



LAS MIL CARAS DE LA LEISHMANIOSIS CANINA: PRESENTACIONES CUTÁNEAS

THOUSAND FACES OF CANINE LEISHMANIOSIS: CUTANEOUS PRESENTATIONS

Aruanai Rivas Estanga¹, Sergio Villanueva-Saz², Maite Verde Arribas³

¹MV, Esp, Msc, PhD, DLACVD. Práctica privada, Clínica Veterinaria Real de Azúa, Ciudad de la Costa, Uruguay.

²MV, Msc, PhD, Acreditado AVEPA Patología Clínica, Profesor Ayudante Doctor, Departamento de Patología Animal y Laboratorio de Inmunopatología Clínica, Facultad de Veterinaria Universidad de Zaragoza, España.

³ MV, PhD, Acreditada AVEPA Dermatología, Catedrática de Universidad, Departamento de Patología Animal y Laboratorio de Inmunopatología Clínica, Facultad de Veterinaria Universidad de Zaragoza, España

Correo electrónico para correspondencia: kalu119@gmail.com

Palabras clave: canina, cutáneas, diagnóstico, *Leishmania infantum*, Leishmaniosis.

Key words: canine, cutaneous, diagnosis, *Leishmania infantum*, Leishmaniosis.

RESUMEN

El presente trabajo tiene por objetivo actualizar las evidencias científicas existentes en relación con los aspectos clínicos de la leishmaniosis canina causada por *Leishmania infantum*, haciendo énfasis en las presentaciones cutáneas. En la leishmaniosis canina las lesiones cutáneas predominan en el cuadro clínico, sin embargo, existen también alteraciones sistémicas que requieren un abordaje diagnóstico y terapéutico adecuado de los perros con esta enfermedad.

ABSTRACT

The aim of this work is to update the existing scientific evidence in relation to the clinical aspects of canine leishmaniosis caused by *Leishmania infantum*, emphasizing the cutaneous presentations. In canine leishmaniosis, skin lesions predominate in the clinical picture, however, there are also systemic alterations that require an adequate diagnostic and therapeutic approach for dogs with this disease.

El presente trabajo tiene por objetivo actualizar las evidencias científicas existentes en relación con los aspectos clínicos de la leishmaniosis canina causada por *Leishmania infantum*, haciendo énfasis en las presentaciones cutáneas de esta enfermedad.

A continuación, se presentan diferentes preguntas de interés relacionadas con el tema:

1-¿Qué es leishmaniosis?

La leishmaniosis abarca a un grupo de enfermedades producidas por diferentes especies del género *Leishmania* que se engloba en la Orden *Kinetoplastida* dentro de la familia *Trypanosomatidae* (1). Este parásito presenta un ciclo de vida digénico, con una forma flagelar extracelular o promastigote, localizada en un hospedador invertebrado, y una forma aflagelar o amastigote que afecta al vertebrado, los hospedadores vertebrados que pueden ser susceptibles a esta infección incluyen diferentes clases de mamíferos (2)

Estas infecciones se transmiten al ser humano por la picadura de insectos de la familia *Psychodidae*, género *Phlebotomus* en Europa, Medio Oriente, Asia y África, y por el género *Lutzomyia* en América (1.) Dependiendo del ciclo de transmisión de la infección, diferentes reservorios juegan un papel importante, entre ellos el perro, pequeños roedores, lagomorfos, cánidos y félidos salvajes, e incluso el ser humano (3).

2-¿Cuál es el ciclo de transmisión del parásito?

Se lleva a cabo cuando la hembra del vector contiene formas infectantes del parásito (promastigote metacíclico) y se alimenta de la sangre de un mamífero, depositando así al promastigote en la dermis del hospedador (4). Una vez que el promastigote se encuentra dentro del hospedador mamífero, múltiples células del sistema inmunitario, principalmente macrófagos y neutrófilos migrarán hacia el foco inflamatorio fagocitando a los parásitos presentes, los parásitos se transformarán en amastigotes en el interior de las células inflamatorias (5).

En el interior del macrófago, se formará una vacuola parasitófora para eliminar al parásito mediante la síntesis y liberación de diversas moléculas

con capacidad leishmanicida (6) en el caso de que la respuesta fagocítica no sea efectiva, el parásito pondrá en marcha diversos mecanismos de evasión (2).

La ruptura de los macrófagos infectados libera amastigotes, que son fagocitados por nuevos macrófagos, de esta forma se propaga la infección, los amastigotes ingeridos por nuevos insectos que chupan sangre de un hospedero infectado, se transforman en promastigotes en el tracto digestivo del insecto vector, donde se diferencian a formas infectantes y migran a la proboscis del insecto (1). Otros mecanismos de transmisión que todavía no se han demostrado incluyen la transmisión a través de otros vectores como pulgas y garrapatas (7,8).

3-¿Existen mecanismos de transmisión no vectorial?

Otros modos de transmisión no vectorial demostrados incluyen la infección a través de transfusiones de sangre procedentes de donantes infectados (3), la transmisión vertical (4,5) y venérea (6). Se ha detectado también la presencia de ADN de *Leishmania* en el semen, epidídimo, glándula y prepucio de perros enfermos infectados por vía natural (7) la transmisión directa de perro a perro (8) por mordeduras y heridas en regiones no endémicas donde el vector no está presente (9).

4-¿Cuál es el papel epidemiológico del perro en la transmisión de la leishmaniosis humana?

