

TRATAMIENTO DE LA DEMODICOSIS CANINA GENERALIZADA CON DOSIS REDUCIDAS DE IVERMECTINA ORAL.

P. J. Ginel, R. Lucena, P. L. Gutiérrez | Departamento de Medicina y Cirugía Animal,
Facultad de Veterinaria de Córdoba
Campus de Rabanales,
14014 Córdoba

RESUMEN.

La administración diaria de ivermectina a dosis altas (0,6 mg/kg) es la mejor alternativa disponible para tratar aquellos casos de sarna demodéica resistente al amitraz. Sin embargo, esta dosificación puede producir efectos secundarios en cualquier raza que, si bien remiten tras cesar la administración de ivermectina, nos obligan a interrumpir el tratamiento. Por este motivo, este artículo estudia la eficacia de dosis reducidas de ivermectina (0,2-0,3 mg/kg/día) en 16 perros con demodicosis generalizada. Durante el tratamiento, los perros fueron examinados cada 2-3 semanas hasta obtener dos raspados cutáneos negativos, momento en que se consideraron curados parasitológicamente. La duración del tratamiento osciló entre las 3 y las 14 semanas para los perros con demodicosis juvenil y entre las 6 y las 16 semanas para los perros con demodicosis adulta. El 87,5% de los perros respondieron al tratamiento. Un caso recidivó a los 3 meses de interrumpir el tratamiento, y en otro caso fue imposible obtener la curación parasitológica. A estas dosis, ningún perro mostró efectos secundarios. En conclusión, la administración diaria de ivermectina a dosis acaricidas (0,2-0,3 mg/kg) es un tratamiento eficaz para la demodicosis canina generalizada.

Palabras clave: Demodicosis; Perro; Ivermectina.

INTRODUCCIÓN.

La demodicosis canina es una dermatosis parasitaria producida por la excesiva proliferación del ácaro *Demodex canis* en el interior de los folículos pilosos. *D. canis* es considerado como un comensal de la piel del perro, y es transmitido desde la madre a los cachorros durante los primeros días de lactación sin que se hayan probado otras formas de transmisión^(6, 8, 9). El perro sería portador desde este momento y la enfermedad se desarrollaría sólo cuando existiera predisposición hereditaria o se encontrara en un estado de inmunosupresión. La demodicosis canina puede cursar bajo dos formas clínicas no siempre fáciles de

ABSTRACT.

High doses (0.6 mg/kg) of daily oral ivermectine constitute the best available alternative to treat cases of canine demodicosis refractory to amitraz dips. However, such dosage may induce side effects in any breed and, although they rapidly resolve once ivermectin administration is stopped, a new treatment has to be instated. This study reports the effectiveness of reduced (0.2-0.3 mg/kg/day) daily ivermectine doses in 16 dogs with generalised demodicosis. Dogs were evaluated every 2-3 weeks during treatment and considered parasitologically cured when two consecutive skin scrapings showed absence of parasites. Treatment duration ranged between 3 to 14 weeks in dogs with juvenile demodicosis and 6 to 16 weeks in dogs with adult demodicosis. In general, 87.5% of dogs responded to the treatment. One dog recurred 3 months after discontinuing treatment, and another case failed to respond and the parasitological cure was not obtained. No side effects were observed. In conclusion, administration of daily miticidal doses (0.2-0.3 mg/kg) of ivermectine is an effective treatment in cases of generalised demodicosis.

Key words: Demodicosis; Dog; Ivermectine.

separar, pues se diferencian únicamente en la extensión de las lesiones y en la gravedad del pronóstico. La demodicosis localizada es típica de animales jóvenes, tiene una extensión reducida, sin afectar nunca a más de una región corporal, y con frecuencia cura de forma espontánea sin necesidad de tratamiento^(5, 8). Por su parte, la demodicosis generalizada afecta a varias áreas corporales y su pronóstico depende de la edad de presentación, por lo que suele diferenciarse entre una forma juvenil (perros <1 año), y una forma adulta (perros >1 año). Las curaciones espontáneas, aunque poco frecuentes, se consideran posibles en la forma juvenil, mientras que nunca se han descrito en la forma adulta^(11, 12, 17). En esta

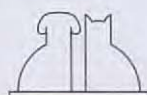


Tabla I. Reseña y duración del tratamiento (semanas) de los perros tratados.

