



ISSN: 2711-4120



**Correlation between COX2 expression
with clinical and demographic aspects
related to feline injection site sarcomas**

**Las mil caras de la Leishmaniosis
Canina: Presentaciones cutáneas**



Revista de la Sociedad Latinoamericana de Dermatología Veterinaria



ISSN 2711-4120

Rev. Soc. Latinoam. Dermatol. Vet.

EDITORA JEFE **Wendie Roldán V.** MV, MSc, DLACVD
Uniagraria, Colombia.

COORDINADOR GENERAL **Gustavo Tártara R.** MV, Esp, DLACVD
Universidad Nacional de Rosario, Argentina.

COMITÉ EDITORIAL PRINCIPAL **Sandra Koch.** DMV, MSc, DACVD
University of Minnesota, USA

Aline Rodrigues Hoffmann. DMV, MSc, PhD, DACVP.
Texas A&M University, USA

Diana Ferreira. DMV, MSc, DECVD
Práctica privada, Portugal

Daniel Gerardi. DMV, MSc, PhD
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil

Alessandra Pereira. DMV, MSc, PhD
Faculdade Qualittas, Brasil

Mariana Mascarenhas. DMV, MSc, PhD, DLACVD
Práctica privada, Brasil

COMITÉ ASESOR **Laureano Rodríguez B.** MV
Práctica privada, Colombia

Verónica Pareja M. MV, MSc.
Universidad San Francisco, Ecuador.

María Soledad González. DMV, Esp, MSc
Universidad CES, Colombia

EQUIPO DE REVISORES **Aruanaí Rivas.** DMV, MSc, PhD, DLACVD
Práctica privada, Venezuela/Uruguay

Clarissa Pimentel de Souza. DMV, MSc, PhD, DACVD
University of Illinois, USA

Laura Denzoin. DMV, MSc, PhD
Centro Oncológico Veterinario, Argentina

Víctor Cunha. DMV, MSc, PhD
FDA Allergenic, Brasil

Cristiane Bazaga Botelho DMV, Esp, MSc.
Práctica privada / Faculdade Qualittas, Brasil

Ana Milena Carmona. DMV, MSc
Universidad de Antioquia, Colombia

Fernando Chávez. DMV, DLACVD
Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Perú

La revista SLDV es una publicación de carácter científico, revisada por pares, de acceso libre en formato electrónico y con una periodicidad cuatrimestral. Los tipos de producción científica aceptados por la revista incluyen relatos de caso, trabajos de investigación originales y revisiones de literatura, relacionados con la Dermatología Veterinaria y sus áreas afines. Los trabajos aceptados para publicación en la revista SLDV no podrán ser replicados en otras revistas científicas ni de ninguna índole, siendo su contenido entera responsabilidad de los autores.

Imagen de portada: Clínica Veterinaria Escuela PUC-PR, Brasil

Contacto

revistasldv@gmail.com

Página web

www.sldv.org

Redes sociales

 Sociedad Latinoamericana de Dermatología Veterinaria

 @sldvok

Prólogo

Estimados amigos, colegas y miembros de la SLDV

Si están leyendo este prólogo, solo tengo que decir ¡Muchas gracias! Eso significa que están buscando conocimiento científico de calidad y valorando la ciencia producida por nuestros colegas dermatólogos y veterinarios generales amantes de la dermatología. Igualmente, sea como miembro de la SLDV o simplemente como apreciador de esta especialidad de crucial importancia para la rutina clínica, está contribuyendo al crecimiento y progreso de la dermatología veterinaria latinoamericana.

Soy profesora clínica de dermatología en la Universidad de Montreal, en Canadá, y tengo mucho orgullo de mis raíces latinas y de mi formación veterinaria en Brasil. Todos los días mientras enseño a estudiantes de veterinaria, comparto mi pasión por esta especialidad. Hago todo lo posible para transmitir un conocimiento de calidad, que se basa en la experiencia clínica, pero principalmente en la literatura científica basada en la evidencia. Todos vivimos realidades diferentes en nuestra profesión, que nos llevan a realizar adaptaciones en la práctica diaria, pero la esencia del consenso científico, que es la base de la evidencia, debe permanecer siempre como nuestra piedra angular. La receta para buscar un conocimiento sólido no tiene misterios y puede lograrse mediante la actualización constante.

Entonces, es con gran alegría que escribo estas líneas para presentar la séptima edición de la Revista de la Sociedad Latinoamericana de Dermatología Veterinaria. En este número, el comité científico ha selec-

cionado artículos con temas actuales que incluyen el impacto del microbioma en la salud de las mascotas, leishmaniosis en caninos y terapia complementaria para la esporotricosis felina, todos temas de suma importancia para el concepto One Health. Adicionalmente, este número presenta la importancia de la correlación entre la expresión de COX2 y los sarcomas felinos. Todos los temas fueron cuidadosamente seleccionados para enriquecer la base del conocimiento de los colegas, con aplicabilidad en la práctica clínica.

Finalmente, me gustaría reforzar la misión de la SLDV, como es la de avanzar en la ciencia y la práctica de la dermatología en Latinoamérica, proporcionando herramientas como lecturas científicas, cursos/webinars con temas de actualidad (para miembros y no miembros) y el tan esperado Congreso SLDV en Brasil.

Es en este espíritu de colaboración, crecimiento y comunicación que la SLDV contribuye en este camino.

Saludos cordiales de esta dermatóloga/brasileira/latina/mujer/inmigrante que ama compartir conocimientos de esta especialidad que nos es tan querida.

¡Buena lectura!

Lucilene Bernardi de Souza

DMV, DES, MSc, DACVD

Profesora clínica en Dermatología Veterinaria
Universidad de Montreal, Canadá.

Tabla de Contenido

TRABAJOS ORIGINALES

Pág 6

Correlation between COX2 expression with clinical and demographic aspects related to feline injection site sarcomas

Olga Andrea Santelices, Carolina Wright, Jesica Alina Grandinetti, Carolina Natalia Zanuzzi, Adriana Graciela Duchene, Miguel Atilio Risso, Paula Risso, Fabián Nishida, Angélica Lavid, Enrique Leo Portiansky, Eduardo Juan Gimeno, Claudio Gustavo Barbeitos

Pág 13

Aplicación tópica de desoxicolato de anfotericina b como terapia complementaria de la Esporotricosis en gatos: serie de casos

Camila Costa Villatore, Tássia Sell Ferreira, Wendie Roldán Villalobos, Fabiana dos Santos Monti, Vanessa Cunningham Gmyterco, Marconi Rodrigues de Farias

REVISIONES DE LITERATURA

Pág 23

El microbioma y su impacto en la salud de las mascotas: de los prebióticos a los postbióticos

Luis Miguel Gómez-Osorio

Pág 34

Las mil caras de la Leishmaniosis Canina: Presentaciones cutáneas

Aruanaí Rivas Estanga, Sergio Villanueva-Saz, Maite Verde Arribas



CORRELATION BETWEEN COX₂ EXPRESSION WITH CLINICAL AND DEMOGRAPHIC ASPECTS RELATED TO FELINE INJECTION SITE SARCOMAS

CORRELACIÓN ENTRE LA EXPRESIÓN DE COX₂ Y LOS ASPECTOS CLÍNICOS Y DEMOGRÁFICOS RELACIONADOS CON SARCOMAS FELINOS ASOCIADOS A SITIOS DE INOCULACIÓN

Olga Andrea Santelices Iglesias¹, Carolina Wright¹, Jesica Alina Belén Grandinetti¹, Carolina Natalia Zanuzzi^{4,5}, Adriana Graciela Duchene², Miguel Atilio Riso³, Paula Riso³, Fabián Nishida⁵, Angélica Lavid², Enrique Leo Portiansky^{1,5,6}, Eduardo Juan Gimeno^{1,6}, Claudio Gustavo Barbeito^{4,5}.