El perro juega un papel fundamental en la epidemiología de la infección por *L. infantum*, debido a que es el principal reservorio peridoméstico para el hombre (10).

5-¿Cuáles son los aspectos inmunológicos relevantes en el perro?

Se ha comprobado que las principales citocinas sintetizadas por los linfocitos con inmunofenotipo CD4⁺ Th1 se asocian con la producción de IL-2, IFN- γ y TNF- α , por el contrario, en los linfocitos con inmunofenotipo CD4⁺ Th2, las citocinas más representativas son IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13 (11).

En aquellos perros con una respuesta inmunitaria protectora frente al parásito predominará un

inmunofenotipo CD4⁺ Th1, promoviendo un ambiente inmunológico donde las citocinas IFN- γ , IL-2 y TNF- α son más abundantes, estas citocinas activan la acción macrofágica frente al parásito, los perros enfermos se caracterizarán por un perfil mixto Th1/Th2 donde predomina una exagerada respuesta humoral y una reducción de la respuesta celular, en las que el control de la replicación del parásito, la progresión de la enfermedad o la recuperación están determinadas por el equilibrio entre estas dos direcciones dicotómicas (11).

La activación de linfocitos T reguladores va a inducir la secreción de diferentes tipos de citocinas como la IL-10, limitando los efectos perjudiciales y lesiones asociados a una respuesta mediada por los linfocitos CD4⁺ Th1 (respuesta de tipo celular), permitiendo de este modo la persistencia de la infección en el perro y por tanto, la existencia de animales infectados aparentemente sanos (11).

6-¿Cómo están distribuidas geográficamente las áreas endémicas de leishmaniosis en personas y perros en Sudamérica?

En humanos, la leishmaniasis se distribuye en Argentina, Belice, Bolivia, Brasil, Colombia, Ecuador, Costa Rica, Guatemala, Honduras, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, y Venezuela (12,13).

La leishmaniasis visceral sigue presentando una amplia distribución geográfica de casos humanos en Brasil, donde se destaca las regiones Noreste, Sudeste y Centro-Oeste. Asimismo, la dispersión geográfica sigue ocurriendo en Paraguay y Argentina, fronteras con Brasil y Uruguay. En 2016, también se pudo observar esa dispersión en Roraima, Norte del Brasil, donde fueron registrados casos en las áreas de frontera con Venezuela, lo que requiere una mayor atención y fortalecimiento de la vigilancia en los municipios de esos dos países (14).

Leishmania braziliensis y *L. infantum* son las especies más extendidas que infectan perros en América del Sur (tabla 1) y su distribución es probablemente más amplia de lo que realmente se concibe, presentándose casos en los países endémicos a leishmaniosis en humanos (15).

Tabla 1. Especies de *Leishmania* que infectan perros en Sudamérica (15).

Especies <i>Leishmania</i>	Presentación clínica perros	Distribución geográfica
<i>L. amazonensis</i>	Visceral	Brasil
<i>L. braziliensis</i>	Cutánea	Argentina, Bolivia, Brasil, Colombia, Perú, Venezuela, Guayana Francesa
<i>L. colombiense</i>	Visceral	Argentina, Bolivia, Brasil, Colombia, Venezuela
<i>L. infantum</i>	Visceral, mucocutánea, cutánea	Argentina, Bolivia, Brasil, Colombia, Guayana Francesa, Venezuela, Paraguay
<i>L. mexicana</i>	Cutánea	Ecuador
<i>L. panamensis</i>	Cutánea	Colombia, Ecuador
<i>L. peruviana</i>	Cutánea	Perú
<i>L. pifanoi</i>	Cutánea	Ecuador

7-¿Existe predisposición de raza, sexo o edad?

Se han realizado estudios en perros con infección por *L. infantum* en los cuales se evidencia predisposición racial para presentar enfermedad tales como Rottweiler, Pastor Alemán, Boxer y Cocker spaniel (16).

Por otro lado, en relación con el sexo, en la mayoría de los estudios epidemiológicos no se observan diferencias, sin embargo, con relación a la edad sí se sigue una distribución bimodal, de forma que es posible agrupar la mayor parte de los casos en perros con una edad inferior a los 3 años. Además, entre los 8-10 años de edad, se encuentra un segundo pico de casos clínicos (17).

8-¿Cuáles son las manifestaciones clínicas de leishmaniosis en perros?

Los signos clínicos y momento de aparición de la enfermedad pueden variar entre animales (Tabla 2). En la mayoría de los casos se trata de signos inespecíficos (18) y de evolución progresiva en el tiempo, siendo los más frecuentemente detectados por los propietarios tales como debilidad generalizada, problemas de piel, pérdida de peso y anorexia así como intolerancia al ejercicio (19).

Durante la exploración física es posible detectar linfadenomegalia, esplenomegalia, manifes-

taciones oculares (19). En la mayoría de los casos suele ocurrir de forma concurrente con más signos clínicos, aunque en ocasiones es posible que aparezca un único signo (18). Dentro de los signos oculares, aquellos más frecuentemente detectados son conjuntivitis, blefaritis y uveítis anterior, aunque otras manifestaciones observadas incluirían ciclitis, corioretinitis, desprendimiento de retina, queratoconjuntivitis seca, cataratas, glaucoma, celulitis orbital, entre otros (18).

Otros signos clínicos a considerar incluyen la atrofia muscular y alteraciones de la locomoción, en el primero de los casos suele afectar con mayor frecuencia a los músculos maseteros (19), mientras que las alteraciones de la locomoción, puede afectar a hueso, músculo y articulación (20).