Demodicosis generalizada juvenil.						
N	Raza	Edad	Sexo	Tratamiento	Antibioterapia	
1	Cruce Braco	9M	M	7		Si
2	P. Belga	9M	M	8		No
3	P. alemán	11M	H	6		No
4	P. alemán-X	6M	M	4		No
5	Pointer	3M	M	3		No
6	Cruce	1A	H	4		No
7	Braco	9M	H	8		No
8	Cruce	8M	H	52		Si
9	Cruce	6M	M	14		No
Demodicosis generalizada adulta.						
10	Schnauzer	4A	H	16		Si
11	P. alemán	3A	H	12		Si
12	Doberman	5A	M	14		Si
13	Bull terrier	1,5A	M	6		No
14	Fox terrier	10A	M	15		Si
15	Husky siber.	2A	H	11		Si
16	Doberman	4A	H	12		Si

última, las lesiones son más graves, son frecuentes las pododermas profundas secundarias y puede cursar con pododemodicosis y otodemodicosis como únicas manifestaciones clínicas^(8, 19).

En cualquiera de sus formas, la demodicosis canina ha constituido hasta hace poco uno de los procesos cutáneos más difíciles de tratar. En un principio se utilizaron organofosforados como el lindano, ronnel, rotenona o el triclorfón, en distintas dosis y preparaciones magistrales que presentaban una eficacia variable y riesgos de toxicidad para el animal^(3, 8). Actualmente, las alternativas terapéuticas eficaces se reducen al amitraz y compuestos de la familia de las avermectinas, aunque sólo la milbemicina (no disponible en España) y la ivermectina se han empleado hasta el momento. La ivermectina aumenta la liberación y unión del ácido gamma-aminobutírico (GABA) en las sinapsis, bloqueando la transmisión de impulsos y paralizando al parásito⁽¹⁴⁾. El GABA es un neurotransmisor inhibidor abundante en el sistema nervioso de nematodos y artrópodos, mientras que en los mamíferos sólo existe a nivel del SNC, y la aparición de efectos secundarios en estos últimos depende de que la ivermectina supere la barrera hematoencefálica. Esto depende fundamentalmente de la dosis de ivermectina administrada pero también de la raza, siendo muy sensibles todos los perros del tipo Collie, donde la ivermectina sólo se usa como microfilaricida a dosis muy bajas⁽⁷⁾. En nuestro país, el amitraz es el único producto aprobado para el tratamiento de la demodicosis canina, por lo que la ivermecti-

na debe reservarse para casos de resistencia al amitraz y exclusivamente bajo la responsabilidad del veterinario.

La ivermectina se había descartado inicialmente para el tratamiento de la demodicosis generalizada⁽¹⁸⁾ hasta que Ristic (1993) describiera un protocolo eficaz empleando dosis muy elevadas de ivermectina (0,6 mg/kg) administradas diariamente durante semanas hasta conseguir la desaparición del parásito. Desde entonces, otros autores^(2, 12, 15, 17) han demostrado la eficacia de este tratamiento. Sin embargo, con dosis tan elevadas pueden aparecer efectos secundarios (ataxia, midriasis, hipersalivación) que obligan a interrumpir el tratamiento o a disminuir la dosis de ivermectina^(6, 12, 15,); además, en perros de tamaño mediano a grande, el coste del tratamiento puede ser considerable. El propósito de este trabajo es, por tanto, determinar la efectividad de dosis reducidas de ivermectina en el tratamiento de la demodicosis canina generalizada.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Se incluyeron en el estudio un total de 16 perros con demodicosis generalizada (8 machos y 9 hembras) de edades comprendidas entre los 3 meses y 10 años (Tabla I). El diagnóstico se realizó mediante la observación directa de *D. canis* en raspados cutáneos múltiples. Se clasificaron como demodicosis generalizada los casos con varias regiones corporales afectadas, los casos con más de 5 lesiones distribuidas por el tronco o con pododermatitis en 2 o más extremidades (Fig. 1). Además, se establecieron dos grupos en función de la edad de presentación. Los perros de edad inferior o igual a un año (5 machos y 4 hembras) se incluyeron dentro del grupo de demodicosis generalizada juvenil. Los perros de edad superior al año (3 machos y 4 hembras) se consideraron dentro del grupo de demodicosis adulta (Tabla I). Antes de iniciar el tratamiento, se realizó una exploración clínica general y todos los perros se sometieron a pruebas complementarias consistentes en hemograma, bioquímica sanguínea y análisis de orina para detectar la presencia de posibles patologías primarias.

