sufren de una disfunción de células-T efectoras específicas de antígeno *Demodex*, determinado por la pérdida progresiva de la función de las células T. Varias investigaciones indicaron que perros con demodicosis generalizada muestran un fenotipo de agotamiento de células T, el cual es caracterizado por:

- Baja producción de CK estimuladoras: IL-2 e IL-21
- Altos niveles de CK supresoras: IL-10 y TGF- β
- Bajo número de Linfocitos CD4+ circulantes

Este agotamiento temporario de células T proporcionaría una explicación plausible a la falta de recaída luego de un tratamiento prolongado con el uso apropiado de una sustancia acaricida (por ejemplo lactonas macrocíclicas), para los casos de demodicosis generalizada. Al reducirse la carga parasitaria se revierte el agotamiento de los LT, y así dan al sistema inmune la oportunidad de recuperar el control sobre la población de ácaros (Ferrer y col., 2014). También, ha sido demostrada una inclinación del balance oxidativo/antioxidativo hacia el estado oxidativo en perros con demodicosis (Dimri y col., 2008). Este aumento de marcadores de estrés oxidativo podría estar involucrado en la progresión de la demodicosis canina (Singh y Dimri, 2014).

Por último, en un estudio realizado para detectar antígenos del CMH (Complejo Mayor de Histocompatibilidad) tipo II en células cutáneas de caninos con demodicosis, reveló que la expresión del CMH tipo II en piel de perros que sufren la enfermedad es más elevado que en los

perros sanos. Esta mayor expresión se observó especialmente en los queratinocitos foliculares (Huisinga y col., 2007).

“Declaración de consenso: La demodicosis generalizada en perros jóvenes es muy probablemente una consecuencia de una inmunodeficiencia temporal, y que en perros mayores a menudo se asocia con una condición inmunosupresora o tratamiento previo.”³

2.4.2. Factores genéticos

La presentación de la enfermedad a una edad temprana, en cachorros hermanos y con relación sanguínea, y la incrementada prevalencia en ciertas razas apoyan la teoría de la existencia de una base hereditaria en la demodicosis juvenil generalizada. Adicionalmente, la observada reducción de la frecuencia de la enfermedad al no reproducir a perros afectados y portadores también discute a favor de una base genética. Sin embargo, ninguna de estas observaciones *per se* puede ser considerada concluyentes de un origen genético de la enfermedad (Ferrer y col., 2014).

Hasta ahora, la evidencia más convincente de la existencia de un trasfondo genético es la descubierta por miembros del Instituto de Genética Veterinaria (IGEVET) y el CONICET, quienes en su estudio encontraron una asociación significativa entre la demodicosis generalizada y los alelos DLA (*Dog Leukocyte Antigen*) clase II vinculados con los marcadores de microsatélite FH2002, FH2975 y FH2054 (It y col., 2010). Este descubrimiento proporciona evidencia de una fuerte asociación entre los alelos del CMH tipo II y el desarrollo de la demodicosis, lo cual representa un importante factor de riesgo inmunológico. Así mismo, esto tiene relación con el hallazgo de Huisinga anteriormente mencionado, quien reveló que los perros con demodicosis tienen una mayor expresión del CMH tipo II en diferentes células de la piel. Por lo tanto, es probable que la base genética de la demodicosis pueda explicarse principalmente por esta asociación de la enfermedad con el CMH, aunque otros genes de susceptibilidad también pueden contribuir (It y col., 2010).

La demodicosis en perros juveniles muestra una amplia variedad de signos clínicos, desde alopecia leve y localizada hasta formas generalizadas graves con signos sistémicos prominentes. Estas variaciones pueden verse dentro de la misma camada de cachorros. Además, los pacientes responden de manera diferente a las diversas opciones terapéuticas. En consecuencia, es probable que no uno, sino diversos genes estén involucrados en la patogénesis de la enfermedad. Esta teoría

³ Extraído de WAVD *Clinical consensus guidelines for demodicosis* (Mueller y col., 2018)

de una participación multigénica también se fundamenta en los hallazgos encontrados en el ya mencionado modelo de ratón transgénico (STAT^{-/-}/CD28^{-/-}) (Mueller y col., 2018).

“Declaración de consenso: En perros jóvenes, la demodicosis posee una base genética y muy posiblemente múltiples genes están involucrados.”⁴

2.5. Presentación clínica

La demodicosis o demodecchia canina suele manifestarse de diferentes formas clínicas y en perros de distintas edades. A diferencia de las otras sarnas, esta no es contagiosa y tampoco es pruriginosa. De observarse, su presencia suele estar asociada con infecciones bacterianas secundarias. Considerando la extensión de las lesiones cutáneas, a la presentación clínica se la divide en una forma localizada y en una forma generalizada.

Demodicosis localizada (DL): Se caracteriza por la presencia de una o más lesiones pequeñas en forma de parches redondeados alopecicos de unos 2,5 cm aproximadamente. Comienza con hipotricosis (pilosidad reducida de la capa), que es seguida por hiperemia y depilación, con diversos grados de descamación y no pruríticos (salvo contaminación bacteriana secundaria). Si bien no hay un estándar uniformemente aceptado en cuanto a cuantas lesiones son necesarias para diferenciar la presentación localizada de la generalizada, menos de 6 lesiones corresponde a la demodicosis localizada cutánea.

La presencia de estas zonas alopecicas puede disponerse en cualquier parte del cuerpo. Pero, debido al modo de transmisión, estos suelen localizarse generalmente en la región periorbital, cabeza, tabique nasal, comisura labial y miembros anteriores, más raramente en el tronco y abdomen (**Figura 3**). En un pequeño número de casos, la lesión puede localizarse solamente en el canal auditivo generando una otitis ceruminosa que puede ser pruriginosa, siendo esta la única manifestación de la enfermedad.

El curso es benigno y en la mayoría de los casos resuelven espontáneamente en 1 – 2 meses. Los que no resuelven, responden bien al tratamiento acaricida, siendo la demodicosis localizada una enfermedad de pronóstico favorable. Solo algunos pacientes con demodicosis localizada pueden progresar a cuadros multifocalizados o generalizados.

⁴ Extraído de WAVD *Clinical consensus guidelines for demodicosis* (Mueller y col., 2018)



Figura 3. (Izq.) Alopecia en región periorbital. Fuente propia (Der.) Alopecia en dorsal de la cabeza. Fuente propia

Demodicosis generalizada (DG): Este tipo de presentación requiere de un ambiente cutáneo que sea ecológica o inmunológicamente favorable para la colonización extrema del ácaro. Esta forma clínica abarca superficies más extensas de la piel y es potencialmente más grave. Se observan 6 o más parches alopécicos distribuidos alrededor del cuerpo, pero también se puede observar una lesión más extensa que involucre una región completa del cuerpo (ej: cabeza, miembro anterior o posterior) (**Figuras 4 y 5**), o se vea afectando a dos o más patas, siendo los sitios más implicados los dedos y espacios interdigitales. Cuando la enfermedad se exhibe en esta forma de alopecia podal, se la denomina pododemodicosis.

La DG cutánea se manifiesta por medio de 2 tipos de patrones dermatológicos:

- DG escamosa: es una típica forma de presentación de dermatitis alopécica, descamativa (escamas ceras que se desprenden de color grisáceo), eritematosa y no pruriginosa. Puede haber comedones (folículos dilatados con restos queratinosos en su interior), también hiperpigmentación y liqueinificación en los casos crónicos dando el aspecto de “piel de elefante”.
- DG pustulosa: esta presentación está asociada al desarrollo concurrente de una infección bacteriana secundaria, la cual le confiere mayor gravedad a esta forma de presentación. El edema y la hiperemia cutáneos favorecen las infecciones secundarias principalmente por *Staphylococcus*, *Proteus* y *Pseudomonas*. Las manifestaciones más características son alopecia, eritema e inflamación de la piel (hasta el doble del grosor normal), eccema

escamoso, formación de pápulas, que evolucionan a pústulas foliculares que al romperse generan costras, edema, seborrea y prurito muy intenso o moderado. La piel adquiere un color cobrizo, de ahí que antiguamente se denominara a esta enfermedad “sarna roja”. Debido a la acción bacteriana sobre los lípidos de las capas cutáneas, la piel despide un olor rancio. Si la infección continúa profundizándose puede progresar a una piodermia más severa con signos de forunculosis, edema y celulitis con desarrollo de tractos fistulosos muy rezumantes y dolorosos, linfadenopatía y signos sistémicos como fiebre, decaimiento y anorexia. En casos severos puede haber septicemia, comprometiendo así la vida del paciente.