Una de las complicaciones más frecuentes es la afectación y daño renal como consecuencia de la elevada producción de anticuerpos no protectores que se unen al parásito, formando inmunocomplejos que se depositan en la membrana glomerular del riñón, agravando el cuadro clínico (20). Dicha complicación ha sido seleccionada como criterio mayor (20), en la clasificación del estadio clínico de un perro enfermo en relación con la infección por *L. infantum*, siendo la principal causa de muerte en los perros con leishmaniosis (18).

Tabla 2. Clasificación clínica de perros que viven en áreas endémicas (18)

	Pruebas de confirmación de la infección	Signos clínicos	Alteraciones de laboratorio
Perro enfermo (leishmaniosis clínica)	Serología: Positivo alto/ medio/ bajo PCR: Positiva	Lesiones cutáneas Linfadenomegalia Lesiones oculares Palidez de mucosas Caquexia Atrofia muscular Poliuria-Polidipsia Vómitos Diarreas Claudicación	Anemia de leve a moderada no regenerativa Leucograma de estrés Hiperproteïnemia (fracción ∇ y \square) Hipoalbuminemia Enzimas hepáticas aumentadas (daño hepático) Proteinuria (daño renal)
Perro aparentemente sano (perro infectado)	Serología: Negativa/ Positivo bajo/Positivo medio PCR: Positiva/Negativa	Ausencia	Ausencia
Perro sano no infectado	Serología: Negativa PCR: Negativa	Ausencia	Ausencia

9- ¿Por qué debemos diferenciar un perro enfermo de un perro infectado?

Porque la enfermedad se manifiesta con diferentes presentaciones clínicas, sin embargo, no existe ningún signo clínico o alteración clínico-patológica patognomónico que nos permita asociarlo con leishmaniosis clínica. Un perro infectado por el parásito puede tener otra enfermedad concomitante siendo esta responsable del cuadro clínico y no *L.infantum* (18).

10- ¿Cuáles son las presentaciones cutáneas de leishmaniosis en perros?

Dermatitis exfoliativa (figura 1): Es la presentación clínica más frecuente, puede ser de distribución simétrica o asimétrica, con escamas finas (pitiriasis) o gruesa (psoriasiforme).



Figura 1. Dermatitis exfoliativa: A-B: generalizada, C: localizada, D: regional, E: hiperqueratosis de la trufa, F: descamación y erosión localizada en la región nasal.

Dermatitis Ulcerativa (figura 2,2A, 2B,2C): es la segunda manifestación cutánea más común.



Figura 2. Úlcera en prominencias óseas



Figura 2A. Dermatitis ulcerativa en zonas sometidas a traumatismos.

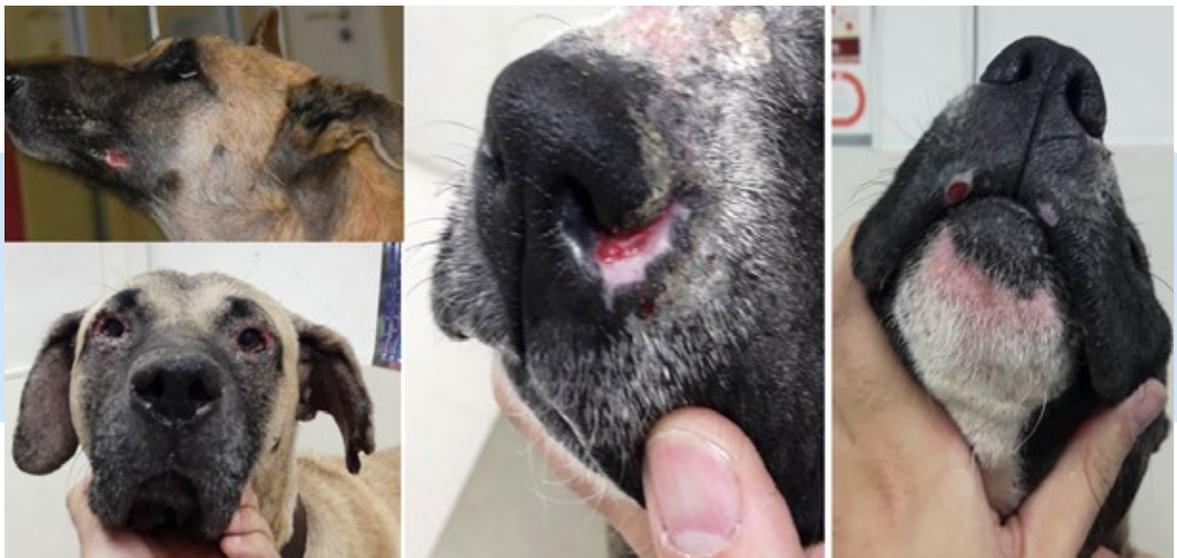


Figura 2B. Dermatitis ulcerativa en uniones mucocutáneas.



Figura 2C. Dermatitis ulcerativa en extremos corporales.

Alteraciones de la uña (figura 3).

Onicogriposis: se define como una hipertrofia y curvatura anormal de una o todas las uñas.

Paroniquia: inflamación del pliegue de la uña.

Onicorrexis: fisuras o roturas longitudinales o transversales de la uña.



Figura 3: A-B onicogriposis, C-D onicorrexis.

Dermatitis pustular (figura 4): es una presentación clínica poco común, se caracteriza por una erupción pápulo pustular generalizada, en la piel con pelo y sin pelo. No se conoce el mecanismo por el cual algunos perros desarrollan esta presentación.