¹Image Analysis Laboratory, School of Veterinary Sciences (FCV), National University of La Plata (UNLP). 60 and 118, La Plata, Buenos Aires, Argentina.

²Medical School, FCV, National University of Buenos Aires. Av San Martín 4351. CABA, Argentina.

³Biostatistics, Clinical and Industrial Microbiology Career, FCV, UNLP. 60 y 118, La Plata, Buenos Aires, Argentina.

⁴Laboratory of Descriptive Histology Experimental and Comparative and Embryology. FCV, UNLP. 60 y 118, La Plata, Buenos Aires, Argentina.

⁵National Council for Scientific and Technical Research (CONICET), Godoy Cruz 2290. CABA, Argentina.

⁶National Academy of Agronomy and Veterinary Sciences. Argentina

Keywords: COX2, clinical follow-up, sarcoma, inoculation, feline

ABSTRACT

Feline injection site sarcomas (FISS; also known as vaccine associated sarcomas) are neoplasms of mesenchymal origin believed to arise from the neoplastic transformation of reactive fibroblasts at vaccine or other substance inoculation sites. In a recent study the authors have shown that cyclooxygenase 2 (COX2) expression in FISS is associated with the degree of inflammation and anaplasia of the tumor. The aim of the present work was to study the relationship between COX2 expression with demographic and clinical parameters of FISS. Demographic and clinical data were obtained from remission protocols of sarcomas diagnosed as FISS and from surveys answered by veterinarians. The expression of COX2 was determined by immunohistochemistry. An inverse correlation was observed between COX2 and the average time between recurrences and the age at clinical diagnosis of FISS. No correlation was observed between COX2 and the other studied variables (sex, breed, existence of recurrence, number of recurrences or survival time).

Palabras clave: COX2, seguimiento clínico, sarcoma, inoculación, felino.

RESUMEN

Los sarcomas felinos asociados a sitios de inoculación (SSI, también conocidos como sarcomas asociados a la vacunación) son neoplasias de origen mesenquimático relacionadas con la transformación neoplásica de fibroblastos reactivos en sitios de vacunación o de aplicación de otras sustancias. Recientemente, hemos demostrado que la expresión de ciclooxigenasa 2 (COX2) en SSI está asociada con el grado de inflamación y anaplasia del tumor. El objetivo del presente trabajo fue estudiar la relación entre la expresión de COX2 en SSI, con parámetros demográficos y clínicos. Los parámetros demográficos y clínicos fueron obtenidos a partir de protocolos de remisión de sarcomas que fueron diagnosticados como SSI, así como de encuestas realizadas por los veterinarios. La expresión de COX2 fue determinada por estudios inmunohistoquímicos. Se halló una correlación inversa entre COX2 y el tiempo medio entre recidivas y la edad al momento del diagnóstico clínico de SSI. No se halló ninguna correlación entre COX2 y las demás variables estudiadas (sexo, edad, existencia de recidivas, número de recidivas o tiempo de supervivencia).

INTRODUCTION

Feline injection inoculation site sarcomas (FISS) are neoplasms of mesenchymal origin that appear in the body regions routinely used for the injection of vaccines or other *inocula* (1) (Fig. 1).



Fig 1. Cat with subcutaneous mass with irregular surface in the flank region diagnosed as FISS.

The most accepted hypothesis regarding FISS origin focuses on the role of the inflammatory process and the malignant transformation of reactive fibroblasts at the periphery of the generated necrotizing granulomatous panniculitis at the vaccine inoculation sites (2).

Several authors have shown that FISS express the proinflammatory enzyme cyclooxygenase 2

(COX2) (3,4,5). Likewise, COX2 expression is higher in neoplasms with high inflammation degree (ID) and minor in highly undifferentiated tumors with high anaplastic degree (AD III) (4).

The aim of the present work was to investigate the relationship between the expression of COX2 in FISS and the demographic parameters and clinical follow-up of the affected patients.

MATERIALS AND METHODS

A number of 117 cases diagnosed as FISS by two expert pathologists were studied. In all of them, AD, ID and COX2 expression were previously determined (4). Demographic and clinical data were obtained from the remission protocols of the samples (117 cases) as well as from surveys carried out by veterinarians (24 effective responses) (5). Breed,

age, and sex were considered as demographic parameters while age at diagnosis, existence of recurrences, average time between recurrences, number of recurrences and survival time were considered as clinical parameters. The expression of COX2 was determined in paraffin-embedded tissue sections by immunohistochemistry using the immunop-

eroxidase technique using secondary antibodies bound to a polymer (EnVision HRP®). 3,3-Diaminobenzidine tetrahydrochloride (DAB) (DakoCytomation, Glostrup, Denmark) was used as a chromogen. Hematoxylin was selected for counterstaining (4,5). The statistical correlation between the different variables was determined. For this purpose, a Bayesian correlation test was performed to assess

the correlation between COX2 and demographic and clinical parameters. This methodology was applied using JASP software (<https://jasp-stats.org/>). Determinations with values of $p < 0.05$ were considered as significant. In all cases, the discrete numerical data was analyzed using a square root transformation model; data expressed as proportions were analyzed using an arcsine transformation model (6).

RESULTS

The mean time between recurrences and COX2 expression ($p = 0.008$) and the age at clinical diagnosis and COX2 expression ($p = 0.003$) (Table 1) were inversely correlated. Therefore, the higher the expression of COX2, the shorter the mean time between recurrences, and the lower the age at diagnosis, the higher the expression of COX2. No correlation was found between COX2 expression and sex, breed, occurrence of recurrences, number of recurrences or survival time (Table 1).

Table 1: Bayesian correlation matrix.