Después de obtener el consentimiento del propietario, los perros fueron tratados exclusivamente con ivermectina preparada a partir de una solución inyectable al 1% (Ivomec; MSD AGVET) comercializada para bovinos. Para favorecer la absorción del principio activo y facilitar su admi-

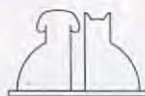




Fig. 1. Para valorar la respuesta al tratamiento se tuvo en cuenta el número, conformación y vitalidad de los parásitos obtenidos mediante raspados cutáneos múltiples.



Fig. 2. Perro nº 8. Demodicosis generalizada juvenil. Alopecia, hiperpigmentación y formación de comedones de distribución multifocal. Otras zonas afectadas fueron el cuello y la cabeza, junto con otodemodicosis bilateral.

nistración oral, la ivermectina se mezcló con propilenglicol hasta completar un volumen diario de 1-2 ml. Se empleó una dosis de 0,2-0,3 mg/kg/día por vía oral. Para reducir el riesgo de efectos secundarios, se administró inicialmente el 25% de la dosis, con incrementos del 25% cada 48 horas hasta alcanzar la dosis total. Los casos complicados con pioderma secundaria recibieron antibioterapia por vía sistémica.

Los perros fueron evaluados cada 2-3 semanas. El control parasitológico consistió en la realización de raspados profundos de varias zonas afectadas; si después de un primer raspado negativo el control posterior mostraba la presencia de parásitos, se continuaba el tratamiento hasta obtener dos raspados negativos consecutivos. En algunos casos, el tratamiento se mantuvo 2-3 semanas más después del segundo raspado negativo. Aquellos casos donde fue imposible obtener una curación parasitológica o que recidivaron se consideraron como resistentes y se trataron con dosis altas de ivermectina (0,6 mg/kg/d). El período de seguimiento tras la curación fue siem-



Fig. 3. Perro nº 14. Demodicosis y pioderma profunda con alopecia, eritema, furunculosis y onicodistrofia graves. Esta última posiblemente agravada por la presencia simultánea de leishmaniosis.

pre superior a un año salvo en dos casos (nº 8 y 9) donde han transcurrido 6 y 9 meses respectivamente desde la finalización del tratamiento.

RESULTADOS.

Los perros estudiados mostraron, en distinto grado, lesiones características de demodicosis: alopecia/depilación multifocal o difusa, eritema, descamación, comedones, foliculitis, furunculosis. El prurito estuvo asociado generalmente a la presencia de pioderma secundaria, que se presentó en 2 de los 9 casos (22,2%) de demodicosis juvenil (perros nº 7 y 8) y en 6 de los 7 casos (85,7%) de demodicosis adulta. La pododermatitis fue un hallazgo frecuente, pero sólo en un caso las extremidades distales fueron la única zona afectada.

Un caso de demodicosis juvenil (perro nº 7) y 4 casos de demodicosis adulta (perros nº 10, 13, 14 y 15) habían sido tratados previamente con baños semanales de amitraz sin resultados positivos. El perro nº 8 (Fig. 2) había recibido dosis antiinflamatorias de prednisona y dexametasona como tratamiento antiprurítico. No se detectó ninguna patología subyacente en ninguno de los perros con demodicosis juvenil, pero en los casos de demodicosis adulta, un perro (nº 10) fue diagnosticado como hipotiroideo (estimulación con TRH) y respondió a la administración de levotiroxina, mientras que otro caso (perro nº 14, Fig. 3) fue diagnosticado y tratado de leishmaniosis.