Figura 4: Dermatitis pustular.

Dermatitis papular (figura 5): presencia de pápulas en zonas corporales provistas de poco pelo, el aspecto clínico podría corresponder a una presentación asociada a múltiples picaduras del vector transmisor.



Figura 5: Dermatitis papular.

Dermatitis nodular (figura 6): es una presentación clínica menos frecuente en comparación con la dermatitis exfoliativa y ulcerativa, se observan nódulos únicos o múltiples de tamaño variable en piel y/o membranas mucosas.



Figura 6: Dermatitis nodular.

Formas alopécicas (figura 7): producidas como consecuencia de una dermatopatía isquémica, puede ser de distribución focal o multifocal.



Figura 7. Formas alopécicas

Lesiones nasales (figura 8): despigmentación, erosiones, úlceras, costras, descamación.



Figura 8: Lesiones nasales.

11- ¿Cuáles son los principales diagnósticos diferenciales de las presentaciones cutáneas en el perro?

- **Dermatitis exfoliativa:** foliculitis bacteriana, dermatofitosis, demodicosis, seborrea, linfoma cutáneo epiteliotropo, adenitis sebácea (2)
- **Ulceración:** dermatitis acral, granuloma infeccioso, úlcera de apoyo, neoplasia cutánea, pénfigo *vulgaris* (21), esporotricosis (22).
- **Nódulos:** neoplasia cutánea, granuloma asociado con micobacterias, piogranuloma, granuloma estéril (21,23).

12- ¿Cuáles son los hallazgos clínico-patológicos en el perro?

Existen diferentes grados de severidad de la enfermedad, los perros con leishmaniosis clínica pueden ser clasificados en cuatro estadios diferentes (enfermedad leve, enfermedad moderada, enfermedad severa y enfermedad muy severa) (tabla 3) en función de los signos clínicos presentes, alteraciones de laboratorios detectadas y nivel de anticuerpos anti-*Leishmania*. El pronóstico del animal dependerá del estadio en que se encuentra en el momento de su evaluación y clasificación. Además, el tipo de tratamiento también diferirá dependiendo del estadio de enfermedad (18).

Tabla 3. Estadio clínico de la leishmaniosis canina por *L. infantum*, basada en la serología, signos clínicos y hallazgos de laboratorio (18).

Estadio clínico	Serología	Signos clínicos	Hallazgos de laboratorio
I Enfermedad leve	Negativo/positivo bajo	Linfadenomegalia periférica y/o dermatitis papular	No presenta anormalidades clínico-patológicas.
II Enfermedad moderada	Positivo bajo/positivo alto	Signos del estadio I + Dermatitis ulcerativa, onicogriposis, ulceración, anorexia, pérdida de peso, fiebre y epistaxis.	Anemia no regenerativa, hipergammaglobulinemia, hipoalbuminemia, de perfil renal normal a leve proteinuria
III Enfermedad severa	Positivo medio/positivo alto	Signos del estadio I – II + Vasculitis, artritis, uveítis, glomerulonefritis	Anormalidades del estadio II y enfermedad renal crónica
IV Enfermedad grave	Positivo medio/positivo alto	Signos del estadio II + Tromboembolismo pulmonar, síndrome nefrótico y enfermedad renal	Anormalidades del estadio II-III, síndrome nefrótico, marcada proteinuria

13-¿Cuáles son los métodos para el diagnóstico de la infección por *Leishmania*?

Dentro del amplio abanico de pruebas diagnósticas disponibles para confirmar la infección, éstas pueden ser clasificadas en: pruebas basadas en el diagnóstico parasitológico, pruebas basadas en el diagnóstico serológico y aquellas relacionadas con el diagnóstico molecular (24).

14-¿Cuáles son las pruebas para el diagnóstico parasitológico?

Para la confirmación de la infección por *Leishmania* se puede realizar la visualización de parásitos por microscopía en un frotis (figura 9), como aspirado esplénico, médula ósea o biopsia hepática para leishmaniosis visceral, y raspados, líquido o punción aspiración aguja fina (PAAF) de lesiones cutáneas (25).

Otra prueba de diagnóstico parasitológico es el estudio histopatológico (figura 10), estudios previos sobre la infección por *L. infantum* en caninos

describen que la piel es un tejido diana importante donde pueden encontrarse un importante número de parásitos en animales clínicamente sospechosos (18).

En ocasiones, el patrón histológico observado se corresponde con el producido por *Leishmania*; sin embargo, en los casos que no es posible detectar ningún amastigote en las preparaciones, por lo que será necesario la combinación del estudio histopatológico junto con la técnica de inmunohistoquímica (figura 11) específica para detectar *Leishmania*, consiguiendo de esta forma incrementar la sensibilidad del diagnóstico. Los métodos inmunohistoquímicos son una herramienta para caracterizar la cantidad de amastigotes presentes en el tejido evaluado (24).

Tanto el diagnóstico citológico como la realización de pruebas inmunohistoquímicas no permiten la diferenciación de la especie de *Leishmania* responsable y en aquellas regiones donde convivan varias especies es necesario recurrir al diagnóstico molecular(26).