Variables		Pearson cc	p value ⁽¹⁾
COX2	Sex	-0.02	0.4900
COX2	Age	-0.017	0.4310
COX2	Breed	NaN a ⁽²⁾	-----
COX2	ACD	-0.571	0.0030*
COX2	TR	-0.607	0.0080*
COX2	Ryn	0.082	0.6370
COX2	NR	-0.172	0.2280
COX2	STd	-0.264	0.1610

Significant correlation was considered for values of $p < 0.05$. (2) NaN = Variance = 0, analysis was not performed. * = significant correlation. Pearson cc = correlation coefficient. COX2 = COX2 expression percentage. Age = age expressed in years reported at the time of sample submission. ACD = age expressed in years at clinical diagnosis. TR = average time expressed in days between recurrences. Rn/wo = with or without recurrence. NR = number of recurrences. STd = survival time in days.

DISCUSSION AND CONCLUSION

It is well known that COX2 is a proinflammatory molecule (7,8). In a recent work the authors have shown a close relationship between COX2 expression and inflammation in FISS (4), where COX2 expression is directly proportional to ID, being higher in the samples showing the highest ID (ID 3).

According to the findings reported by different authors, COX2 overexpression is associated with tumor cell proliferation and invasion, inhibition of apoptosis, suppression of immune surveillance and angiogenesis(7,9,10,11). This enzyme participates in the synthesis of multiple arachidonic acid derivatives, including PGE₂, which is closely related to carcinogenic processes (12).

In veterinary medicine, antineoplastic effects of COX2 inhibitors have been reported in canine tumors, such as transitional cell carcinomas and oral squamous cell carcinomas. Furthermore, favourable results were observed for the treatment of rectal polyps and inflammatory breast carcinomas in dogs (13).

Several authors have also shown that the inhibition of COX2 reduces the neoplastic cell proliferation of breast and colorectal cancer in humans (14,15,16). Here, the correlation between COX2 expression, age at diagnosis and the average time between recurrences in FISS was corroborated. Age at

diagnosis and average time between recurrences were inversely correlated to COX2 expression. No prior information linking these variables was found in the consulted literature.

The use of COX2 inhibitors in FISS could inhibit the proliferation of neoplastic cells and promote an increase in the average time between recurrences. Furthermore, young animals with high COX2 expression could benefit the most from therapeutic protocols that include these drugs. In contrast to Carvalho et al. (17) who associate the highest COX2 expression with a shorter survival, we did not find a statistical correlation between the enzyme expression and the survival of felines with FISS. Although a wide surgical excision is the treatment of choice (18,19) protocols that include COX2 inhibitors may help to extend the period between recurrences when radical surgery is not feasible. Although not all FISS express COX2 (4,21), a large percentage of felines affected by these neoplasms could benefit from therapies with inhibitors of this enzyme.

Further studies are necessary to determine the therapeutic value of the use of COX2 inhibitors in FISS due to their potential inhibitory effect on cell proliferation. In the same way, COX2 expression and age at diagnosis should be studied in greater depth due to their potential prognostic value.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was funded by the following National University of La Plata projects: V229 to CGB and EJG, V232 to EJG and ELP, and V273 to CGB and ELP. The authors thank Dr. Pablo Manzuc for providing information and the image of a FISS case.

DECLARATION OF COMPETING INTERESTS

There is no conflict of interest, including financial, personal or other relationships with other people or organizations that could inappropriately influence work.

REFERENCES

1. Shaw S, Kent M, Gordon I, et al. Temporal changes in characteristics of injection-site sarcomas in cats: 392 cases (1990-2006). *J Am Vet Med Assoc.* 2009; 234: 376-380.
2. Wilcock B, Wilcock A, Bottoms K. Feline postvaccinal sarcoma: 20 years later. *Can Vet J.* 2012; 53: 430-434.
3. Magi G, Mari S, Renzoni G, et al. Immunohistochemical expression of COX-2 in feline injection site sarcoma. *Vet Pathol.* 2010; 4: 340.
4. Carneiro C, Queiroz G, Pinto A, et al. Feline injection site sarcoma: immunohistochemical characteristics. *J Feline Med Surg.* 2018; 1: 1-8.
5. Santelices O, Wright C, Duchene A, et al. Association between degree of anaplasia and degree of inflammation with the expression of COX-2 in feline injection site sarcomas. *J Comp Pathol.* 2018; 165: 45-51.
6. Risso M, Risso P. Una Introducción a la Estadística Bayesiana: Uso de Lenguaje R y WinBUGS. La Plata: Ed. Vuelta a Casa; 2017: 144.
7. Santelices O, Wright C, Duchene A, et al. Estudios histopatológicos y seguimiento clínico de sarcomas felinos asociados a sitios de inoculación. *Analecta Vet.* 2019; 39: 1526.
8. Williams C, Mann M, DuBois R. The role of cyclooxygenases in inflammation, cancer, and development. *Oncogene.* 1999; 18: 7908-7916.
9. Cha Y, DuBois R. NSAIDs and Cancer prevention: targets downstream of COX-2. *Annu Rev Med.* 2007; 58: 239-252.
10. Costa C, Soares R, Reis-Filho J, et al. Cyclo-oxygenase 2 expression is associated with angiogene FISS and lymph node metastasis in human breast cancer. *J. Clin. Pathol.* 2002; 55: 429-434.
11. Rodríguez N, Hoots W, Koshkina N, et al. COX-2 Expression correlates with survival in patients with osteosarcoma lung metastases. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2008; 30: 507-512.
12. Szweda M, Rychlik A, Babińska I, et al. Significance of Cyclooxygenase-2 in oncogenesis. *J Vet Res.* 2019; 63: 215-224.
13. O'Byrne K, Dalglish A. Chronic immune activation and inflammation as the cause of malignancy. *Brit. J. Cancer.* 2001; 85: 473-483.
14. Barboza De Nardi A, Raposo-Ferreira T, Huppés R, et al. COX-2 Inhibitors for cancer treatment in dogs. *Pak Vet J.* 2011; 31: 275-279.
15. Wang Y, Li Y, Zhang Z, et al. HPV16 E6 promotes breast cancer proliferation via upregulation of COX-2 expression. *Biomed Res Int.* 2017: 2948467.
16. Ghosh P, Mitra D, Mitra S, et al. *Madhuca indica* inhibits breast cancer cell proliferation by modulating COX-2 expression. *Curr Mol Med.* 2018; 18: 459-474.
17. Wang D, Li Y, Zhang C, et al. MiR-216a-3p inhibits colorectal cancer cell proliferation through direct targeting COX-2 and ALOX5. *J Cell Biochem.* 2018; 119: 1755-1766.
18. Carvalho S, Stoll A, Priestnall S, et al. Retrospective evaluation of COX-2 expression, histological and clinical factors as prognostic indicators in dogs with renal cell carcinomas undergoing nephrectomy. *Vet Comp Oncol.* 2017; 15: 1280-1294.
19. Hendrick M, Brooks J. Postvaccinal Sarcomas in the cat: Histology and immunohistochemistry. *Vet. Pathol.* 1994; 31: 126-129.
20. Martano M, Morello E, Buracco P. Feline injection-site sarcoma: Past, present and future perspectives. *Vet J.* 2011; 188: 136-141.
21. Beam S, Rassnick K, Moore A, et al. An immunohistochemical study of cyclooxygenase-2 expression in various feline neoplasms. *Vet Pathol.* 2003; 40: 496-500.