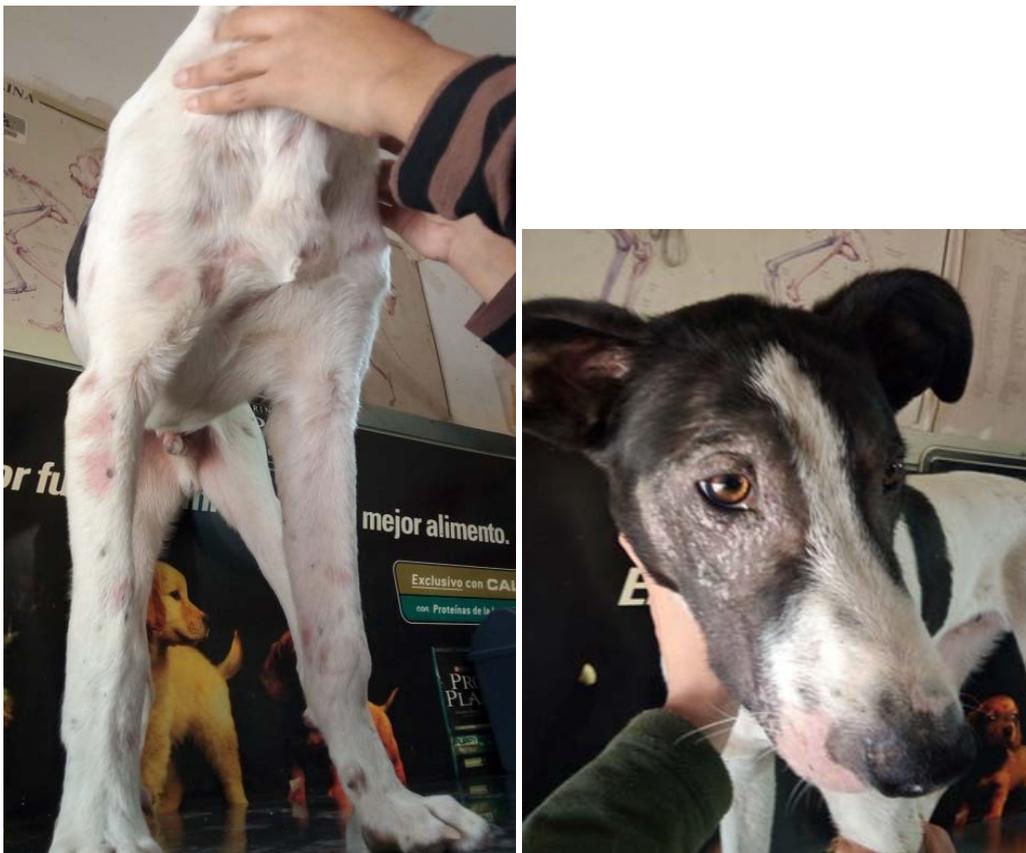


Figura 4. (Izq.) múltiples parches alopécicos (Der.) Lesión extensa en cara (región periorbital y labios). Fuente propia



Figura 5. Lesión pustulosa con presencia de costras que involucra una región extensa del cuerpo. Fuente propia

La pododemodicosis generalmente se encuentra acompañando a una demodicosis generalizada, aunque también puede ocurrir como resultado de una demodicosis generalizada en donde las lesiones sanan excepto en las patas, o puede darse como única expresión de la enfermedad. Esta forma clínica es más compleja y difícil de manejar, ya que puede ser resistente a los tratamientos convencionales e incluso suele ser inhabilitante para el paciente por el grado de inflamación y dolor que suelen presentar. Se manifiesta con desarrollo de forúnculos exudativos fistulizantes muy dolorosos. Frecuentemente es posible encontrar muy edematizada toda la parte distal del miembro. Las razas que están más predispuestas a esta forma de presentación son las gigantes, como el Antigo pastor inglés y San Bernardo, entre otras (**Figura 6**).



Figura 6. (Izq.) y (Der.) Pododemodicosis. Alopecia podal, eritema e inflamación en distal de los miembros. Fuente propia

La demodicosis también es definida según la edad de comienzo de los signos dermatológicos, clasificándose en demodicosis de presentación juvenil y demodicosis de presentación adulta.

La demodicosis juvenil se observa en cachorros y animales jóvenes de entre 3 y 18 meses de edad, siendo esta presentación la forma más frecuente y con mejor pronóstico de la enfermedad. Se suele presentar en cachorros con malnutrición, mal estado general, asociado a enfermedades concurrentes y en parásitosis. También se puede dar a causa del estrés propio de la infancia del cachorro. Los cambios hormonales frente a la llegada de la pubertad también pueden propiciar el desarrollo de la enfermedad en estos pacientes. Esta presentación suele tener lesiones localizadas que tienden a la remisión espontánea, aunque bajo determinadas situaciones es factible la generalización y persistencia de las lesiones, pudiendo perdurar la enfermedad hasta la edad adulta.

La demodicosis adulta se refiere a los casos en los que la enfermedad aparece por primera vez en perros mayores de 2 años. Cuando se realiza un diagnóstico de DG en perros de entre 2 y 5 años de edad, es posible que el paciente haya tenido una enfermedad cutánea crónica arrastrada de tiempo atrás. Estos perros generalmente han tenido demodicosis de cachorros, pero no fueron diagnosticados. Por otro lado, aquellos perros que experimentan por primera vez la enfermedad a los 4 años o más poseen una demodicosis de presentación adulta propiamente dicha.

La demodicosis generalizada de inicio adulto es rara, pero cuando ocurre, a menudo es más seria que la forma juvenil. En estos casos, el perro ha tolerado y controlado a los ácaros como parte normal de su biota cutánea por años. Pero, si las defensas del hospedador decrecen, los ácaros

repentinamente multiplican exponencialmente dando como resultado la aparición de la dermatopatía. Esta presentación adulta de demodicosis suele ser indicativa de algún proceso concurrente que altera la inmunidad del paciente, como también puede ser el anuncio de algún proceso patológico que con el tiempo se evidenciará clínicamente. Es por eso que siempre que se presente una demodicosis de inicio adulto, se deberá investigar la causa o enfermedad de base (Muller y Kirk, 2013). Factores a considerar en esta presentación consisten en evaluar si se está administrando alguna medicación concurrente que altere la inmunidad (ej. Glucocorticoides), como así también buscar detalladamente alguna condición sistémica subyacente que afecte al sistema inmune. Entre los trastornos reconocidos en perros con demodicosis de inicio adulta se incluyen el hipotiroidismo, hiperadrenocorticismos, diabetes mellitus, leishmaniosis, y tumores malignos especialmente el linfoma indoloro.

Frente a estos casos el animal debe ser monitoreado cuidadosamente, ya que la malignidad o enfermedad sistémica puede volverse evidente a semanas o meses de iniciado el tratamiento. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en más del 50% de los casos no se puede documentar enfermedades subyacentes en el momento en que se diagnostica la demodicosis. Más aún, bajo la premisa de que para el desarrollo de una verdadera DG adulta es ineludible la existencia de un proceso de base que altere la inmunidad, perros adultos con cáncer o bajo tratamiento inmunosupresivo de larga data deberían desarrollar demodicosis, y sin embargo la evidencia clínica demuestra que no lo hacen (Muller y Kirk, 2013). Considerando que no todos los perros tratados con corticosteroides o fármacos inmunosupresores desarrollan demodicosis, es plausible pensar que cofactores adicionales o un perfil genético específico son necesarios para el desarrollo clínico de la enfermedad (Ferrer y col., 2014).

“Declaración de consenso: La demodicosis en el perro se caracteriza por la presencia de pápulas foliculares y pústulas, que en perros severamente afectados puede desarrollarse en alopecia y formación de costras con infecciones bacterianas secundarias y signos sistémicos.”⁵

⁵ Extraído de WAVD Clinical consensus guidelines for demodicosis (Mueller y col., 2018)

2.6. Diagnóstico

Se puede sospechar fuertemente de la enfermedad mediante la reseña, anamnesis y síntomas clínicos, pero la confirmación requiere el examen de la piel. Así, se establece el diagnóstico definitivo de la demodicosis canina a partir del reconocimiento de la morfología del *Demodex canis* en muestras de piel de animales sospechosos (ver morfología en “agente etiológico”). Un perro es positivo a la enfermedad al demostrar más de un ácaro adulto o una proporción incrementada de formas inmaduras (huevos, larva, ninfa), en alguna de las pruebas cutáneas diagnósticas que estén ejecutadas e interpretadas adecuadamente.

El raspado cutáneo es por excelencia la prueba de elección para pacientes alopecicos que no presentan signos claros de demodicosis. El raspado o escarificación de la epidermis permite recolectar la mayor cantidad de ácaros de la piel. Lo aconsejable para obtener una muestra representativa es utilizar una hoja de bisturí con vaselina líquida y seleccionar entre tres y cinco zonas para realizar el raspado, comenzando principalmente por las lesiones más agudas que no presenten piodermia secundaria. Se aplica una pequeña cantidad de la vaselina líquida o aceite mineral en la zona que se va a raspar para suspender el material recogido. El raspaje debe realizarse hasta obtener un puntillado hemorrágico en la lesión. Una vez alcanzado dicho puntillado, es útil apretar suavemente la piel entre los dedos pulgar e índice para extraer los ácaros de los folículos pilosos (**Figura 7 a**). A continuación, se debe recolectar la muestra con el bisturí y montar el material obtenido en un portaobjeto para luego visualizarse al microscopio óptico. Un aumento de baja o media potencia es suficiente para detectar los ectoparásitos (aumento 4X o 10X)

Si bien esta técnica ha sido la más utilizada, existen otras pruebas diagnósticas como ser el tricograma y la prueba de la cinta de acetato. La ventaja de estas pruebas con respecto al raspado cutáneo es que causan menos trauma al paciente y las muestras pueden obtenerse de lugares mucho más complicados. A su vez, es también útil en pacientes temperamentales o agresivos en los que los raspados cutáneos requieren sedación. En el análisis rutinario de materia fecal también pueden encontrarse los ácaros y ser esta otra forma de diagnóstico de la enfermedad.

El tricograma es una técnica que se basa en la exploración microscópica de pelo arrancado. Para realizarlo, se utilizan pinzas que permiten arrancar pequeños grupos de pelos (25-50 pelos aprox.) cerca de la base y respetando la dirección de crecimiento. Los pelos arrancados son montados en vaselina líquida o aceite mineral sobre un portaobjetos, para luego ser examinados cuidadosamente en microscopio óptico a baja potencia (**Figura 7 b**). Esta técnica es menos sensible

(70% sensibilidad relativa) comparada con el raspaje, por lo cual, una muestra negativa a través de este método de diagnóstico no es excluyente de demodicosis.