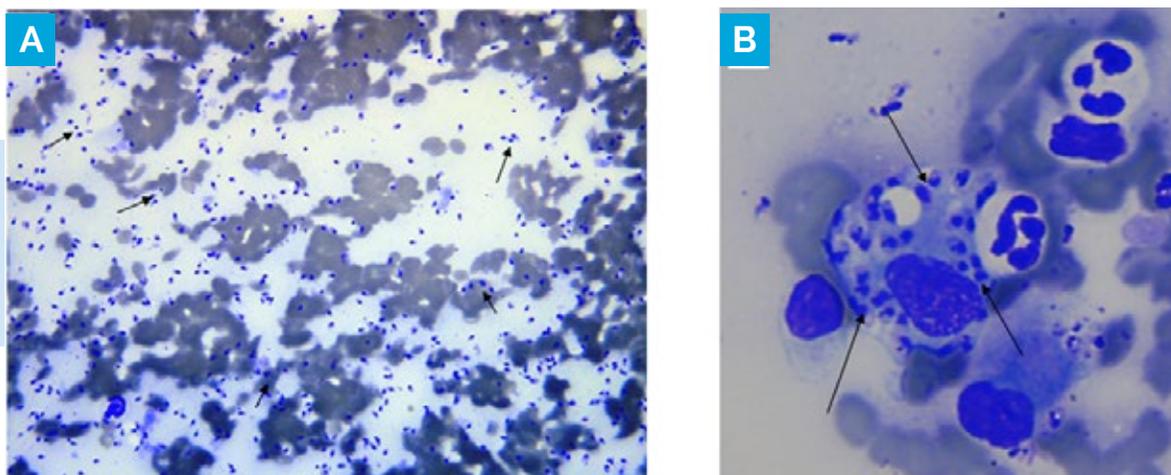


Figura 9. citología A: se observan numerosos amastigotes de *Leishmania sp.* extracelular, citología B: amastigotes de *Leishmania sp.* intracelular en macrófago, tinción Diff-quick 100x, (flechas).

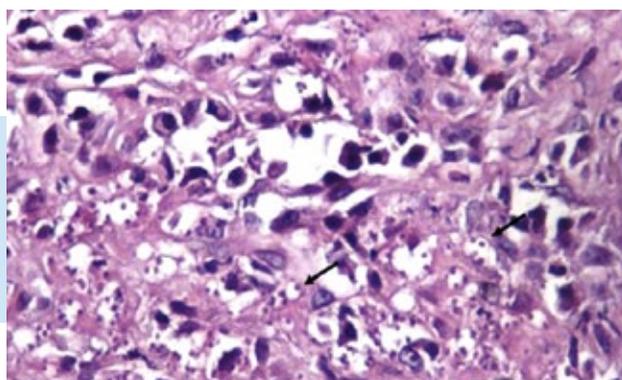


Figura 10. Imagen histológica de piel, se observa infiltrado inflamatorio difuso y con abundantes amastigotes (flechas), tinción H&E, 40x.

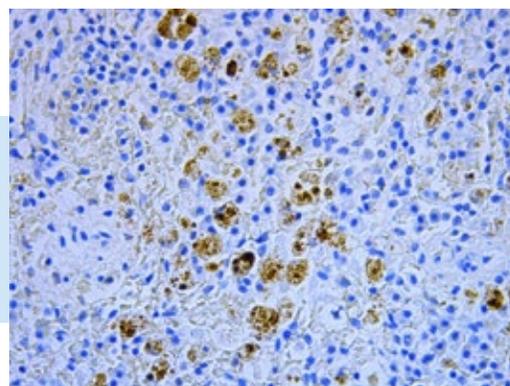


Figura 11. Inmunohistoquímica específica de *Leishmania* (linfonodo). La presencia del parásito se observa en forma de marcaje marrónceco.

15-¿Qué técnicas serológicas se pueden emplear para el diagnóstico?

Las técnicas serológicas cuantitativas permiten la cuantificación de los niveles de anticuerpos anti-*Leishmania* circulantes, en el caso de la técnica de inmunofluorescencia indirecta (IFI) (figura 12), ésta permite dar un título de anticuerpos, aunque su sensibilidad puede disminuir considerablemente en perros infectados subclínicos (27). En cambio la técnica de ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) (figura 13), trabaja con densidades ópticas, de forma que puede ser utilizada como referencia para la clasificación de los niveles de anticuerpos anti-*Leishmania*. Generalmente, en aquellos perros en los que se detecte altos niveles de anticuerpos anti-*Leishmania* (considerado un valor 3-4 veces superior al punto de corte de la prueba serológica cuantitativa), este resultado será concluyente para confirmar el diagnóstico de leishmaniosis canina (18).

Se ha demostrado que la técnica Western Blot (figura 14) tiene ventajas sobre otras pruebas serológicas por su capacidad de detectar infecciones tempranas o subclínicas (25,28,29).

Es importante destacar que en aquellas regiones donde existan varias especies de *Leishmania* presentes, las pruebas serológicas presentarán fenómenos de reacción cruzada y es necesario utilizar otras pruebas complementarias como la PCR para la diferenciación de la especie (30).