En los perros con demodicosis generalizada juvenil donde se obtuvo la curación parasitológica, la duración del tratamiento osciló entre las 3 y las 14 semanas. El porcentaje de curación fue del 77,7%, puesto que los perros nº 7 y nº 8 fueron

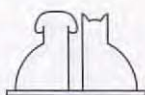




Fig. 4. Perro nº 9. Demodicosis generalizada juvenil. Depilación, engrosamiento, eritema e hiperpigmentación en la piel del cuello. La cara y extremidades distales también estaban afectadas.



Fig. 5. Perro nº 15. Alopecia, eritema, hiperpigmentación. La cara, cuello, abdomen, tórax ventral y extremidades posteriores también estaban afectadas.

clasificados como resistentes. El perro nº 7 fue tratado durante 8 semanas, recidivó aproximadamente 3 meses después de la curación y respondió definitivamente con dosis superiores de ivermectina (0,6 mg/kg/d). Por su parte, el caso nº 8 (Fig. 2) recibió 0,3 mg/kg/día de ivermectina durante 32 semanas, pero a pesar de mostrar una curación clínica completa acompañada por una desaparición casi total de parásitos fue imposible obtener raspados negativos. La curación definitiva sólo se obtuvo después de administrar dosis dobles de ivermectina durante otras 20 semanas.

En varios casos (nº 4, 5 y 6), no pudo completarse adecuadamente la pauta de seguimiento, ya que los propietarios suprimieron el tratamiento después de obtenerse un raspado negativo en el primer control y ante la rápida mejoría clínica alcanzada en estos casos. No obstante, fueron incluidos en el estudio al no producirse recidivas tras más de un año de seguimiento. En dos perros, el período de seguimiento fue inferior a un año. Sin embargo, uno de ellos no respondió al tratamiento, y en el otro caso (perro nº 9; Fig. 4) han transcurrido 9 meses y la probabilidad de que recidive se considera muy baja.

En los perros con demodicosis generalizada adulta, el porcentaje de curación fue del 100% sin sufrir recidivas ninguno de ellos. La duración del tratamiento osciló entre las 6 y las 16 semanas. En ninguno de los grupos se observaron signos de toxicidad a la ivermectina, y el tratamiento fue bien aceptado tanto por los propietarios como por los animales.

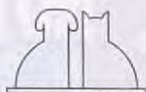
DISCUSIÓN.

El amitraz, aplicado mediante baños a una concentración del 0,125%, ha sido desde los años 80

el producto más utilizado para el tratamiento de la demodicosis canina. Sin embargo, su eficacia en casos de demodicosis generalizada ha sido muy cuestionada. Así, la aplicación de baños cada dos semanas o semanalmente obtuvo unos porcentajes de curación que oscilaron entre el 0 y el 67%^(8, 11, 18). Incluso aplicado diariamente, el amitraz es eficaz sólo en el 73% de casos de demodicosis generalizada, tanto en la forma adulta como en la juvenil⁽¹¹⁾. El amitraz presenta otros inconvenientes importantes, como son su aplicación en forma de baños, el alto porcentaje de recidivas, la inducción de formas resistentes del parásito y su carácter irritante para la piel, vías respiratorias y conjuntiva de la persona que administra los baños. Además, la aplicación diaria aumenta el riesgo de efectos secundarios y no reduce la duración del tratamiento⁽¹¹⁾.

A la hora de valorar la eficacia de cualquier tratamiento, hay que distinguir entre demodicosis localizada y generalizada. Debido a que la gran mayoría de casos de demodicosis localizada curan de forma espontánea⁽¹⁸⁾, la eficacia del tratamiento sólo puede valorarse en perros con demodicosis generalizada. Menos importancia parece tener la diferenciación entre las llamadas forma juvenil y adulta. Si bien inicialmente se afirmó que entre el 25-50% de perros jóvenes con sarna demodéctica generalizada curaban espontáneamente⁽¹⁸⁾, otros autores no diferencian entre ambas formas a la hora de publicar sus resultados^(6, 11, 17).