La prueba de la cinta de acetato es una de las técnicas menos traumatizantes en comparación con las otras dos y que permite el acceso a lugares difíciles, sobre todo en los espacios interdigitales. A su vez, es una buena alternativa en pacientes con temperamento fuerte y poco colaborativos. Esta técnica es dependiente de los signos clínicos bien marcados que presentan los perros, ya que para la detección de *D. canis* en pacientes que no muestran signología clara sigue siendo el examen de elección el raspado cutáneo. La cinta a utilizarse debe ser de buena calidad y sobre todo transparente para que se facilite la visibilidad al microscopio. La técnica se realiza prensando la cinta sobre la superficie de la piel. Una vez obtenida la muestra se puede teñir con colorantes rápidos. Sobre esta cinta de acetato se puede poner un cubre objetos y aceite de inmersión para observarlo a 100X. Este examen se indica siempre que se sospeche de la presencia de parásitos en la superficie y además en grandes infestaciones (**Figura 7 c**).

El examen directo de exudado de pústulas o de tractos rezumantes puede revelar ácaros en algunos pacientes. Las muestras se pueden recolectar exprimiendo el exudado en un portaobjetos de vidrio y visualizando agregando aceite mineral y un cubreobjetos. En un estudio, se recolectó exudado de perros que mostraban lesiones exudativas después de quitar suavemente las costras y apretar la lesión. En este estudio en particular, la muestra de exudado se comparó con raspados de piel profunda y tricogramas y fue positiva en todos los perros muestreados. Sin embargo, esta técnica solo es posible en perros con formas más severas de demodicosis (Mueller y col., 2018)

Si al menos cinco raspados cutáneos profundos obtenidos de forma correcta y examinados cuidadosamente son negativos, entonces se puede descartar la demodicosis como causa de la dermatopatía. En los perros raza Shar pei puede ser difícil la detección de los ácaros posiblemente debido al grosor de la piel y el exceso de mucina, más aún en los casos de pododemodicosis, por lo que en estos casos está indicado el examen histopatológico para descartar o confirmar la enfermedad. Los ensayos terapéuticos no son adecuados cuando se sospecha de demodicosis.

La biopsia cutánea se realiza con el fin de confirmar el diagnóstico de demodicosis al demostrar los cambios histopatológicos. En la demodicosis generalizada se manifiestan dos patrones a la histopatología:

- Una respuesta celular mínima cuando los ácaros están confinados en los folículos pilosos.

- Una gran respuesta celular, de la misma naturaleza que las reacciones de cuerpo extraño, cuando existe ruptura folicular y los ácaros se liberan a la dermis.

Actualmente, la biopsia cutánea no es confiable para diferenciar la demodicosis localizada de la generalizada. Así mismo, tampoco es de utilidad para indicar si es probable que se presente una resolución espontánea. Sin embargo, si los ácaros son numerosos y existe una mínima o ausente respuesta celular o eosinofílica, especialmente en presencia de forunculosis, el perro probablemente tenga una severa inmunosupresión o hiperadrenocorticismo (Muller y Kirk, 2013)

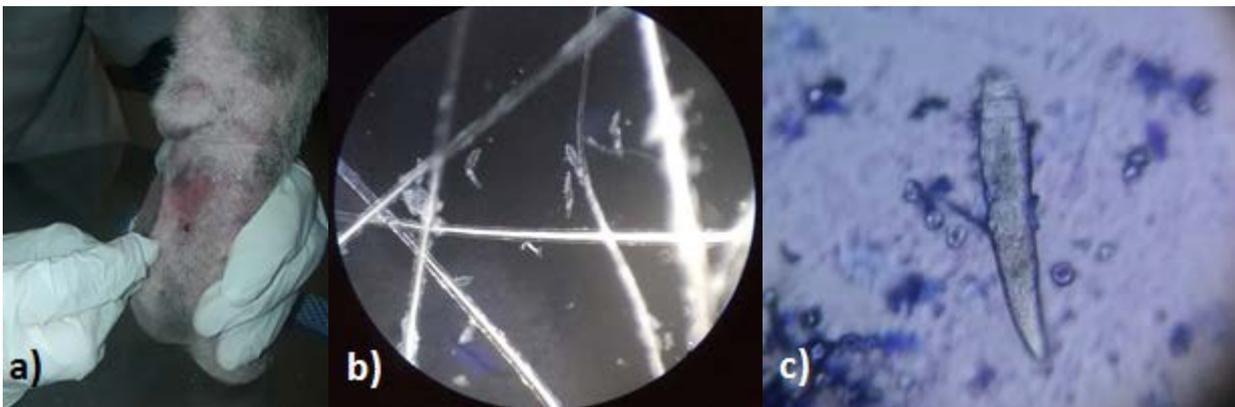


Figura 7. (a) Técnica de raspado cutáneo profundo (obsérvese el puntillado hemorrágico) (b) Tricograma con luz invertida a aumento 5X. (c) Técnica de la cinta adhesiva más tinción con May Grünwald-Giemsa. Aumento a 10X. Fuente propia

“Declaración de consenso: El raspado cutáneo (actualmente el método diagnóstico de elección), el tricograma, la prueba de la cinta de acetato y el examen directo de exudados pueden ser útiles para identificar ácaros de Demodex. Más de un ácaro en cualquiera de las pruebas mencionadas es una indicación clínicamente relevante de demodicosis.”⁶

2.7. Diagnóstico diferencial

Dentro de los diagnósticos diferenciales se deben vislumbrar tres aspectos importantes como ser la extensión, el tipo de lesión y la edad de presentación de la demodicosis.

En los cachorros que presentan lesiones de tipo alopecicas, descamativas y eritematosas que se localizan fundamentalmente en la zona de cabeza y miembros, uno de los principales diagnósticos diferenciales que se deben considerar son las tiñas o dermatofitosis, especialmente las provocadas

⁶ Extraído de WAVD *Clinical consensus guidelines for demodicosis* (Mueller y col., 2018)

por *Microsporum canis* en donde las zonas alopécicas son definidas, redondeadas y no pruríticas. También, se debe considerar a la sarna sarcóptica, la cual se diferencia por un patrón de distribución de las lesiones distinto y principalmente por la presencia de un intenso prurito. En cambio, si las lesiones son de tipo papular y/o pustuloso, dentro de los diferenciales también conviene incluir a las foliculitis bacterianas primarias, el impétigo, la forunculosis del hocico, la celulitis juvenil (como la celulitis del ovejero alemán) y el acné (Gómez, 2015)

Por otro lado, en las formas de presentación generalizada con lesiones de tipo descamativo, se deben considerar los síndromes seborreicos primarios como secundarios, las endocrinopatías, y algunas enfermedades inmunomediadas. En tanto que en las formas de presentación generalizada con lesiones pustulosas deberán diferenciarse principalmente de las foliculitis/forunculosis bacterianas primarias (Nosach, 2018).

2.8. Tratamiento

En lo referente a los tratamientos adecuados para ser aplicados en pacientes con esta enfermedad, tanto las nuevas como las viejas terapias tienden a ser eficaces. El abordaje de la demodicosis en muchos casos requiere un enfoque multimodal, en función a la edad de aparición y su extensión, contemplando además la existencia de complicaciones infecciosas cutáneas secundarias como también procesos sistémicos subyacentes facilitadores de la proliferación del ácaro. Por lo tanto, es indispensable tanto en la forma localizada como generalizada, ya sea de presentación juvenil o adulta, controlar y resolver cualquier factor predisponente o perpetuante, así como cualquier factor relacionado con desbalances de la inmunocompetencia del paciente.

La demodicosis varía de enfermedad leve localizada a grave generalizada. La enfermedad localizada leve se resolverá espontáneamente en la mayoría de los casos. No está claro cuántos perros con enfermedad más grave también se resolverían espontáneamente sin tratamiento. Aunque un estudio ha intentado evaluar la proporción de perros con la forma generalizada de la enfermedad que se somete a una remisión espontánea, tales estudios son difíciles de realizar y faltan datos sólidos para responder a esta pregunta. Además, en la mayoría de los países se considera poco ético suspender el tratamiento de perros con demodicosis severa y los dueños de estos perros generalmente no consentirán la observación en lugar de la terapia acaricida intervencionista (y típicamente eficaz). Sin embargo, hay alguna evidencia de que la remisión

espontánea puede ocurrir en un subconjunto de perros con enfermedad generalizada (Mueller y col., 2018)

El pronóstico y el curso de las formas localizada y generalizada difieren bastante uno del otro. Por esta razón, son distintas las medidas terapéuticas a tomar en cada caso. En cuanto a la duración del tratamiento, para cualquiera de las presentaciones, es necesario tener en cuenta que la mejoría de las lesiones siempre precede a la cura parasitológica definitiva, por lo que aumenta la probabilidad de recidiva de la enfermedad si se utilizan sólo los signos clínicos para determinar el punto final del tratamiento. Entonces, como regla general, la terapéutica deberá continuarse primero hasta alcanzar la cura clínica, y segundo hasta la obtención de 2 raspajes negativos con intervalo de 4 semanas entre uno y otro.