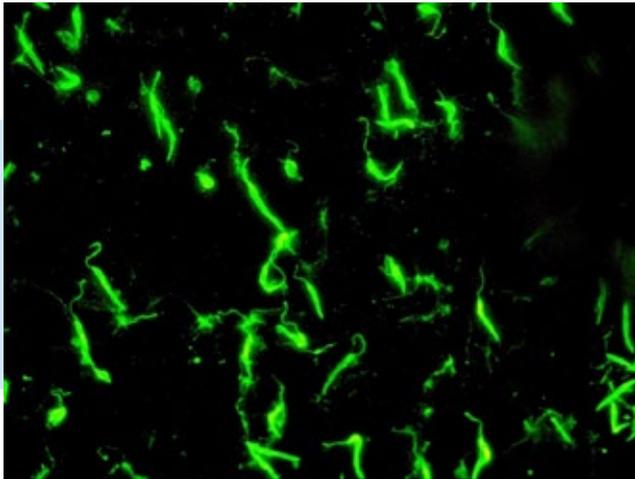


Figura 12. Técnica de inmunofluorescencia indirecta (IFI) marcate con FITC.

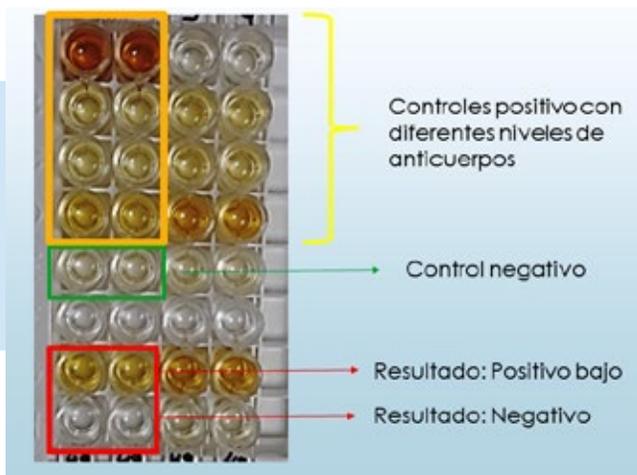


Figura 13. ELISA: La intensidad colorimétrica guarda relación directa con el nivel de anticuerpos anti-*Leishmania* presente en la muestra de suero.



Figura 14. Western Blot, marcate por bandas diagnósticas.

14-¿Cuál es la utilidad de la PCR?

Esta técnica presenta una buena sensibilidad/especificidad (30), siendo capaz de detectar la infección antes que tenga lugar la seroconversión y la detección de los anticuerpos anti-*Leishmania* mediante las técnicas serológicas(12,31). Asimismo, también permite determinar la especie de *Leishmania* involucrada(12,26,32)

La detección del ADN del parásito puede basarse en el material genético del kinetoplasto o bien del propio ADN genómico de *Leishmania*, aunque la detección del ADN del kinetoplasto resulta en un incremento de la sensibilidad cuando se compara con la detección del ADN genómico (18).

15-¿Qué tipo de muestras se pueden utilizar para el diagnóstico molecular?

La sensibilidad de la técnica varía dependiendo del tipo de muestra analizada, siendo los tejidos más sensibles y específicos para la detección de ADN del parásito la médula ósea, el bazo y la piel, por el contrario, la extracción de ADN procedente de la sangre da como resultado una menor sensibilidad de la prueba (30). Existen diversas publicaciones sobre la utilización de muestras no invasivas, sin embargo, a día de hoy se desconoce el impacto de dichos resultados en la práctica clínica.

16-¿En qué situaciones clínicas sería útil la PCR cuantitativa?

Para valorar la presencia de recidivas en los siguientes casos: un perro que está recibiendo tratamiento anti-*Leishmania* o que ha sido tratado y mantiene niveles bajos - moderados en el tiempo y en un momento puntual desarrolla signos clínicos compatibles. Ante un resultado o una baja carga parasitaria detectada en las lesiones lo más probable es que no sea *Leishmania* y será necesario buscar otras causas de los signos clínicos que presenta el animal. En el caso de que los resultados del diagnóstico molecular detecten una carga parasitaria notable, lo más probable es que *Leishmania* esté participando en la lesión (33).

17-¿Cuál es el tratamiento de la leishmaniosis canina?

El tratamiento más comúnmente utilizado en perros enfermos con *L. infantum* se basa en la combinación de dos fármacos tales como: opción 1: el antimoniato de meglumina a la dosis de 50 mg/kg cada 12 horas vía subcutánea durante al menos 4 semanas, pudiendo prolongarse varias semanas en función de la respuesta al tratamiento + alopurinol 10 mg/kg/ cada 12 horas vía oral por 6-12 meses; u opción 2: miltefosina 2 mg/kg vía oral, cada 24 horas por 4 semanas + alopurinol a la dosis anteriormente mencionada. Estos fármacos pueden administrarse durante un tiempo más prolongado de acuerdo al caso (18).

Existen otros tratamientos que no se recomiendan en medicina veterinaria debido a que su uso queda relegado a medicina humana para minimizar el riesgo de desarrollo de resistencias. Otras alternativas terapéuticas son las siguientes: anfotericina B a la dosis de 0.5-0.8 mg/kg, vía intravenosa, cada 24 horas, dos veces por semana por dos meses, metronidazol 25mg/kg cada 24 horas + espiromicina 150000 Unidades cada 24 horas, vía oral por tres meses, marbofloxacina 2 mg/kg por vía oral cada 24 horas (18).

18-¿Cómo se realiza el seguimiento durante el tratamiento?

Los parámetros clínico-patológicos a seguir durante el tratamiento dependerán de las anomalías detectadas (18). Se recomienda realizar hemograma, perfil bioquímico completo y urianálisis, incluyendo la proporción proteína/creatinina en orina en perros proteinúricos. La frecuencia del seguimiento de los parámetros clinicopatológicos debería adaptarse a cada paciente, en la mayoría de los casos, debería ser inicialmente mayor (durante el primer mes de tratamiento) luego cada 3-4 meses. Una vez recuperado completamente el animal se recomendaría una revisión cada 6 meses o una vez al año (18).