La ivermectina ha demostrado ser uno de los fármacos más eficaces en el tratamiento de la demodicosis canina cuando se administra diariamente y a dosis muy elevadas (0,6 mg/kg/d), aunque el porcentaje de efectividad descrito es variable. Inicialmente, se describió un porcentaje de éxito del 100%^(2, 15, 16), pero estudios posteriores han demostrado que algunos casos de demodi-



cosis generalizada pueden ser resistentes, con porcentajes de curación del 83 al 85%^(12, 17). Guaguère (1996) obtuvo porcentajes de curación del 75 y del 95% después de 6 meses y un año de tratamiento respectivamente. Dosis tan elevadas de ivermectina aumentan significativamente el riesgo de toxicidad, por lo que se ha intentado determinar la dosis ideal que permita obtener la máxima efectividad con el mínimo de efectos secundarios.

En nuestro estudio, el 88% de perros (14 de 16) con demodicosis generalizada fueron tratados con éxito mediante la administración de 0,2-0,3 mg/kg/d de ivermectina. Estos resultados contrastan con los obtenidos en un trabajo anterior⁽¹²⁾, donde en una serie de 12 casos y usando una dosis de 0,4 mg/kg/d sólo el 41,66% de perros respondieron al tratamiento. Utilizando dosis de 0,35 mg/kg, Fondati (1996) obtuvo una curación en sólo 3 de los 10 perros con demodicosis generalizada tratados. Esta tasa de curación es muy inferior a la obtenida en nuestros pacientes y puede ser consecuencia de diferencias en la población estudiada, que sólo incluyó animales adultos, y de una definición de curación más estricta que en nuestro caso. Este autor consideró curados sólo a los animales que mostraron raspados cutáneos negativos a los 12 meses de finalizar el tratamiento, de forma que 3 perros con períodos de remisión inferiores a 6 meses en el momento de publicar sus resultados no se consideraron curados. Por su parte, a dosis 0,3 mg/kg/d, Guaguère (1996) necesitó 13 semanas para curar a un perro que mostró efectos secundarios con la dosis de 0,6 mg/kg/d.

A pesar de usar tratamientos idénticos, siempre es de esperar cierto grado de disparidad en los porcentajes de éxito, y sobre todo en la duración del tratamiento descrito por los diferentes autores. Muchas variables influyen directamente sobre estos parámetros, como la raza, edad, sexo, clasificación como demodicosis localizada o generalizada, determinación del momento de curación, intervalos entre controles parasitológicos, antigüedad de la enfermedad al inicio del tratamiento, tratamientos anteriores, enfermedades asociadas, presencia de pioderma, localización de las lesiones, etc. Además, el número de casos incluidos en los estudios publicados es reducido y oscila entre 2 casos⁽²⁾ y 20 casos⁽⁶⁾. Las desviaciones inducidas por los parámetros citados pueden ser muy significativas.

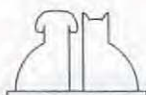
No existe tampoco un criterio unánime para definir la enfermedad como localizada o generalizada. Algunos autores consideran que la demo-

dicosis generalizada se define por una extensión mayor del 50% de la superficie corporal o cuando existe pododermatitis en las 4 extremidades^(12, 13, 17). Sin embargo, el cálculo exacto de la superficie afectada es difícil y depende de la antigüedad del proceso, corriendo el riesgo de clasificar como demodicosis localizada casos en fase de generalización. Otros autores^(9, 19) consideran que la afectación de varias regiones corporales (cabeza, tronco, extremidades), o la presencia de más de 5 lesiones separadas distribuidas por el tronco, son indicadores de generalización, independientemente de la superficie afectada. La discrepancia en este criterio puede explicar parte de las diferencias con los resultados de Medleau *et al.* (1996), que empleó un criterio más restrictivo para seleccionar sus casos de demodicosis generalizada.