APLICACIÓN TÓPICA DE DESOXICOLATO DE ANFOTERICINA B COMO TERAPIA COMPLEMENTARIA DE LA ESPOROTRICHOSIS EN GATOS: SERIE DE CASOS

TOPICAL APPLICATION OF AMPHOTERICIN B DEOXYCHOLATE AS A COMPLEMENTARY THERAPY FOR FELINE SPOROTRICHOSIS: CASE SERIES

Camila Costa Villatore¹, Tássia Sell Ferreira¹, Wendie Roldán Villalobos¹, Fabiana dos Santos Monti¹, Vanessa Cunningham Gmyterco¹, Marconi Rodrigues de Farias¹

¹ Departamento de Medicina Veterinaria, Escuela de Medicina y Ciencias de la Vida, Pontificia Universidad Católica de Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

E-mail para correspondencia: camila.villatore@hotmail.com

RESUMEN

La esporotricosis es una micosis de implantación causada por especies de hongos pertenecientes al complejo *Sporothrix schenckii*. En Brasil, la especie *Sporothrix brasiliensis* es la principal especie involucrada en los brotes urbanos de esporotricosis animal y humana. La terapia convencional basada en la administración de triazoles, asociados o no con yoduro de potasio, suele ser prolongada y costosa y puede causar diversos efectos secundarios. En medicina, se ha reportado el uso de anfotericina B con aplicación intralesional en casos de cromomicosis y alternaria cutánea. El objetivo del presente estudio es describir una serie de casos de gatos con esporotricosis, tratados con aplicación intralesional de anfotericina B asociada a la administración oral de itraconazol y yoduro de potasio. Fueron incluidos 19 gatos con diagnóstico de esporotricosis confirmado por exámen citopatológico y cultivo fúngico. Los pacientes presentaban lesión nasal única, lesiones cutáneas diseminadas asociadas a lesión nasal, lesiones cutáneas diseminadas o lesiones cutáneas fijas. Todos los animales fueron tratados con aplicaciones intralesionales de anfotericina B semanalmente, en conjunto con terapia sistémica con itraconazol y yoduro de potasio. De los 19 animales, 5 (26,3%) lograron cura clínica, 8 (42,1%) mejoraron significativamente, 2 (10,5%) empeoraron clínicamente, 3 (15,8%) no regresaron a controles y 1 (5,3%) falleció debido a la evolución negativa de la enfermedad. El tratamiento conjugado de anfotericina B intralesional, con itraconazol y yoduro de potasio, representa una opción efectiva y segura para la esporotricosis felina, pudiendo reducir el tiempo de terapia sistémica y mejorando el pronóstico de los casos más severos y refractarios.

Palabras clave: Esporotricosis, felino, anfotericina B, itraconazol, yoduro de potasio

ABSTRACT

Sporotrichosis is an implantation mycosis caused by fungus of *Sporothrix schenckii* complex. In Brazil, *Sporothrix brasiliensis* is the main involved species in urban cases of animal and human sporotrichosis. Conventional therapy with azoles, associated or not with potassium iodide, used to be prolonged and expensive, and can cause several adverse effects. In medicine, it has been reported the use of intralesional amphotericin B in cases of chromomycosis and cutaneous Alternaria. The aim of the present study is to describe a case series of cats affected by sporotrichosis treated with intralesional amphotericin B, associated with oral itraconazole and potassium iodide. It was included 19 cats with diagnosis of sporotrichosis confirmed through cytology and fungal culture. Patients presented nasal lesion, disseminated cutaneous lesions associated with nasal lesion, disseminated cutaneous lesions, or fixed cutaneous lesions. All the animals were treated with weekly intralesional applications of amphotericin B in conjunction with systemic therapy with itraconazole and potassium iodide. From the 19 animals, 5 (26,3%) achieved clinical cure, 8 (42,1%) improved significantly, 2 (10,5%) got clinically worse, 3 (15,8) did not return to revisions and 1 (5,3%) died due to negative progress of the disease.

Key words: Sporotrichosis, feline, amphotericin B, itraconazole, potassium iodide

Combined treatment with intralesional amphotericin B, with oral itraconazole and potassium iodide, represents an effective and safe option for feline sporotrichosis, reducing systemic therapy duration and improving prognosis in severe and refractory cases.

INTRODUCCIÓN

La esporotricosis es una micosis de implantación, de curso subagudo o crónico, causada por especies de hongos saprofitos y dimórficos pertenecientes al complejo *Sporothrix schenckii*, que afecta a humanos y animales, especialmente a los gatos (1). Esto posiblemente debido a los hábitos sociales y comportamientos de la especie, como caza, entierro de excrementos, aflamamiento de uñas en los árboles y aparición de heridas resultantes de las disputas territoriales y jerárquicas (2,3). La infección puede desarrollarse como consecuencia de arañazos, mordeduras o contacto con secreciones de heridas contaminadas de animales enfermos (1).

En Brasil, la esporotricosis ocurre de forma endémica, existiendo múltiples focos epizooticos, sobre todo en las regiones sureste y sur y, recientemente, en el noreste (4). Además, la enfermedad se concentra en los barrios más pobres de las regiones metropolitanas con escaso saneamiento básico, alta densidad poblacional, bajo nivel educativo, gran cantidad de basura, escombros, roedores y animales domésticos en situación de calle, lo que facilita su rápida propagación en estas regiones.

Mutaciones genéticas de *Sporothrix schenckii* que fueron desencadenadas a partir de la infección en felinos, permitieron el desarrollo de la especie críptica *Sporothrix brasiliensis*, la principal especie involucrada en los brotes urbanos de esporotricosis animal y humana en Brasil. Esta especie es más adaptada al organismo de los mamíferos, tiene la habilidad de formar biopelículas complejas, contiene gran cantidad de melanina y posee mayor resistencia ambiental, con una pared celular más gruesa (5). Estas características la hacen capaz de provocar infecciones diseminadas, con altas cargas parasitarias, que suelen ser resistentes a antifúngicos en dosis convencionales, especialmente en gatos (6).

La terapia convencional en gatos se basa en la administración de triazoles, principalmente itraconazol, asociado o no con yoduro de potasio. Sin embargo, esta terapia puede causar diversos efectos secundarios como anorexia, vómitos, diarrea, em-

ciación y, en casos de yodismo, trastornos neurológicos (7,8). Asimismo, el tratamiento es prolongado, difícil de realizar y costoso, además de exponer a los humanos a situaciones de riesgo. El conjunto de estos factores genera desistencia por parte de los tutores, abandono de animales infectados, bajo porcentaje de curación clínica y propagación de la enfermedad (1).