En cada control, los raspados cutáneos deben ser realizados en los mismos sitios que en las visitas anteriores. Junto con la mejora clínica, también el número de ácaros y formas inmaduras deben disminuir con cada control. Si la mejora clínica no ocurre y la población de ácaros no disminuye, entonces se debe considerar un cambio en la terapéutica. Así mismo, para alcanzar éxito clínico, el cliente debe informarse de que su mascota puede verse mejor antes de que se hayan eliminado los ácaros, por ello la importancia de cumplir con las evaluaciones mensuales hasta que el paciente se considere parasitológicamente curado. También se le debe comunicar al propietario de que la mejoría puede ser lenta y que quizás requiera de varias semanas a meses de tratamiento (Mueller y col., 2018).

“Declaración de consenso: El tratamiento para la demodicosis generalizada debe controlarse clínica y microscópicamente cada mes hasta alcanzar el segundo raspado negativo consecutivo de la piel.”⁷

Demodicosis localizada

La forma de presentación localizada es una enfermedad leve que puede remitir de manera espontánea en 6-8 semanas, por lo cual algunos autores sugieren no tratarla y controlar su evolución. Además, se recomienda en estos casos evaluar, y mejorar si es necesario, el estado nutricional del paciente y optimizar su estado sanitario. En contraste, otros autores indican el

⁷ Extraído de WAVD Clinical consensus guidelines for demodicosis (Mueller y col., 2018)

tratamiento con la intención de evitar la generalización de la enfermedad. Es por esto, que queda a criterio del profesional el tratar o controlar esta forma de presentación. De tratarse, se indican:

1. Baños con champú con peróxido de benzoilo, ya que, además de ser muy buen antiséptico y antiseborreico, es rubefaciente folicular (abre el folículo piloso) favoreciendo la posterior penetración del acaricida.
2. Se emplea amitraz, el cual se coloca luego del baño diluido a 250ppm en agua, frotándolo a pelo y contrapelo sobre todo el cuerpo del paciente. No se enjuaga ni se seca con toalla. Los baños se repiten cada 5 a 7 días.

El Amitraz es un ectoparasiticida que se comporta como agonista de la octopamina (amina adrenérgica natural de los invertebrados), tanto a nivel central como periférico. Debido a la gran afinidad que posee el compuesto por los receptores octopaminérgicos, el fármaco provoca incoordinación muscular, parálisis y muerte del ácaro. A esta acción letal, se suma otra subletal, que consiste en la modificación del comportamiento, hiperexcitación con desprendimiento del huésped, disminución del consumo de alimentos y perturbación de los hábitos sexuales provocando menor postura. El Amitraz se considera poco tóxico para mamíferos, no obstante se pueden presentar casos de intoxicación observándose sedación, hipotensión, bradicardia e hipotermia. El tratamiento se realiza con fármacos bloqueantes α_2 adrenérgicos como yohimbina o atipemazol (ya que la droga ejerce efectos sobre los receptores α_2 presinápticos en el perro). La aplicación de atropina está contraindicada, ya que agrava la atonía digestiva y no revierte los efectos cardiacos.

Ahora bien, en el caso de optar por la resolución espontánea, ¿cuánto tiempo se debe esperar para que la condición resuelva? Si un perro todavía tiene la enfermedad clínica para cuando tenga 12 meses de edad, las probabilidades de la resolución espontánea son remotas. A su vez, después de 4 a 6 semanas de observación, cuando la mayoría de los perros empeoran a causa de las lesiones subclínicas que se vuelven clínicas, el perro que está destinado a auto-curarse mostrará una continua mejoría clínica y una reducción en su carga parasitaria. Si la población de ácaros permanece estática o aumenta, la resolución espontánea es improbable (Muller y Kirk, 2013).

Demodicosis generalizada

En la forma de presentación generalizada es adecuado instaurar un tratamiento acaricida a largo plazo. Hasta la actualidad, dos formas de tratamiento fueron consideradas standard y

generalmente efectivas para la demodicosis generalizada canina: los baños con amitraz y la ivermectina de posología oral. La pauta adecuada de tratamiento incluye:

1. Realizar tricotomía de aquellos perros que presenten pelo largo y/o denso.
2. Baños con champú a base de peróxido de benzoilo, enjuagar, y luego;
3. Aplicar Amitraz a 250ppm diluido en agua, y frotar a pelo y contrapelo con el fin de llegar a zonas profundas. No enjuagar ni secar con toalla para no arrastrar el producto. Repetir el baño a los 5 – 7 días. Si el paciente no evoluciona de la forma esperada, se puede aumentar la concentración a 500ppm (cada 5 días) o continuar a la dosis de 250ppm pero aumentando la frecuencia de los baños.
4. **Ivermectina** 600 µg/kg/día vía oral ha demostrado ser una alternativa efectiva, viéndose acortados los tiempos de tratamiento. Es aconsejable comenzar con una dosis subóptima de 100µg/kg/día e ir aumentando diariamente de a 100µg, para así llegar al sexto día con la dosis total de 600µg/kg/día.

La ivermectina es una lactona macrocíclica que pertenece al grupo de las avermectinas. Si bien su indicación no está con licencia autorizada para ser utilizada en el tratamiento para caninos, su uso ha demostrado ser una alternativa efectiva frente a la enfermedad. Esta droga se une selectivamente y con gran afinidad al receptor glutamato que se encuentra ubicado a nivel de la placa neuromuscular del artrópodo, permitiendo la apertura de canales iónicos de cloro. El ingreso de cloro determina la hiperpolarización de la célula y por lo tanto su inhibición. El efecto consecuente es la deficiencia en la contracción muscular, parálisis flácida y posterior muerte y expulsión del parásito. El riesgo de intoxicación con ivermectina toma importancia en aquellos individuos que son homocigotas con la mutación del gen ABCB1 (antes MDR1), quienes son extremadamente sensibles a los efectos de esta droga ya que poseen una falta de funcionalidad de una glucoproteína G que se encuentra en la BHE (barrera hematoencefálica). Esta glucoproteína actúa como bomba excretora de este tipo de sustancias de las células del SNC. Entre las razas predispuestas se mencionan los Collies, Pastor de Shetland, Border collie, Viejo pastor inglés, Whippet y sus cruas. También debemos considerar si el paciente recibe otros fármacos inhibidores de la glicoproteína P (spinosad, azoles, eritromicina) que interfiere con las lactonas macrocíclicas y aumentan los riesgos de toxicidad de las mismas, cuando se administran juntas. De producirse un caso de intoxicación, se observarán signos gastrointestinales como hipersalivación, vómitos, diarreas, y se debe interrumpir el tratamiento para evitar los cuadros más severos neurológicos que

cursan con midriasis, ceguera, ataxia, depresión y postración, que incluso podrían provocar la muerte del animal.

Gracias al avance y al desarrollo de la industria farmacéutica, se han desarrollado drogas con márgenes de seguridad incrementados y de distintas presentaciones, las cuales permiten adaptar la terapéutica a los distintos pacientes:

- La **doramectina**, al igual que la ivermectina, es una lactona macrocíclica que pertenece al grupo de las avermectinas, que administrada a una dosis de 600µg/kg/semana por vía subcutánea resulta una alternativa útil y bien tolerada para el tratamiento de la demodicosis generalizada canina, principalmente para aquellos perros con dificultad para recibir la medicación oral. Posee un riesgo de neurotoxicidad similar a la ivermectina, demostrando signos de intoxicación como ceguera, inquietud, depresión del SNC, hipersalivación, taquipnea, ataxia, desorientación y bradicardia.
- La **moxidectina** es otra lactona macrocíclica pero perteneciente al grupo de las milbemicinas. Esta droga utilizada a una dosis 400µg/Kg/día de forma oral es efectiva, además de que disminuye la posibilidad de aparición de los efectos secundarios al ser administrada por esta vía. Actualmente, en Argentina es comercializada bajo el rotulo MOXIDEX® Laboratorio Mayors. También, se encuentra disponible en formulación spot-on al 2,5% combinada con imidacloprid 10% bajo las marcas comerciales ADVOCATE® Laboratorio Bayer y REVOLUTION® Laboratorio Zoetis. Estas se aplican de forma tópica semanalmente y son efectivas principalmente en aquellos perros con demodicosis juvenil no tan severa. A diferencia de las avermectinas, la moxidectina es una droga segura para los perros homocigota ABCB1.

“Declaración de consenso: La ivermectina oral a 0.03-0.06 mg / kg al día, la moxidectina a 0.03-0.05 mg / kg al día y la doramectina inyectada por vía subcutánea cada semana a 0.06 mg / kg son terapias efectivas para la demodicosis canina, pero se recomienda un aumento de dosis gradual inicial para la moxidectina sistémica y la ivermectina para identificar perros sensibles a las toxicosis

inducidas por esas lactonas macrocíclicas. La moxidectina / imidacloprid tópica se debe considerar para los casos leves a moderados de demodicosis canina.”⁸

- Las **isoxalinas** son un nuevo grupo de drogas antiparasitarias que aparecieron en el mercado en el año 2013. De este nuevo grupo, las que hasta ahora están aprobadas para uso veterinario y de administración oral en perros son Afoxolaner, Fluralaner, Sarolaner y recientemente el Lotilaner. Dentro de las que se encuentran hoy en el mercado argentino, las marcas comerciales disponibles son: BRAVECTO® Laboratorio MSD (Principio activo: Fluralaner) de administración única - NEXGARD® Laboratorio Merial (Principio activo: Afoxolaner) de administración cada 14 días – SIMPARICA® Laboratorio Zoetis (Principio activo: Sarolaner) de aplicación mensual – CREDELIO® Laboratorio Elanco (Principio activo: Lotilaner) también de aplicación mensual.