Es importante tener en cuenta que la curación clínica aparece varias semanas antes de la curación parasitológica y hay que mantener el tratamiento hasta que ésta se consigue^(6, 12, 17). Por este motivo, todos los autores mantienen el tratamiento 2-4 semanas después de obtener un raspado negativo^(11-13, 17) o bien hasta conseguir dos raspados negativos separados por un intervalo de tiempo similar^(1, 6), tal como se hizo en nuestro estudio.

En el grupo de animales jóvenes, un perro con demodicosis juvenil recidivó después de considerarse curado e interrumpir el tratamiento, pero no hubo recidivas en el grupo de animales adultos. El porcentaje total de recidivas fue por tanto del 6,25%. Guaguère (1996) obtuvo un 25% de recidivas y Ristic *et al.* (1995) un 8% usando dosis de 0,6 mg/kg/d, mientras que Medleau *et al.* (1996), a dosis de 0,4 mg/kg/d, observaron un 41,6% de recidivas. Fuera del hospedador, los *Demodex* mueren rápidamente por desecación y sólo en los primeros días de lactación se produce la transmisión desde la madre a los cachorros. Por tanto, las reinfecciones se consideran altamente improbables y los casos de recidiva se atribuyen fundamentalmente a la reducida sensibilidad de los raspados cutáneos, que pueden provocar una interrupción prematura del tratamiento⁽¹⁰⁾. Esto pudo ocurrir en el perro con pododemodicosis resistente al amitraz y con pioderma secundaria que recidivó 3 meses después de interrumpir el tratamiento. En casos de pododemodicosis, la fiabilidad de los raspados cutáneos es menor e incluso se recomienda realizar biopsias para comprobar la presencia o no de ácaros⁽⁶⁾.

Sólo en un caso fue imposible obtener raspados



negativos a pesar de mantener el tratamiento durante 32 semanas. Este perro había recibido dosis repetidas de glucocorticoides, padecía otodemodicosis y antes del tratamiento presentaba el número de parásitos más alto de todos los perros incluidos en el estudio. La ivermectina produjo una mejoría clínica rápida que motivó al propietario para continuar el tratamiento, pero la curación se obtuvo después de administrar dosis altas de ivermectina durante 20 semanas. Trabajos anteriores han demostrado que los casos de resistencia son raros cuando se usan dosis elevadas de ivermectina^(6, 17), mientras que Medleau et al. (1996), a dosis de 0,4 mg/kg/d, obtuvieron un 16,6% de resistencias a la ivermectina.

La duración del tratamiento ha sido otro de los parámetros utilizados para estimar su eficacia. Este parámetro es muy variable y depende claramente de la extensión de la enfermedad al inicio del tratamiento, por lo que dar una cifra media tiene poca utilidad. Aunque en nuestro estudio un perro curó después de sólo 3 semanas de tratamiento, se trataba de un caso poco avanzado y puede considerarse como excepcional. En general, la duración del tratamiento es larga y puede oscilar entre 5 semanas y 5 meses^(12, 17). En contrapartida, la ivermectina produce una mejoría clínica muy rápida, y por su cómoda administración el propietario acepta fácilmente periodos de tratamiento prolongados.

La ivermectina no se comercializa para el tratamiento de la demodicosis canina porque a las dosis efectivas puede producir efectos secundarios graves en cualquier raza. Este efecto tóxico depende de que la ivermectina atraviese la barrera hematoencefálica y llegue al SNC, posibilidad que aumenta en función de la dosis utilizada^(6, 17). La permeabilidad de la barrera hematoencefálica parece ser mucho mayor en perros de tipo Collie, incluso frente a dosis únicas de 0,05 mg/kg⁽¹⁷⁾. En los perros con demodicosis tratados con ivermectina se han descrito efectos secundarios a dosis de 0,6 mg/kg/d^(6, 17) y de 0,4 mg/kg/d⁽¹²⁾. Estos signos consistían fundamentalmente en midriasis, ataxia e hipersalivación, que desaparecían al suprimir el tratamiento. La dosis usada en nuestro estudio (0,2-0,3 mg/kg/d) es similar a la empleada para tratar otras parasitosis y se instauró de forma progresiva para evitar el riesgo de efectos secundarios irreversibles.