La anfotericina B es un polieno que se une al ergosterol presente en la pared celular fúngica modificando su permeabilidad, y ha sido indicado para el tratamiento de diferentes infecciones micóticas (9). En humanos, se utiliza principalmente por vía intravenosa en los casos más graves de esporotricosis cutánea diseminada o sistémica, cuando hay riesgo de vida o cuando no ha habido una buena respuesta a la terapia convencional (10,11). La anfotericina B está disponible comercialmente en forma de desoxicolato y liposomal. Cuando se administra por vía intravenosa, puede ser cardiopélica y nefrotóxica, por lo cual debe usarse con precaución y con el paciente en constante vigilancia. La forma liposomal es más segura para uso intravenoso (11).

En medicina se ha reportado el uso tópico de la anfotericina B, asociada a la procaina, con aplicación intralesional, en casos de cromomicosis (12) y alternaria cutánea (13). También se ha utilizado en forma de aerosol lipídico, vía aerosolización, como terapia complementaria en casos de aspergilosis pulmonar invasiva (9).

Los estudios sobre el uso de la anfotericina B para el tratamiento de la esporotricosis en gatos son escasos, y menos aún, utilizada por vía tópica. A pesar de la evidencia relacionada con la efectividad de la aplicación intralesional de anfotericina B asociada a itraconazol oral en casos de esporotricosis refractarios, aún se desconoce la concentración, dosis ideal y frecuencia de aplicación apropiada (14).

El objetivo del presente estudio es describir una serie de casos de gatos con esporotricosis, tratados con aplicación intralesional de anfotericina B asociada a la administración oral de itraconazol y yoduro de potasio.

SERIE DE CASOS

Fueron incluidos 19 gatos con diagnóstico de esporotricosis, atendidos en la Clínica Veterinaria Escuela de la Pontificia Universidad Católica de Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil.

Reseña e historia clínica

De los 19 animales incluidos, 9 (47,4%) eran machos y 10 (52,6%) eran hembras. La edad de los pacientes osciló entre 4 meses y 9 años, con un promedio de 4,7 años. Con respecto al estado reproductivo, 11 (57,9%) estaban castrados mientras que 8 (42,1%) eran enteros. Todos los gatos vivían en casa y tenían libre acceso a exteriores.

Exploración clínica

En cuanto a los signos clínicos, 4 (21%) animales tenían lesión nasal (Figura 1), 9 (47,4%) tenían lesiones cutáneas diseminadas asociadas a lesión nasal (Figura 2), 3 (15,8%) tenían lesiones cutáneas diseminadas (Figura 3) y 3 (15,8%) tenían lesiones cutáneas fijas (Figura 4).



Figura 1: Gato con lesión nodular tumoral en plano y puente nasal, con afectación de mucosa nasal (Clínica veterinaria escuela – PUCPR).



Figura 2: Gato con lesión nodular tumoral y ulcera en plano y puente nasal, con afectación de las conjuntivas oculares y pinya derecha (Clínica veterinaria escuela – PUCPR).



Figura 3: Gato con la forma diseminada de la enfermedad, presentando diversas lesiones ulcerativas (Clínica veterinaria escuela – PUCPR).



Figura 4: Gato con la forma cutánea fija de la enfermedad, presentando una lesión ulcerativa en perineo (Clínica veterinaria escuela – PUCPR).

Diagnóstico

El examen citopatológico fue realizado en todos los gatos a partir de muestras colectadas de las lesiones ulceradas, por impronta directa o frotis de exudados, y posteriormente teñidas con tinción de Diff-Quick. Los hallazgos citológicos fueron similares en todos los animales, y se caracterizaron por un intenso infiltrado inflamatorio piogranulomatoso con presencia de numerosas estructuras redondas a ovaladas, con citoplasma basófilo y un halo claro a su alrededor, internalizadas en los fagocitos o libres. Estos hallazgos permitieron establecer un diagnóstico presuntivo de esporotricosis (Figuras 5).

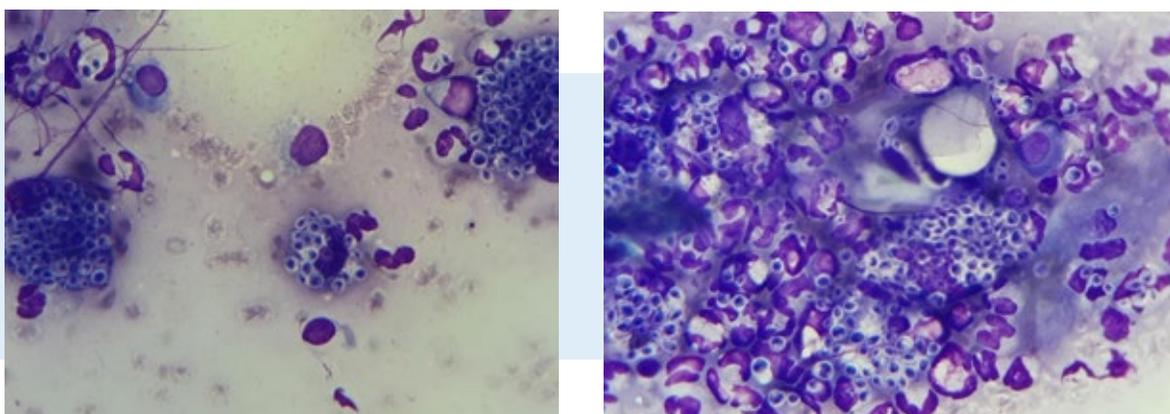


Figura 5: frotis de exudados teñidas con tinción de Diff-Quick demostrando intenso infiltrado inflamatorio piogranulomatoso con presencia de numerosas estructuras redondas a ovaladas, con citoplasma basófilo y un halo claro a su alrededor, internalizadas en los fagocitos o libres (Clínica veterinaria escuela – PUCPR).

La confirmación diagnóstica se realizó mediante el cultivo de exudados de las lesiones, sembrados en medio Sabouraud Dextrosa puro, enriquecido con cicloheximida y cloranfenicol, incubado a 25°C. Después de 7 días de incubación, se observaron colonias de color negro en todas las placas, exhibiendo hifas hialinas, septadas con conidios globosos, dispuestos alrededor de los conidióforos, tomando un aspecto de "margarita", características compatibles con colonias de *Sporothrix* spp (Figura 6).



Figura 6: Hifas hialinas septadas, con conidios globosos dispuestos alrededor de los conidióforos, tomando un aspecto de "margarita" (Clínica veterinaria escuela - PUCPR).

Tratamiento

Todos los animales fueron tratados con aplicaciones intralesionales de anfotericina B, asociada a terapia sistémica con itraconazol a dosis de 100 mg/gato/24h para los animales con 3 kg o más y 10-20 mg/kg/24h para gatos de menos de 3 kg, en asociación con yoduro de potasio a dosis de 5mg/kg/24h.