El mecanismo de acción de las isoxalinas se basa en el bloqueo funcional de los canales de cloro activados por la unión a ligando (receptores de GABA y glutamato) en el sistema nervioso central de los ácaros, lo que impide la entrada de los iones cloro por los canales iónicos de GABA y glutamato llevando a un aumento en la estimulación nerviosa de los parásitos hasta provocar su muerte. Este mecanismo de acción es selectivo sobre los canales de los parásitos, convirtiéndola en una droga muy segura incluso en pacientes con mutación del gen ABCB1. Los efectos adversos que podemos encontrar son babeo, falta de apetito, vómito y diarrea después del primer día de tratamiento.

“Declaración de consenso: Aunque no muchos estudios publicados han evaluado la eficacia de las isoxazolinas para la demodicosis canina en perros de compañía, los datos preliminares son muy alentadores y hacen de esta clase de medicamento una opción de tratamiento prometedora para perros con demodicosis.”⁹

⁸ Extraído de WAVD Clinical consensus guidelines for demodicosis (Mueller y col., 2018)

⁹ Extraído de WAVD Clinical consensus guidelines for demodicosis (Mueller y col., 2018)

Complicaciones bacterianas secundarias

La piodermia (y seborrea) vista en perros con demodicosis es el resultado de la infestación masiva de los ácaros. Lo ideal, es realizar una toma de muestra y posterior citología para identificar una infección bacteriana asociada y así poder implementar una adecuada terapia antimicrobiana, ya que ésta contaminación complica y agrava el cuadro clínico. Para los casos de demodicosis generalizada pustulosa, el tratamiento incluye el empleo de antibióticos bactericidas dirigidos contra *Staphylococcus spp* (58%), ya que esta bacteria reside en la piel y folículos pilosos. También, pueden participar *Proteus mirabilis* (23%) en contaminaciones serias, y *Pseudomonas aeruginosa* (19%) en casos de complicación piodérmica severa y además es especialmente refractaria cuando ocurre con pododermatitis. Así, en la antibioticoterapia para la presentación pustulosa se incluyen:

- Penicilina – estreptomina, cefalexina o amoxicilina acido-clavulánico. La duración depende de la gravedad del caso.
- Baños con champús antimicrobianos (peróxido de benzoilo 2% y clorhexidina 2-3%) 1 a 2 veces por semana, principalmente cuando se decide emplear un tratamiento acaricida tópico. El baño previo hace a la piel menos irritable y permite la mejor penetración del producto (Gómez, 2015)

Pododemodicosis – Otitis demodectica

Para el tratamiento de estas presentaciones se indican la aplicación de amitraz en vaselina 1:9 en forma diaria o cada 48hs. En las pododemodicosis también se pueden realizar pediluvios con amitraz diario. De ser necesario, estas medidas se verán acompañadas del tratamiento antibiótico correspondiente (ver “complicaciones bacterianas secundarias”).

Actualmente, el pronóstico de la demodicosis canina es bueno. Sin embargo, en aquellos pacientes con una enfermedad subyacente incurable o pobremente controlada no podrá nunca ser curada y requerirá terapia a largo plazo. Perros que logran raspajes negativos hasta al menos 12 meses después de finalizado el tratamiento, pueden ser declarados curados de la enfermedad. Durante este periodo de espera, cualquier lesión cutánea que se desarrolle debe ser analizada, y la administración de drogas inmunosupresoras está totalmente contraindicada.

2.9. Prevención

Hasta que se establezca el modo de herencia de la demodicosis, las medidas preventivas son imposibles si los perros afectados y sus compañeros de camada se usan para la cría. Si la enfermedad tiene un modo de herencia recesivo, algunos cachorros normales en la camada serán realmente normales, mientras que otros cachorros serán portadores y transmisores de la característica.

Como aún no existe una prueba disponible que separe animales normales de los portadores, tanto los perros enfermos, como aquellos que pertenezcan a una camada en el que uno o más cachorros son clínicamente afectados, o perros adultos que han tenido descendencia portadora de la enfermedad, deben ser retirados de los programas de reproducción y/o ser esterilizados. La ovariectomía es crucial en las perras demodéticas, luego de que hayan sido estabilizadas o curadas por dos motivos: primero, las hembras pueden presentar recidivas durante el celo; y segundo, como método para prevenir la transmisión a las nuevas generaciones. La aceptación general de estas pautas eventualmente podría erradicar la enfermedad. Las medidas de aislamiento tienen poca importancia, puesto que la demodicosis no es una enfermedad parasitaria contagiosa.

3. REPORTE DE CASOS CLÍNICOS

La demodicosis se puede manifestar clínicamente de diferentes presentaciones y en distintos grupos etarios. Esto fue evidenciado durante el transcurso las prácticas profesionales para la obtención del título de Médico Veterinario de la UNRN.

A continuación, se describen 3 (tres) casos clínicos confirmados de demodicosis canina que fueron atendidos durante el periodo de duración de las OPP 2017. De estos, 2 (dos) fueron pacientes del Hospital Escuela de Medicina Veterinaria de Río Negro, y 1 (uno) del Centro Veterinario Patagónico (CVP) de la ciudad de Neuquén Capital.

Caso clínico Nº 1: Demodicosis juvenil localizada (DJL)

Historia y Examen físico

Se presentó en consulta del HeMeVe un cachorro de raza Dogo de Burdeos, macho de 4 meses de edad llamado “Valentin” (**Figura 8**). El motivo de consulta fue por manchas en la piel que databan de 3 semanas de antigüedad.

El paciente ya había tenido un tratamiento previo al momento en que había comenzado con los signos clínicos (3 semanas previas), en donde había sido tratado con un inyectable (presuntivamente de ivermectina), cremas de aplicación tópica y comprimidos antifúngicos. El cuadro no mejoró, y los dueños advirtieron que empeoró cuando ellos estuvieron unos días fuera del hogar. Además, comentaron que una hermana proveniente de la misma camada también estaba con los mismos signos dermatológicos. El plan sanitario de vacunas y desparasitación estaban al día.

A la inspección general al cachorro se lo encontró en buen estado nutricional, con sensorio alerta y vivaz. El manto piloso estaba brillante, pero con falta de pelo en algunas zonas corporales.

Al examen particular se observó que las lesiones eran delimitadas en forma de parches redondeados de unos 2 - 3 cm de diámetro, alopecicos, más o menos eritematosos, con comedones y apruriginosos. Las lesiones estaban localizadas en cabeza, región periocular izquierda, cuello y miembro izquierdo (**Figura 9**). La prueba del reflejo otopodal fue negativa. El resto de los parámetros se encontraron sin alteración.



Figura 8. Paciente Dogo de Burdeos de 4 meses de edad. Fuente propia



Figura 9 Parches alopécicos localizadas en (izq.) dorsal de la cabeza y (der.) región periorbital. Fuente propia

Diagnóstico diferencial

Debido a la edad del animal, por las lesiones alopécicas como parches redondeados y por la localización principalmente en la zona de cabeza y miembros, los principales diagnósticos diferenciales que se deben considerar son las dermatopatías de origen parasitario, como lo son la demodicosis y la sarna sarcóptica, y la tiña o dermatofitosis especialmente las provocadas por *Microsporium canis*. También se debe considerar al acné por los signos de foliculitis y la corta edad del paciente.

Plan diagnóstico y diagnóstico definitivo

Tras los datos obtenidos durante la exploración del paciente, se decidió comenzar por el método complementario de raspado cutáneo, ya que es por excelencia la prueba de elección para pacientes alopécicos que no presentan signos claros.

Se realizaron 5 raspajes profundos de zonas en donde la piel se encontraba afectada, dando como resultado la identificación de un número moderado de ácaros adultos de *Demodex canis*.

Por los datos recogidos durante la exploración clínica, más el resultado del método complementario, la edad del paciente menor a los 18 meses y la observación de 4 lesiones alopecias redondeadas menores a los 4 cm de diámetro, el diagnóstico definitivo del animal fue de ***demodicosis canina juvenil localizada (DJL)***.

Tratamiento

Se le ofrecieron al propietario dos opciones de tratamientos acaricidas, dependiendo del acceso que tuviera a ellos en el mercado.

- Opción a: comprimido masticable BRAVECTO® (fluralaner) 25mg/kg, dosis única.
- Opción b: comprimido masticable NexGard® (afoxolaner) 2.5mg/kg, dos dosis con intervalo de 15 días entre cada una.

Conjuntamente se le programó un control al mes de iniciado alguno de los tratamientos, para evaluar la evolución clínica de las lesiones.

La presentación de la enfermedad a una edad temprana, en hermanos y perros relacionados, y la mayor prevalencia en ciertas razas, apoyan la teoría de que la demodicosis posee una predisposición genética hereditaria. Pero hasta que se establezca el modo de herencia de la demodicosis en los perros, se le recomendó al propietario no incluir al paciente en los programas de cría. Como el animal no debe ser utilizado como reproductor y por la mejor calidad de vida que brinda la orquiectomía, es que se le propuso al propietario la castración del cachorro a partir de los 6 meses de edad.

Pronóstico

La DJL es una enfermedad de pronóstico favorable, más aun en el caso de este cachorro que contaba con un buen estado nutricional y sanitario.

Seguimiento

Al paciente se le administro el comprimido NexGard®, ya que fue la droga a la que tuvo acceso el propietario en su lugar de residencia.

El cachorro no fue llevado al control mensual programado.