En conclusión, la ivermectina a dosis de 0,2-0,3 mg/kg/d, la mitad de la dosis recomendada actualmente, sigue siendo un tratamiento eficaz para la mayoría de perros con demodicosis generalizada. Aunque su efectividad es menor, se obtienen buenos resultados en la mayoría de casos sin que se alargue la duración del tratamiento, disminuye el riesgo de efectos secundarios y disminuye el precio del tratamiento. Incluso a estas dosis, la ivermectina puede tener efectos secundarios en cualquier raza, por lo que debería reservarse para aquellos casos resistentes al amitraz o donde el propietario entiende y acepta los posibles efectos secundarios que la ivermectina pueda tener, siempre iniciando el tratamiento de forma progresiva para comprobar la tolerancia del animal al compuesto.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Carlotti DN. Therapy of canine generalized demodicosis with milbemycin. Congress CNVSPA/FECAVA, Francia, pp. 147-149, 1994.
2. Cairo J, Fondevilla D, Font J, et al. Eficacia de la ivermectina oral en el tratamiento de la sarna demodéctica canina resistente al amitraz. *Clin Vet Peq Anim* 14 (4): 215-219, 1994.
3. Closa JM, Durall I, Font A, Mascort J. Sarna demodéctica: recientes investigaciones. *Revista AVEPA* tomo 1, nº 2. 5-8, 1980.
4. Fondati, A. Efficacy of daily oral ivermectin in the treatment of 10 cases of generalized demodicosis in adult dogs. *Veterinary Dermatology* 7 (2): 99-104, 1996.
5. Guaguère E. La démodicose du chien adulte à propos de 22 cas. *Prat. Méd Chir Anim Comp* 26: 411-419, 1991.
6. Guaguère E. Traitement de la démodicose généralisée du chien par l'ivermectine: à propos de 20 cas. *Prat Méd Chir Anim Comp* 31: 33-40, 1996.
7. Ketring KL. Presumed ocular toxicity of ivermectin. Proceedings of the 13th KAL KAN symposium, USA, pp. 109-110, 1990.
8. Kwochka KW. Mites and related disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 17 (6): 1263-1284, 1987.
9. Lemarie SL. Canine demodicosis. *Comp Cont Educ.: Small Anim Pract* 18 (4): 354-368, 1996.
10. Mathet JL, Bensignor E, Segault P. *Recueil Médecine Vétérinaire* 172 (3/4): 149-165, 1996.
11. Medleau L, Willemsse T. Efficacy of daily amitraz on generalized demodicosis in dogs. *J Small Anim Pract*. 36: 3-6, 1995.
12. Medleau L, Ristic Z, McElveen DR. Daily ivermectin for treatment of generalized demodicosis in dogs. *Vet Dermatol*. 7: 209-212, 1996.
13. Miller WH, Scott DW, Wellington JR, Panic R. Clinical efficacy of milbemecine oxime in the treatment of generalized demodicosis in adult dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 203 (10): 1426-1429, 1993.
14. Paradis M. Ivermectin in small animal dermatology. *En: Kirk RW. (Ed): Current Veterinary Therapy (X)*, pp. 560-563. W.B. Saunders, Philadelphia. 1989.
15. Paradis M, Ristic Z. Efficacy of daily ivermectin in dogs with generalized demodicosis. Proceedings ESVD Congress, Aalborg, Denmark, pp. 59-60, 1993.
16. Ristic Z. Ivermectin in the treatment of generalized demodicosis in the dog. Proceedings AAVD/ACVD, San Diego, USA, p 31, 1993.
17. Ristic Z, Medleau L, Paradis M, White-Weithers NE. Ivermectin for treatment of generalized demodicosis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 207 (10): 1308-1310, 1995.
18. Scott DW, Walton DK. Experiences with the use of amitraz and ivermectin for the treatment of generalized demodicosis in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 21:535-541, 1985.
19. Scott DW, Miller WH, Griffin CE (eds). Canine demodicosis. *En: Muller and Kirk's Small Animal Dermatology* 5th ed., pp. 417-432. W.B. Saunders, Philadelphia. 1995.