La anfotericina B (Anforicin B - Laboratório Cristália, Brasil) fue utilizada en la presentación de frasco de 50 mg de polvo liofilizado inyectable, con desoxicolato de sodio, fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio monobásico, hidróxido de sodio y ácido clorhídrico, y teniendo como diluyente agua para inyección qsp: 10ml. Después de diluido, la concentración final del producto fue de 5 mg/ml. Para la manipulación, reconstitución y aplicación del fármaco se utilizó equipo de protección personal como mascarillas, lentes y guantes de látex o nitrilo.

Antes de las aplicaciones, todos los animales fueron anestesiados con ketamina 3 mg/kg, midazolam 0,3 mg/kg, metadona y dexmedetomidina 8 mcg/kg. Para la aplicación de la anfotericina B, se

utilizaron agujas hipodérmicas (13mm X 0,45mm), infiltrando el fármaco en diferentes direcciones, hasta abarcar toda la extensión de la lesión, utilizando un volumen de 0,5 a 1,5 ml según el tamaño y la localización de la lesión (Figura 7). Las aplicaciones se realizaron semanalmente. Para el control del dolor posterior a la aplicación se utilizó dipirona 25 mg/kg y/o meloxicam 0,01 mg/kg, en los casos en los que fue necesario.



Figura 7: Paciente felino durante el procedimiento de aplicación intralesional de anfotericina b en lesión en puente nasal (Clínica veterinaria escuela - PUCPR).

El número total de aplicaciones fue variable. 13 (68,4 %) animales recibieron 1 aplicación, 2 (10,5 %) recibieron 2 aplicaciones, 3 (15,8 %) recibieron 3 aplicaciones y 1 (5,3 %) recibió 5 aplicaciones. Los animales con lesiones cutáneas diseminadas requirieron un mayor número de aplicaciones, mientras que, en aquellos con lesiones cutáneas fijas, fue suficiente una sola aplicación.

Evaluación clínica de la eficacia

Para medir la efectividad del tratamiento, los animales fueron evaluados semanalmente y sometidos a un completo examen clínico y dermatológico, clasificando la respuesta terapéutica de la siguiente forma:

- **Mejoría parcial:** regresión del tamaño y/o número de lesiones durante el tratamiento propuesto;
- **Curación clínica:** remisión completa de todas las lesiones y todos los signos clínicos relacionados con la esporotricosis;
- **Fracaso terapéutico:** estancamiento o empeoramiento del cuadro clínico, independientemente del tiempo de tratamiento;

- **Empeoramiento clínico:** aumento de tamaño de las lesiones existentes y/o aparición de nuevas lesiones durante el tratamiento, o exacerbación de signos clínicos extracutáneos relacionados con la esporotricosis;
- **Abandono del tratamiento:** Tutores que no acudieron a evaluación clínica/laboratorial en cuatro o más revisiones semanales consecutivas;
- **Muerte:** muerte del animal durante el periodo de tratamiento, relacionada o no con la terapia.

De los 19 animales evaluados, 5 (26,3%) se curaron clínicamente, 8 (42,1%) mejoraron significativamente, 2 (10,5%) empeoraron clínicamente, 3 (15,8%) no regresaron a revisión y 1 (5,3%) falleció debido a la evolución negativa de la enfermedad. En los 5 animales que lograron la curación clínica, el periodo de tratamiento osciló entre 30 y 90 días (media de 60 días).

Se observaron efectos secundarios en solo uno de los gatos, que presentó un absceso en el sitio de aplicación después de 2 días.

DISCUSIÓN

En el presente reporte, el uso de Anfotericina B intralesional, asociada a itraconazol y yoduro de potasio oral, logró una mejoría clínica significativa en 13 animales (68,4%), con un tiempo promedio de terapia de 60 días. El tratamiento realizado produjo una involución notoria de los signos clínicos y disminuyó el tiempo total de la terapia, que es en promedio de cuatro meses (15).

La aplicación de anfotericina B intralesional se muestra promisorio como terapia complementaria en el tratamiento de diferentes infecciones fúngicas focales en varias especies, especialmente en felinos (15). Investigadores lograron buenos resultados en un caso crónico refractario al tratamiento convencional de esporotricosis felina, utilizando anfotericina b (desoxicolato) aplicada por vía intralesional, asociada a itraconazol oral (8). El mismo equipo,

utilizando un mayor número de animales, empleó anfotericina B a una concentración de 5 mg/ml, asociada a clorhidrato de lidocaína (1%), con aplicaciones intralesionales, en volúmenes que variaron de 0,5 a 1,5 ml, con una dosis media de 3,5 mg por aplicación, y una tasa de curación clínica del 72,7% y de recurrencia del 27,3% (13).

Los principales efectos adversos observados en el sitio de aplicación incluyen tumefacción, absceso estéril, irritación y malestar local (13). En esta serie de casos, sólo un animal presentó formación de absceso después de la aplicación de anfotericina B. De igual forma, la asociación de anfotericina B con itraconazol y yoduro de potasio no mostró efectos adversos sistémicos, lo que haría segura su indicación.

Los casos diseminados, con afectación de las

vías respiratorias, son más recalcitrantes, requieren un tratamiento prolongado, tienen un mayor riesgo de dermatozoonosis y, con frecuencia, provocan el abandono prematuro del tratamiento por parte del tutor (15). En los animales de esta serie de casos que presentaban signos respiratorios y lesiones diseminadas, también se obtuvo una mejoría en la evolución clínica, lo que convierte al uso local de anfotericina B, en una interesante alternativa terapéutica para reducir el tiempo de tratamiento y aumentar las posibilidades de curación.

Se observó que, en promedio, 68% de los pacientes necesitaron solo una aplicación para producir una mejoría clínica significativa, lo que reduciría la exposición de los pacientes, generalmente ines-

tables, a los protocolos anestésicos y reduciría los costos inherentes a la hospitalización.

Los animales que no lograron la cura clínica presentaron cuadros más severos, con una combinación de lesiones nasales y cutáneas diseminadas y, muy probablemente, diseminación sistémica de las levaduras de *Sporothrix sp.*, lo que pudo dificultar la respuesta al tratamiento intralesional instituido. El abandono del tratamiento de la esporotricosis felina por parte de los tutores es frecuente, ocurriendo en un 30 a 40% de los casos (15). En esta serie de casos, la desistencia de la terapia fue de 15,8%, un porcentaje mucho menor, que evidencia las ventajas de este protocolo terapéutico.