Caso clínico N° 2: Demodicosis adulta generalizada escamosa (DAGE)

Historia

Ingresó al servicio del HEMeVe una hembra canina castrada de aproximadamente 2 - 3 años de edad llamada "Pampa", quien fue encontrada en la calle con trastornos evidentes en la piel que datan de aproximadamente seis meses (**Figura 10**). El motivo de visita fue porque dichos cambios en la piel, al día de la consulta, seguían sin resolver.

Un importante antecedente médico fue el haber sido diagnosticada y tratada para sarna. La paciente recibió 4 dosis semanales de ivermectina subcutánea, luego tuvo un descanso de tratamiento por dos semanas, para posteriormente retomar con los inyectables semanales conjuntamente con baños con amitraz, más antibiótico oral. La propietaria advirtió que notó mejorías en la piel, pero no la cura.

La paciente se encontraba sin ningún tipo de tratamiento desde la semana previa a la consulta.

Es interesante destacar que el prurito jamás fue un motivo de consulta, ni llamó la atención de la propietaria. En cuanto al plan sanitario, la perra estaba desparasitada.

Examen físico

Durante la inspección a distancia, la paciente presentaba un estado general regular y con sensorio alerta. El estado patológico de la piel era notorio, visualizándose una alopecia generalizada que involucraba casi la totalidad del cuerpo del animal y en las zonas que presentaba pelo (principalmente en dorsal) este era opaco e hirsuto. También era llamativo el color de la piel, la cual estaba enrojecida y de color grisáceo en algunos sectores, y con olor rancio.

A la inspección particular del animal se advirtió que la dermatopatía involucraba a casi todo el cuerpo por completo, yendo desde la cabeza hasta la grupa, vientre y los 4 miembros incluyendo la zona podal (**Figura 11**). La piel se encontraba eritematosa, con presencia de escamas, comedones y con temperatura a la palpación. Además, en la zona del vientre ya la piel se encontraba engrosada, con hiperpigmentación y liqueinificación cutánea dando el aspecto de "piel de elefante". Esto último es un signo de cronicidad (**Figura 12**).

En cuanto a los parámetros médicos de FC, FR, pulso y Tº rectal, todos estos se encontraban dentro de los rangos normales.



Figura 10. Mestiza de 3 años. Sectores completos de marcada alopecia, eritema y pelo hirsuto. Fuente propia



Figura 11. (Izq.) Depilación, descamación y pelo hirsuto en rostro casi completo. (Der.) Inflamación, eritema y alopecia en región podal de los cuatro miembros. Fuente propia



Figura 12. Piel engrosada con comedones, hiperpigmentación y liqueinificación cutánea con aspecto de “piel de elefante”. Fuente propia

Diagnóstico diferencial

En dermatopatías generalizadas con lesiones de tipo descamativas y en pacientes menores a los 4 años, como es este caso, deben considerarse dentro de los diagnósticos diferenciales a la demodicosis generalizada, sarna sarcoptica avanzada, síndromes seborreicos primarios como secundarios y enfermedades carenciales que favorezcan la depilación. Por la presencia de costras, liquenificación, eritema y alopecia también debe considerarse a la dermatitis por *Malassezia*.

Plan diagnóstico y diagnóstico definitivo

Para llegar al diagnóstico definitivo, se comenzó por identificar si el proceso era de origen infeccioso o parasitario. Se realizó la prueba del raspado cutáneo de 5 zonas elegidas aleatoriamente, en simultáneo con la prueba de la cinta adhesiva ya que la piel presentaba signos clínicos evidentes.

Ambas pruebas develaron la presencia de un gran número de ácaros adultos de *Demodex canis*.

Por la presencia irrefutable del parásito en ambas pruebas diagnósticas, por el patrón dermatológico de tipo descamativo y generalizado que compromete a su vez la zona podal, y la edad de la paciente, se arribó al diagnóstico definitivo de **demodicosis adulta generalizada escamosa (DAGE) con pododemodicosis**.

Tratamiento

Para el tratamiento acaricida de esta paciente se decidió utilizar una droga distinta a la ivermectina, ya que el cambio en la droga terapéutica está indicado cuando no se alcanza la mejora clínica ni la disminución de la población de ácaros, como es en este caso. De las opciones restantes, la dueña optó por la de menor frecuencia de administración. Es por ello que se le indicó:

- Opción a: comprimido masticable BRAVECTO® (fluralaner) 25mg/kg, dosis única.
- Opción b: comprimido masticable NexGard® (afoxolaner) 2.5mg/kg, dos dosis con intervalo de 15 días entre cada una.

Para evaluar la evolución y eficacia de la terapéutica seleccionada se le indicó un control al mes de iniciado el tratamiento, tanto con la opción “a” como “b”.

También se indicó elevar el estado nutricional y sanitario de la paciente, ya que estos son factores predisponentes de la enfermedad. Por ello, además del tratamiento acaricida se prescribió repetir la desparasitación e incorporar alimento balanceado a la ración de alimento casero.

Pronóstico

Si bien la DAGE es de buen pronóstico, hay que tener en cuenta la cronicidad, el estatus sanitario y, en este caso, el tratamiento previo que había tenido el animal sin alcanzar los resultados esperados. Además, al presentarse conjuntamente con la pododemodicosis, hay que tener en cuenta que esta forma clínica es más compleja y difícil de manejar ya que puede ser resistente a los tratamientos convencionales e incluso puede ser inhabilitante para la paciente por el grado de inflamación y dolor que suelen presentar en las patas.

Seguimiento

La opción terapéutica elegida por la propietaria fue la del comprimido NexGard®. Sin embargo, no se pudo evaluar la evolución de la enfermedad ya que no regresaron al control mensual programado.

Caso clínico N° 3: Demodicosis adulta generalizada pustulosa (DAGP)

Historia

Un canino macho entero de raza Pinscher de 7 años de edad llamado “Zico” se presentó en el consultorio del CVP por cambios evidentes en la piel, que databan de unos de meses de antigüedad (**Figura 13**).

Durante la anamnesis los propietarios informaron que los cambios cutáneos habían comenzado hace 4 meses, y que por ese motivo había sido tratado con prednisolona, antibiótico oral e ivermectina inyectable. El tratamiento no fue exitoso, razón por la cual acudieron a la clínica para una segunda opinión.

En cuanto al plan sanitario, el paciente se encontraba correctamente vacunado y desparasitado.

Examen físico

A la inspección general del paciente se lo encontró en buen estado nutricional, con sensorio alerta y con las constantes fisiológicas de Tº, FR, FC y estado de hidratación dentro de los parámetros normales para la especie. Sin embargo, durante la exploración de los linfonódulos superficiales se apreció a la palpación una adenomegalia de los linfonódulos submaxilares, pre-escapulares y poplíteos.

En cuanto al estado de la piel, era evidente la presencia de alopecia, eritema e inflamación con aumento del grosor cutáneo en distal de los cuatro miembros, ventral del cuerpo especialmente en pecho y prepucio, y en rostral en labios, comisura labial y puntas de orejas (**Figura 14**). Las pápulas y pústulas eran reflejo de una marcada foliculitis. El olor rancio que desprendía la piel también era indicativo de una contaminación bacteriana secundaria. En región ventral del cuerpo se apreciaba a la piel con hiperpigmentación. Los propietarios comentaron que las lesiones eran apruriginosas.



Figura 13. (Izq.) Pinscher de 7 años de edad con eritema, inflamación y aumento evidente del espesor cutáneo en distintas zonas corporales. (Der.) Pecho y prepucio con mismas lesiones más hiperpigmentación. Fuente propia



Figura 14. Afectación de distintas partes corporales. (Izq.) Zona podal y (Der.) Labios, comisura labial y punta de oreja. Fuente propia

Diagnóstico diferencial

En el diagnóstico diferencial se debe tener en cuenta a las foliculitis bacterianas primarias y a las dermatopatías de origen parasitario. A su vez, por la edad del paciente mayor a los 4 años, hay que tener en cuenta a las enfermedades depresoras del sistema inmune (endocrinas, autoinmunes o neoplásicas) que pueden ser primarias a la dermatopatía observada.

Plan diagnóstico

En primer lugar, se procedió a practicarle una serie de distintas pruebas diagnósticas cutáneas para identificar a los agentes involucrados. En los miembros se le practicó la técnica microbiológica de impronta. Luego se le realizó un tricograma con muestras de las zonas afectadas, y finalmente se le practicó el raspado cutáneo de 5 zonas aleatorias.

En segundo lugar, se le extrajo sangre para realizar un hemograma y bioquímica sanguínea, y se le practicó un PAAF (Punción - Aspiración con Aguja Fina) de linfonódulos poplíteos a raíz del hallazgo del aumento de su tamaño. Tanto los perfiles sanguíneos como el análisis citológico fueron solicitados con el objetivo de identificar alguna alteración que se corresponda con alguna enfermedad de base que deprima el sistema inmune.

Los resultados de las pruebas cutáneas fueron los siguientes:

- Impronta: positiva a bacterias del genero *Staphylococcus* y al hongo *Malassezia*.
- Tricograma: sin particularidades.
- Raspado cutáneo: positivo a formas adultas vivas y muertas del ácaro *Demodex canis*.