19- ¿La respuesta clínica al tratamiento anti-*Leishmania* es diferente entre los protocolos que utilizan antimonio de meglumina y los protocolos que emplean miltefosina?

La utilización de protocolos terapéuticos basados en la combinación de antimonio de meglumina con alopurinol, consiguen resultados más rápidos en relación con la respuesta clínica, la normalización de los parámetros laboratoriales, y el proteinograma, a diferencia del protocolo terapéutico basado en la combinación de miltefosina con alopurinol (33).

Al comparar ambos protocolos terapéuticos ha sido demostrado que los perros que reciben tratamiento de miltefosina con alopurinol sufren más recidivas que los perros tratados con antimonio de meglumina y alopurinol (33). Por ello, siempre se recomendaría iniciar tratamiento con antimonio de meglumina en lugar de miltefosina, quedando el uso de la miltefosina, cuando las circunstancias no permiten la utilización del antimonio de meglumina.

20- ¿Cómo se podría minimizar la posible intolerancia al antimonio de meglumina que se detecta en algunos perros durante los primeros días de tratamiento?

Una recomendación es no iniciar con el 100% de la dosis desde el primer momento, sino con un 60-70% de la dosis total e incrementar progresivamente hasta alcanzar la dosis completa, si no es posible administrar la dosis completa porque aparecen efectos adversos, se debería considerar una dosis que sea tolerada por el animal y que tenga efectos terapéuticos, otra posibilidad es cambiar el antimonio de meglumina a miltefosina (33).

21- ¿Cómo se realizaría el manejo terapéutico en un animal en tratamiento con alopurinol en el que se detecta la presencia de cristales de xantina en el sedimento urinario?

En este tipo de casos sería la reducción de la dosis de alopurinol y realizar un seguimiento periódico mediante urianálisis; si al reducir la dosis, los cristales de xantina persisten en el sedimento, estaría indicado suspender el tratamiento de forma temporal o

completa si lleva más de 8-12 meses de tratamiento. Es importante destacar, que la formación de cristales de xantina no siempre se asocia con un tratamiento prolongado con este fármaco, es recomendable realizar urianálisis periódicos de forma que detectemos precozmente este efecto adverso asociado al fármaco (33).

22- ¿Cuándo se debería parar el tratamiento con alopurinol en un perro?

Cuando concurren a la vez las siguientes condiciones: ausencia de signos clínicos, ausencia de alteraciones clinicopatológicas, y que los niveles de anticuerpos anti-*leishmania* se encuentren por debajo del punto de corte de la técnica serológica cuantitativa empleada (33)

23- ¿Cómo se realiza el seguimiento de un paciente con enfermedad renal producida por la leishmaniosis?

Los pacientes necesitan un seguimiento estrecho en función de la gravedad y el estadio clínico (18). Es muy importante, analizar la historia clínica, realizar examen físico detallado, medir la presión arterial, realizar hemograma, bioquímica con perfil renal (urea, creatinina, fósforo, potasio) y urianálisis (33).

24- ¿Cuáles son las medidas de prevención de la leishmaniosis?

Las principales medidas son:

- Mantener los animales en el interior durante la temporada del vector, desde el atardecer hasta el amanecer.
- Reducir los microhábitats favorables a los vectores en las proximidades de la casa o en lugares donde el perro pasa tiempo.
- Uso de insecticidas ambientales.
- Como medida básica de aplicación en el perro sería la utilización de insecticidas tópicos de eficacia comprobada. Estos productos se distribuyen a través del estrato córneo de la epidermis y hay diferentes formas de presentación, como son, collar (liberación más lenta), pipeta (liberación rápida) y pulverizador (actuación inmediata) (18).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pace D. Leishmaniasis. *J Infect.* 2014;xx:1-9.
2. Solano-Gallego L, Miró G, Koutinas A, et al. LeishVet guidelines for the practical management of canine leishmaniasis. *Parasit Vectors.* 2011;4:86.
3. De Freitas E, Melo MN, Da Costa-Val AP, et al. Transmission of *Leishmania infantum* via blood transfusion in dogs: Potential for infection and importance of clinical factors. *Vet Parasitol.* 2006;137(1-2):159-67.
4. Rosypal AC, Troy GC, Zajac AM, et al. Transplacental Transmission of a North American Isolate of *Leishmania infantum* in an Experimentally Infected Beagle. *J Parasitol.* 2005;91(4):970-2.
5. da Silva SM, Ribeiro VM, Ribeiro RR, et al. First report of vertical transmission of *Leishmania (Leishmania) infantum* in a naturally infected bitch from Brazil. *Vet Parasitol.* 2009;166(1-2):159-62.
6. Silva FL, Oliveira RG, Silva TMA, et al. Venereal transmission of canine visceral leishmaniasis. *Vet Parasitol.* 2009;160(1-2):55-9.
7. Diniz SA, Melo MS, Borges AM, et al. Genital Lesions Associated with Visceral Leishmaniasis and Shedding of *Leishmania sp.* in the Semen of Naturally Infected Dogs. *Vet Pathol.* 2005;42(5):650-8.
8. Daval N, Marchal C, Guillaumot L, et al. First report of autochthonous non-vectorial canine leishmaniasis in New Caledonia, south-western Pacific: Implications for new control measures and recommendations on importation of dogs. *Parasit Vectors.* 2016;9(1):1-9.
9. Shaw SE, Langton DA, Hillman TJ. Canine leishmaniasis in the United Kingdom: A zoonotic disease waiting for a vector?. *Vet Parasitol.* 2009;163(4):281-5.
10. Gramiccia M, Gradoni L. The current status of zoonotic leishmaniasis and approaches to disease control. *Int J Parasitol.* 2005;35(11-12):1169-80.
11. Day MJ. The immunopathology of canine vector-borne diseases. *Parasit Vectors.* 2011;4:48.
12. Rivas AK, Alcover MM, Martínez-Orellana P, et al. Serological and molecular survey of *Leishmania* infection in dogs from Venezuela. *Vet Parasitol Reg Stud Reports.* 2020;21:100420.
13. Grimaldi G, Tesh RB. Leishmaniasis of the New World: Current Concepts and Implications for Future Research. *Clin Microbiol Rev.* 1993;6(3):230-50.
14. Organización Panamericana de la Salud. Leishmaniasis Informe Epidemiológico de las Américas. 2018;6:3-7.
15. Dantas-Torres F. Canine leishmaniasis in South America. *Parasit Vectors.* 2009;2:1-8.
16. França-silva JC, Roberto T, Siqueira AM, et al. Epidemiology of canine visceral leishmaniasis in the endemic area of Montes Claros Municipality , Minas Gerais State , Brazil. *Vet Parasitol.* 2003;111:161-73.
17. Miranda S, Roura X, Picado A, et al. Characterization of sex, age, and breed for a population of canine leishmaniasis diseased dogs. *Res Vet Sci.* 2008;85(1):35-8.
18. Solano-Gallego L, Cardoso L, Pennisi MG, et al. Directions for the diagnosis, clinical staging , treatment and prevention of canine leishmaniasis. *Vet Parasitol.* 2009;165:1-18.
19. Koutinas A, Polizopoulou Z, Saridomichelakis M, et al. Clinical considerations on canine visceral leishmaniasis in Greece: a retrospective study of 158 cases (1989-1996). *J Am Anim Hosp Assoc.* 1999;35(5):376-83.
20. Santos M, Marcos R, Assunção M, et al. Polyarthrits associated with visceral leishmaniasis in a juvenile dog. *Vet Parasitol.* 2006;141(3-4):340-4.
21. Koutinas AF, Scott DW, Kantos V, et al. Skin Lesions in Canine Leishmaniasis (KalaAzar): A Clinical and Histopathological Study on 22 Spontaneous Cases in Greece. *Vet Dermatol.* 1992;3(3):121-30.
22. dos Santos I, Schubach MP, Leme LRP, et al. Sporotrichosis — The main differential diagnosis with tegumentary leishmaniasis in dogs from Rio de Janeiro , Brazil. *Vet Parasitol.* 2007;143(143):1-6.
23. Santoro D, Prisco M, Ciaramella P. Cutaneous sterile granulomas / pyogranulomas, leishmaniasis and mycobacterial infections. *J Small Anim Pract.* 2008;49:552-61.
24. Solano-Gallego L, Fernández-Bellón H, Morell P, et al. Histological and immunohistochemical study of clinically normal skin of *Leishmania infantum*-infected dogs. *J Comp Pathol.* 2004;130(1):7-12.
25. Trevisan DAC, Lonardoni MVC, Demarchi IG. Diagnostic methods to cutaneous leishmaniasis detection in domestic dogs and cats. *An Bras Dermatol.* 2015;90(6):868-72.

26. Carvalho Ferreira AL, Carregal VM, De Almeida Ferreira S, et al. Detection of *Leishmania infantum* in 4 different dog samples by real-time PCR and ITS-1 nested PCR. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014;78(4):418–21.
27. Solano-Gallego L, Villanueva-Saz S, Carbonell M, et al. Serological diagnosis of canine leishmaniasis: comparison of three commercial ELISA tests (Leiscan[®], ID Screen[®] and Leishmania 96[®]), a rapid test (Speed Leish K[®]) and an in-house IFAT. *Parasit Vectors*. 2014;7:1–10.
28. Aisa M, Castillejo S, Gallego M, et al. Diagnostic potential of western blot analysis of sera from dogs with leishmaniasis in endemic areas and significance of the pattern. *Am J Trop Med Hyg*. 1998;58(2):154–9.
29. Persichetti MF, Solano-Gallego L, Vullo A, et al. Diagnostic performance of ELISA, IFAT and Western blot for the detection of anti-*Leishmania infantum* antibodies in cats using a Bayesian analysis without a gold standard. *Parasit Vectors*. 2017;10(119):1–8.
30. Rennó A, Braga C, Langoni H, et al. Evaluation of canine and feline leishmaniasis by the association of blood culture, immunofluorescent antibody test and polymerase chain reaction. 2014;20:1–7.
31. Oliva G, Scalone A, Manzillo VF, et al. Incidence and Time Course of *Leishmania infantum* Infections Examined by Parasitological, Serologic, and Nested-PCR Techniques in a Cohort of Naive Dogs Exposed to Three Consecutive Transmission Seasons. *J Clin Microbiol*. 2006;44(4):1318–22.
32. Paulo S. Genotype Characterization of *Leishmania (Viannia) braziliensis* isolated from human. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2015;57(3):257–62.
33. Villanueva S, Verde M, Santander F, et al. *Leishmaniasis: Aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos*. Barcelona, España: Ed. Sevet; 2019. p. 92–96.