CONCLUSIONES

A partir de los datos obtenidos en esta serie de casos, se observó que el tratamiento conjugado de anfotericina B intralesional, con itraconazol y yoduro de potasio oral, es efectivo y seguro, pudiendo minimizar el tiempo de terapia sistémica de la esporotricosis felina, mejorando el pronóstico de los casos más severos y refractarios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gremião I, Menezes R, Schubach T, et al. Feline sporotrichosis: epidemiological and clinical aspects. *Med Mycol.* 2015; 53:15–21.
2. Barros M, Schubach T, Coll J, et al. Sporotrichosis: development and challenges of an epidemic. *Revista Panamericana de salud pública.* 2010; 27(6):455–460.
3. Madrid I, Mattei A, Fernandes C, et al. Epimemiological findings and laboratory evalotuin of sporotrichosis: a description of 103 cases in cats and dogs in Southern Brasil. *Mycopathol.* 2012, 133(4):265- 273.
4. Rodrigues A, Hoog G, Zhang Y, et al. Emerging sporotrichosis is driven by clonal and recombinant *Sporothrix* species. *Emerg Microbes Infect.* 2014; 3(5):1-10.
5. Lopez-Bezerra L, Walker L, Niño-Vega G, et al. Cell walls of the dimorphic fungal pathogens *Sporothrix schenckii* and *Sporothrix brasiliensis* exhibit bilaminate structures and sloughing of extensive and intact layers. *Plos Negl trop dis* 2018; 12(3):e00006169.
6. Gremião I, Miranda L, Reis E, et al. Zoonotic epidemic of sporotrichosis: cat to human transmission. *PLoS Pathog.* 2017; 13(1):1-7.
7. Barros M, Schubach A, do Valle A, et al. Cat transmitted sporotrichosis epidemic in Rio de Janeiro, Brazil: description of a series of cases. *Clin Infect Dis.* 2004; 38: 529–535.
8. Gremião I, Schubach T, Pereira S, et al. Intralesional amphotericin B in a cat with refractory localized sporotrichosis. *J Feline Med Surg.* 2009; 11(8): 720-723.
9. Venanzi E, Martín-Dávila P, López J., et al. Aerosolized Lipid Amphotericin B for Complementary Therapy and/or Secondary Prophylaxis in Patients with Invasive Pulmonary Aspergillosis: A Single-Center Experience. *Mycopathol.* 2019; 11046(1); 1-12.
10. Almeida-Paes R, Oliveira M, Freitas D, et al. Refractory sporotrichosis due to *Sporothrix brasiliensis* in humans appears to be unrelated to in vivo resistance. *Med Mycol.* 2016; 0(0):1-11.
11. Orofino-Costa R, Rodrigues A, De Macedo P, et al. Sporotrichosis: an update on epidemiology, etiopathogenesis, laboratory and clinical therapeutics. *Anais Brasileiros de Dermatologia.* 2017; 92(5): 606–620.
12. Takahashi S, Maie O. Cutaneous chromomycosis: therapy with intra-lesional amphotericin B injections. *Hautarzt.* 1981; 32:657-570.
13. Gremiao I, Schubach T, Pereira S, et al. Treatment of feline sporotrichosis with a combination of intralesional amphotericin B and oral itraconazole. *Aust vet j.* 2011; (89): 346-351.
14. Malik R, Krockenberger M, O'Brien C. Intra-lesional amphotericin B--worth a try, maybe for lots of things, but we need more data! *J Feline Med Surg.* 2009; 11(13): 621-623.
15. Gremião I, Rocha E, Montenegro H, et al. Guideline for the management of feline sporotrichosis caused by *Sporothrix brasiliensis* and literature revision. *Braz J Microbiol.* 2021; 52(1): 107–124.



EL MICROBIOMA Y SU IMPACTO EN LA SALUD DE LAS MASCOTAS: DE LOS PREBIÓTICOS A LOS POSTBIÓTICOS

MICROBIOME AND ITS IMPACT ON PET'S HEALTH: FROM PREBIOTICS TO POSTBIOTICS

Luis-Miguel Gómez-Osorio¹

¹DVM, MSc Inmunología, PhD en Nutrición Animal

E-mail para correspondencia: lgomezosorio@gmail.com

Palabras clave: Disbiosis, fibra, prebióticos, probióticos, simbióticos, postbióticos

RESUMEN

Los avances recientes y venideros de la ciencia derivada del microbioma están mostrando nuevas aplicaciones y mejorando el entendimiento en la complejidad del ambiente intestinal, trascendiendo las fronteras de la investigación en el campo de los prebióticos y probióticos conocidas hasta el momento. Nuevos tipos de pre y probióticos están desarrollándose, con el fin de mejorar, tanto la nutrición como la salud de las mascotas. La expansión de intervenciones puntuales sobre el microbioma en enfermedades alérgicas, autoinmunes, trastornos del comportamiento, entre otras, y la evolución en la implementación de mecanismos regulatorios sobre el uso de pre y probióticos, así como especificaciones de su consumo, evidencian una nueva era de cambios significativos en la industria de alimentos de animales de compañía. En esta revisión se explicarán las tendencias actuales, emergentes y novedosas en la ciencia de prebióticos, probióticos y postbióticos para crear una visión crítica en el lector que le permita entender los beneficios potenciales, la eficacia, seguridad y modos de acción de estos suplementos.

ABSTRACT

Recent and coming scientific advances related to microbiome, are showing new applications and an improvement in the comprehension of the complexity of the intestinal environment, transcending research frontiers in the field of pre and probiotics. New types of pre and probiotics are in constant development, with the aim of improving health and nutrition of dogs and cats. Expansion of specific interventions in the microbiome in allergic and autoimmune diseases, behavior disturbing's, among others, and the evolution in the implementations of regulatory mechanisms about the use of pre and probiotics, as well as specifications about its use, demonstrate a new era of changes in the pet food industry. This literature review will explain the current and emerging tendencies in the science of prebiotics, probiotics and postbiotics, in order to create a critical vision, which allows the reader to understand the potential benefits, efficacy, safety profile and mechanism of action of these supplements.

Key words: Dysbiosis, fiber, prebiotics, probiotics, symbiotics, postbiotics

INTRODUCCIÓN

Es importante siempre empezar con las definiciones por delante. Microbioma se puede definir como la comunidad total de microorganismos (microbiota), sus genes y su ambiente (hábitat), en un área anatómica específica (piel, intestino, tracto respiratorio, entre otros). Los términos microbioma y microbiota a veces son usados indistintamente, lo cual no es correcto desde el punto de vista técnico y científico. El microbioma más estudiado a la fecha es el intestinal, sin embargo, se están haciendo grandes esfuerzos por conocer acerca de otros microbiomas también importantes como el de la piel, tracto urinario y tracto reproductivo (1).

Aunque el componente bacteriano es el más estudiado del microbioma, ya que su frecuencia es mucho mayor, existen otros microbiomas importantes como los de virus (viroma), hongos (micobioma), protozoos, y arqueas (arqueoma) que empiezan a llamar la atención de los científicos dedicados al tema en cuestión. El microbioma por ende, termina siendo un ambiente dinámico con interacciones complejas y metabolismos interconectados (2).