Resultado del análisis hematológico y bioquímica sanguínea: Figuras 15 y 16

ANALISIS HEMATOLOGICO

Contador hematológico URIT - 2900 Vet plus

PARAMETROS	RESULTADO	RANGO
GLOB. BCOS:	13,7 x 10 ⁹ /L	5,0 - 11,0
FORMULA LEUCOCITARIA RELAVITA		
LYM%:	6,9%	20,0 - 80,0
MID% (MON.-EOS.):	3,2%	2,0 - 9,0
GRAN%:	89,9%	20,0 - 70,0
FORMULA LEUCOCITARIA ABSOLUTA		
LYM	9 x 1 ⁹ /L	1,4 - 5,6
MID	4 x 1 ⁹ /L	0,2 - 0,8
GRAN	12,4 x 1 ⁹ /L	2,8 - 6,8
GLOB. ROJOS:	6,64 x 10 ¹² /L	5,30 - 13,00
HTO:	52%	28,0 - 46,0
HGB:	15,7 g/dl	10,8 - 15,0
VCM:	79,2 fL	36,0 - 55,0
MCH:	23,6 pg	14,0 - 19,0
MCHC:	29,9 g/dL	33,0 - 42,6
PLAQUETAS:	176 x 10 ⁹ /L	96 - 360
MPV:	12,7 f/L	5,0 - 9,0
PDW:	30 f/L	
PCT:	0,22%	

Figura 15. Resultado análisis hematológico realizado en el Centro Veterinario Patagónico

BIOQUIMICA SANGUINEA

Autoanalyzer Metrolab 2300 -plus

UREA:	0,12 gr/l	valor de ref. 0,15 - 0,50 gr/l
CREATININA:	0,75 mg/dl	valor de ref. hasta 1,5 mg/dl
GLUCEMIA:	0,84 mg/dl	valor de ref. 0,6 - 1 mg/dl
GOT:	20,71 U/L	valor de ref. hasta 200 U/L
GPT:	32,76 U/L	valor de ref. hasta 20 U/L
FAS:	146,7 U/L	valor de ref. 150 - 300 U/L
PPT:	7,9 gr/l	valor de ref. 5 - 8 gr/l
ALBUMINAS:	3,39gr/l	valor de ref. 3 - 3,5 gr/l
COLESTEROL:	172,8 mg/dl	valor de ref. 150 - 280 mg/dl

Figura 16. Resultado de la bioquímica sanguínea realizado en el Centro Veterinario Patagónico

Se observó una leucocitosis con neutrofilia, moderada linfocitosis y aumento de eosinófilos y monocitos. Esto se corresponde con un proceso inflamatorio de origen bacteriano y parasitario. A su vez, es de cierta cronicidad por el aumento de los monocitos y linfocitos circulantes. En cuanto a la bioquímica sanguínea, todos los resultados con excepción de la ALT (GPT) dieron dentro de los valores de referencia. El aumento de dicha enzima quizás pudo deberse al uso de corticoides en el pasado.

Diagnostico citológico presuntivo: hallazgos compatibles con un linfadenitis reactiva inespecífica.

Diagnóstico definitivo

En base al examen clínico, los resultados analíticos de los métodos complementarios cutáneos y la distribución de las lesiones, se arribó al diagnóstico definitivo de ***demodicosis adulta generalizada pustulosa (DAGP) con pododemodicosis***.

Por el momento queda descartada la existencia de una enfermedad inmunosupresora primaria debido a los resultados de los exámenes sanguíneos y citológicos.

Tratamiento

Se le realizó un tratamiento acaricida a base de administración oral diaria de ivermectina a una dosis de 600 µgr/kg/día durante 2 meses.

Además, por la contaminación bacteriana secundaria se le administró cefalexina oral a una dosis de 20 mg/kg cada 12hs durante 3 semanas.

Adicionalmente se le indicó un control al mes de iniciado el tratamiento.

Pronóstico

La infección bacteriana secundaria le confiere mayor gravedad a este tipo de presentación de la demodicosis generalizada. Es por esto que el pronóstico es reservado por la posibilidad de progresión de la enfermedad a una piodermia profunda que comprometa el estado general del paciente. Así mismo, se debe tener en cuenta para este caso en particular la edad del perro, ya que esta presentación adulta de demodeccia suele ser indicativa de algún proceso concurrente que altera la inmunidad, como también puede ser el anuncio de algún proceso patológico que con el tiempo se evidenciará clínicamente. Por estas razones es crucial el monitoreo del paciente, ya que

la malignidad o enfermedad sistémica puede volverse evidente a semanas o meses de iniciado el tratamiento.

Seguimiento

Al cabo de dos meses, las lesiones cutáneas resolvieron favorablemente. Se le dio el alta definitiva al alcanzarse la cura parasitológica con los dos raspados negativos consecutivos.

A raíz de este episodio, se les sugirió a los propietarios el control periódico del paciente por la posible manifestación futura de alguna enfermedad que altere la inmunidad.

4. DISCUSIÓN

La anamnesis es una herramienta de utilidad cuando se sospecha de la demodicosis, más aún en animales de corta edad. Actualmente, se sabe que existe un componente genético de carácter hereditario que predispone al individuo a desarrollar la dermatopatía, entonces uno o más cachorros de la misma camada pueden ser portadores de esta condición. Esto se vio reflejado en el cachorro del caso clínico Nº 1, en donde el dato recogido durante la anamnesis de que una hermana de la misma camada del paciente padecía las mismas lesiones cutáneas fue sugerente de demodicosis. Otro dato de la anamnesis remota de gran utilidad fue la exacerbación de los signos clínicos cuando los propietarios no se encontraron en el hogar. La explicación a este suceso es que ante una condición inmunosupresora, como ser el estrés ocasionado por la ausencia de los propietarios, generó una disminución transitoria en la capacidad de respuesta del sistema inmune que llevo a la multiplicación de los ácaros. Esto sucede ya que el sistema inmune es el principal regulador de la población del *Demodex*.

Hoy en día, existe un consenso entre los dermatólogos veterinarios de todo el mundo de que los perros afectados o sus padres no deben ser utilizados para la reproducción (Mueller y col., 2018). Hasta que no se establezca el modo de herencia de la demodicosis, a los machos enteros de los casos Nº1 y Nº3 se les indicó no reproducirlos y preferentemente castrarlos, principalmente al paciente con demodicosis generalizada, ya que de este modo además de prevenirse la posible descendencia portadora de la característica genética, también se les brinda mayor calidad de vida a las mascotas, y se evitan las preñeces indeseadas contribuyendo así a disminuir con la superpoblación canina.

Un factor directamente ligado al éxito de los tratamientos actuales para la demodicosis es el compromiso y la responsabilidad de la persona encargada de la administración frecuente de los medicamentos comúnmente utilizados (Mueller y col., 2012) siendo un problema que se evita al hacer uso de las isoxalinas como el Afoxalaner o Fluralaner, debido a su fácil administración y el intervalo que poseen entre las dosis en comparación con el uso oral diario de la ivermectina. A su vez, el cliente debe informarse de que su mascota puede verse mejor antes de que se hayan eliminado los ácaros, por ello la importancia de cumplir con las evaluaciones mensuales hasta que el paciente se considere parasitológicamente curado. También, se le debe comunicar que la mejoría puede ser lenta y que quizás requiera de varias semanas a meses de tratamiento (Mueller y col., 2018).

Otro factor importante en la resolución de la enfermedad es el correcto diagnóstico y la instauración del adecuado tratamiento acaricida. En los 3 casos clínicos ocurrió que los pacientes habían recibido un tratamiento previo pero sin resolver de la manera esperada. La hipótesis al respecto es que probablemente a los perros no se les realizó alguna prueba diagnóstica para diferenciar entre la sarna sarcóptica y la demodicosis. Al no arribarse al diagnóstico definitivo, se instauró el tratamiento para sarna sarcóptica cuya dosis de ivermectina (y doramectina) regularmente utilizadas para el *Sarcoptes scabiei* es de 200 µg/kg/semana, mientras que para el *Demodex canis* la dosis de ivermectina es de 300-600 µg/kg/día y de doramectina 600 µg/kg/semana. Esta subdosificación por la falta de la confirmación del diagnóstico lleva al fracaso de la terapéutica y en consecuencia a la continuidad de la enfermedad. Afortunadamente, están a nuestro alcance diversas técnicas para confirmar o descartar el diagnóstico de demodicosis. En el caso N°2, con la técnica de la cinta adhesiva ya era suficiente para confirmar el diagnóstico ya que la paciente presentaba signos bien marcados de la enfermedad. Por otro lado, en el caso N°3 se practicó el tricograma el cual dio negativo a demodicosis. Aun así, el animal fue positivo a la enfermedad mediante la prueba de raspado profundo de la piel. Con estas experiencias podemos llegar a la conclusión de que están al alcance otras técnicas diagnósticas, pero en el caso de ser negativas no se debe descartar la enfermedad y se debe proceder a la técnica de raspado cutáneo, el cual debe ser correctamente realizado para dar un diagnóstico definitivo. Si al raspado cutáneo se observa más de un acaro de *Demodex canis*, entonces el animal es positivo a la enfermedad. Ahora bien, si al menos cinco raspados cutáneos profundos obtenidos de forma correcta y examinados cuidadosamente son negativos, entonces se puede descartar la demodicosis como

causa de la dermatopatía. La metodología ideal para confirmación del diagnóstico es la biopsia cutánea, la cual confirma el diagnóstico de demodicosis al demostrar los cambios histopatológicos compatibles con la enfermedad.

Cuando se realiza el diagnóstico de demodicosis generalizada en perros de entre 2 y 5 años de edad, es posible que el paciente haya tenido una enfermedad cutánea crónica arrastrada de tiempo atrás. Estos perros generalmente han tenido demodicosis de cachorros pero no fueron diagnosticados (o tratados). Por otro lado, aquellos perros que experimentan por primera vez la enfermedad a los 4 años o más poseen una demodicosis de presentación adulta propiamente dicha. Esta presentación adulta de demodicosis suele ser indicativa de un proceso concurrente que altera la inmunidad del paciente, como también puede ser el anuncio de algún proceso patológico que con el tiempo se evidenciará clínicamente (Müller y Kirk, 2013). Estas características de la presentación generalizada adulta anteriormente mencionadas fueron observadas en 2 de los 3 casos clínicos estudiados. En la hembra canina del caso clínico N°2, probablemente los trastornos crónicos de la piel se debieron a una demodicosis juvenil no tratada (por su situación de calle) que progresó a la forma generalizada juvenil y luego a generalizada adulta crónica. Mientras que en el caso clínico N°3 al presentarse la enfermedad a la edad de 7 años, el animal presentó una demodicosis de presentación adulta propiamente dicha, en donde la sospecha recae en la existencia de una posible enfermedad de base. Si bien no se presentaron alteraciones en el perfil hematológico y bioquímico sanguíneo, y el resultado citológico de la muestra de linfonódulos fue el correspondiente a una reacción inflamatoria crónica, esperable en un paciente con una dermatitis de 4 meses de antigüedad, los análisis en busca de una enfermedad primaria deben ser realizados ya que el *Demodex* se comporta como agente oportunista, al igual que la *Malassezia* y los *Staphylococcus* encontrados en la impronta cutánea. Este tipo de pacientes deben ser seguidos de cerca con controles rutinarios. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en más del 50% de los casos no se puede documentar enfermedades subyacentes en el momento en que se diagnostica la demodicosis (Müller y Kirk, 2013). En síntesis, es crucial para el pronóstico de la enfermedad tener en cuenta la edad de inicio de los síntomas clínicos, ya que la demodicosis generalizada de inicio adulto, cuando ocurre, a menudo es más seria que la forma juvenil.

La pododemodicosis generalmente se encuentra acompañando a una demodicosis generalizada, aunque también puede ocurrir como resultado de una demodicosis generalizada en donde las lesiones sanan excepto en las patas, o puede darse como única expresión de la

enfermedad (Nosach, 2018). Casualmente, en los dos casos de demodicosis generalizada (pacientes N°2 y N°3) se observó que la distribución de las lesiones corporales también incluyeron las zonas podales, arribando al diagnóstico de demodicosis generalizada y pododemodicosis en ambos pacientes. Es importante tener en cuenta que la pododemodicosis, en general, es la forma clínica más compleja y difícil de manejar ya que puede ser resistente a los tratamientos convencionales e incluso suele traer problemas a la deambulacion (Nosach, 2018).

En resumen, en los casos de demodicosis generalizada los pacientes deben tener controles periódicos para ir monitoreando la respuesta al tratamiento acaricida empleado, más aun si son de larga data, y más todavía si se encuentran acompañados de pododemodicosis. Además, deben realizarse chequeos periódicos en los pacientes mayores de 5 años por la posible manifestación de alguna enfermedad subyacente que haya provocado el crecimiento exponencial de los ácaros.

5. CONCLUSIÓN

La demodicosis canina sigue siendo una dermatopatía que despierta gran interés debido a su frecuencia y, como se ha visto, a su gran polimorfismo clínico. Es interesante remarcar que a pesar de que la demodicosis es una patología en muchos casos subestimada, aún quedan por dilucidar muchos aspectos acerca de su fisiopatología. Actualmente quedan casi enteramente por esclarecerse los principales antígenos detectados por la respuesta inmune, el tipo de respuesta inmunológica dirigida hacia los ácaros *Demodex* y el mecanismo inmunitario efectivo en controlar a la población de ácaros en perros sanos. De igual modo, se necesitan mayores estudios en el campo de la genética para avanzar en la comprensión de la demodicosis en los caninos.

Estas incógnitas provocan que la enfermedad se exprese de distintas maneras en los distintos individuos, y esto hace que a su vez exista una respuesta individual particular al tratamiento. Es por ello que existen varias opciones terapéuticas a aplicarse dependiendo de la experiencia que tenga el profesional con su utilización y dependiendo de la respuesta individual del paciente, haciendo de cada animal un caso único. Hoy en día, la farmacogenómica es la disciplina que estudia como las variaciones del genoma influyen en la respuesta a los medicamentos. Quizás futuras investigaciones en este campo puedan contribuir a avanzar en el desarrollo de terapias eficaces, disminuyendo así los riesgos de toxicidad, y brindando herramientas de diagnóstico precoz y de prevención que estén correctamente fundamentados.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Barrientos, L. S., Crespi, J. A., It, V., Peral-García, P., Castellano, M. C., & Giovambattista, G. (2013). Prevalence of canine juvenile generalized demodicosis in the Buenos Aires Region, Argentina. *Japanese Journal of Veterinary Dermatology*, 19(2), 57-61.
- Busson, Silvina A. (2018). Leptospirosis canina: el camino hacia la insuficiencia renal crónica. Trabajo final de grado. Universidad Nacional de Río Negro. Recuperado de: <http://hdl.handle.net/20.500.12049/689>
- Campillo, M., & Vázquez, F. (2000). *Parásitología veterinaria*. Mcgraw-Hill Interamericana De España
- Cen-Cen, C. J., Bolio-González, M. E., & Rodríguez-Vivas, R. I. (2017) Demodicosis: manifestaciones clínicas producidas por *Demodex canis*, *D. injai* y *D. cornei* en perros.
- Dimri, U., Ranjan, R., Kumar, N., Sharma, M. C., Swarup, D., Sharma, B., & Kataria, M. (2008). Changes in oxidative stress indices, zinc and copper concentrations in blood in canine demodicosis. *Veterinary parasitology*, 154(1-2), 98-102.
- Felix, A. O. C., Guiot, E. G., Stein, M., Felix, S. R., Silva, E. F., & Nobre, M. O. (2013). Comparison of systemic interleukin 10 concentrations in healthy dogs and those suffering from recurring and first time *Demodex canis* infestations. *Veterinary parasitology*, 193(1-3), 312-315.
- Ferrer, L., Ravera, I., & Silbermayr, K. (2014). Immunology and pathogenesis of canine demodicosis. *Veterinary Dermatology*, 25(5), 427-e65.
- Gasparetto, N. D., Almeida, A. D. B. P. F., Nakazato, L., França, E. L., França, A. C. H., Fagundes, D. L. G., & Sousa, V. R. F. (2018). Density measurement of *Demodex canis* by qPCR and analysis of serum cytokine levels in dogs with different clinical forms of demodicosis. *Veterinary parasitology*, 257, 1-4.
- GEORGIS: PARÁSITOLOGIA PARA VETERINARIOS (10ª ED.) DWIGHT D. BOWMAN (2014)
- Gómez, Nélica Virginia. "Clínica Médica de Animales Pequeños". Primera edición, Agosto 2015.
- Guerra, Y., Mencho, J. D., Rodríguez Diego, J. G., Marín, E., & Olivares, J. L. (2010). *Demodex* spp. EN PERROS CON DEMODICOSIS, EN UNA REGIÓN DE CUBA. *Revista de Salud Animal*, 32(1), 37-41.
- Huisinga, M., Failing, K., & Reinacher, M. (2007). MHC class II expression by follicular keratinocytes in canine demodicosis—An immunohistochemical study. *Veterinary immunology and immunopathology*, 118(3-4), 210-220.

- It, V., Barrientos, L., Lopez Gappa, J., Posik, D., Diaz, S., Golijow, C., & Giovambattista, G. (2010). Association of canine juvenile generalized demodicosis with the dog leukocyte antigen system. *Tissue Antigens*, 76(1), 67-70.
- Mueller, R. S., Bensignor, E., Ferrer, L., Holm, B., Lemarie, S., Paradis, M., & Shipstone, M. A. (2012). Treatment of demodicosis in dogs: 2011 clinical practice guidelines. *Veterinary dermatology*, 23(2), 86-e21.
- Mueller, R. S., Rosenkrantz, W., Bensignor, E., Karaš-Tecza, J., Paterson, T., & Shipstone, M. (2018). WAVD Clinical consensus guidelines for demodicosis.
- Muller and Kirk's Small Animal Dermatology - 7th Edition. (2013)
- Nosach, N.; Blanco, A.; Duarte, M. (2018). Actualización en Demodeccia canina: Revisión bibliográfica. *Vet. Arg. Vol. XXXV-Nº 366*
- Patel, A., *Dermatología de pequeños animales*. Elsevier España (2010).
- Ravera, I., Altet, L., Francino, O., Sánchez, A., Roldán, W., Villanueva, S., & Ferrer, L. (2013). Small *Demodex* populations colonize most parts of the skin of healthy dogs. *Veterinary Dermatology*, 24(1), 168-e37.
- Ravera, I., Ferreira, D., Gallego, L. S., Bardagí, M., & Ferrer, L. (2015). Serum detection of IgG antibodies against *Demodex canis* by western blot in healthy dogs and dogs with juvenile generalized demodicosis. *Research in veterinary science*, 101, 161-164
- Singh, S.K., & Dimri, U. (2014). The immuno-pathological conversions of canine demodicosis. *Veterinary parasitology*, 203(1-2), 1-5.
- Singh, S.K., Kumar, M., Jadhav, R.K., & Saxena, S. K. (2011). An update on therapeutic management of canine demodicosis. *Veterinary World*, 4(1), 41.
- Woldemeskel, M., & Hawkins, I. (2017). First report of vascular invasion of *Demodex* mites with thrombi and dissemination to visceral lymph nodes in a dog. *Veterinary parasitology*, 236, 93-96.