El mantenimiento de una población balanceada de bacterias intestinales es esencial para la

homeostasis y en general para la buena salud (3). Cuando esto se rompe, se produce la disbiosis del microbioma intestinal, la cual se ha asociado con infecciones gastrointestinales, obesidad, alergias, enfermedades autoinmunes, fallas cognitivas, enteropatías crónicas, entre otras (4). Sin embargo, uno de los problemas y vacíos en el conocimiento científico actual del microbioma es la causalidad que pueda existir con la disbiosis en donde queda por elucidar si en realidad es causa o consecuencia (5).

Hoy en día se está buscando la huella del microbioma de los individuos para predecir enfermedades, progresión y respuesta a tratamientos, en gran parte apoyado en el big data y la bioinformática. Existen perfiles únicos taxonómicos, géneros específicos que se han asociado con ciertas patologías. También, se han reportado biomarcadores del hospedero, características de estilo de vida y de dieta que permiten predecir eventos de salud y enfermedad (6). Basado en lo anterior, existe un interés muy importante en realizar intervenciones con prebióticos y probióticos para redirigir estas huellas hacia la salud utilizando los múltiples potenciales modos de acción (7).

INTERVENCIÓN NUTRICIONAL DEL MICROBIOMA A TRAVÉS DE LA DIETA

Prebióticos

Una de las formas de mantener una microbiota sana es con el uso de aditivos tipo prebióticos (sustratos como la fibra y los almidones resistentes que son selectivamente usados por el hospedero y que le brindan un beneficio a la salud), probióticos (microorganismos vivos, que cuando son administrados en concentraciones adecuadas, usualmente mayor a 10^9 o 10^{10} , confieren un beneficio a la salud) o simbióticos (el uso de ambos), los cuales promueven a las bacterias benéficas y refuerzan la actividad del sistema inmune y las barreras creando un ambiente hostil para los patógenos (8,9).

Últimamente, también se ha venido usando la palabra postbióticos, haciendo referencia a las moléculas (biocinas) que producen los probióticos (10). Algunas situaciones como el estrés, dietas mal balanceadas o el uso de antibióticos, pueden alterar el equilibrio de los microorganismos y se hace necesario el uso de "mejoradores" de microbiota como los mencionados previamente (pre/pro/simbióticos).

El principal objetivo de la suplementación con prebióticos es promover el crecimiento de las bacterias benéficas del intestino. Además, los prebióticos tienen beneficios intrínsecos que mejoran la salud misma (11). Entre estos efectos se puede mencionar la producción de ácidos grasos de cadena corta (SCFA) que son ácidos carboxílicos con cadenas alifáticas, que pueden ser saturados o insaturados (12) tales como propiónico y butírico. Estos son una fuente importante de energía para el enterocito (13), especialmente en intestino grueso, disminuyendo la cantidad de oxígeno en un ambiente altamente anaerobio, lo que ocasiona un ambiente favorable para las bacterias benéficas y más hostil para las patógenas, las cuales usualmente tienden a ser más aeróbicas (12,14) Adicionalmente, los prebióticos interactúan directamente con el sistema inmune del hospedero, enviando señales epiteliales celulares, regulando la inflamación y la función de barrera especialmente en las uniones estrechas entre enterocitos (15) (Tabla 1).

Tabla 1. Tipos de prebióticos, beneficios y criterios de clasificación de los prebióticos

Tipos	Beneficios	Criterios
Fructanos (agave)	Mejora la composición y la actividad metabólica de las comunidades bacterianas intestinales.	Resistir la digestión, absorción y rompimiento antes de llegar al colon. Ser fermentado por la microbiota en el colon.
Cascarilla de soya		
MOS	Inmunomodulación. Provee sustratos para fermentación microbiana para la producción de SCFA. Estimulación selectiva única de bacterias benéficas.	
FOS (inulina)		
XOS	Inmunomodulación. Provee sustratos para fermentación microbiana para la producción de SCFA. Estimulación selectiva única de bacterias benéficas.	
GOS (lactosa)		
Paredes de levaduras	Inmunomodulación. Provee sustratos para fermentación microbiana para la producción de SCFA. Estimulación selectiva única de bacterias benéficas.	
Inulina (raíz de Chicoria)		
Psyllium (cascarilla)		

MOS: manano-oligosacáridos, FOS: fructo-oligosacáridos, XOS: xilo-oligosacáridos, GOS: galacto-oligosacáridos, SCFA: ácidos grasos de cadena corta

Los prebióticos más usados son los fermentables, que no son de naturaleza carbohidratos. Entre estos se pueden mencionar raíz de chicoria y Psyllium. Sin embargo, existen prebióticos de tipo no carbohidrato como compuestos fenólicos, ácidos grasos, hierbas y otros micronutrientes. Muchos de estos logran llegar intactos al colon para ser utilizados por los microorganismos residentes (4)

Probióticos

Hacen parte de las intervenciones nutricionales que ayudan al hospedero a través de una variedad de mecanismos, para reducir el crecimiento descontrolado y los cambios que puedan suceder en la población de la microbiota hacia especies más benéficas. A la fecha, la mayoría de probióticos son miembros de los géneros *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Streptococcus* (7). Diferentes probióticos tienen diferentes beneficios y concentraciones efectivas mínimas, de tal manera que pueden escogerse por un beneficio deseado específico, vía moléculas efectoras presentes en la estructura celular o productos provenientes de secreciones metabólicas. Aun siendo de la misma especie, algunas bacterias pueden tener efectos probióticos, mientras que otros no. Por ende, es importante evaluar la eficacia de la cepa específica para determinar los beneficios potenciales (16). Dentro de las funciones más importantes de los probióticos se pueden mencionar las siguientes: 1. Interacción con receptores del sistema inmune del hospedero o de otras bacterias. 2. Producción de moléculas que pueden ser usadas por otros probióticos y otros microorganismos. 3. Secreción de productos metabólicos. 4. Cambio del microambiente (i.e. disminuir el pH). 5. Competencia por nutrientes y sitios de unión. 6. Producción de componentes antimicrobianos como las bacteriocinas, que suprimen e inhiben patógenos. 7. Fortalecimiento en la integridad de la barrera intestinal y modulación de la inflamación (vía receptores tipo Toll -TLRs-) como también efectos sistémicos mediados por sistema endocrino, inmunológico y nervioso. 8. Prevención de la adhesión y establecimiento de patógenos. 9. Interacción con moléculas producidas por pro-

bióticos con células del epitelio intestinal, enteroendocrinas, del sistema inmune y fibras aferentes vagales (17,18).

Simbióticos y postbióticos

Los simbióticos son combinaciones que pueden ser complementarias (el prebiótico y probiótico tienen mecanismos independientes y benéficos) o sinérgicos (conteniendo un prebiótico que es el sustrato preferido que acompaña al probiótico). Los postbióticos, son una categoría de productos recientemente investigada que contiene los componentes o moléculas producidas por los probióticos o también microorganismos no vivos, y que ocasionan un beneficio a la salud del hospedero (10) Su definición, de acuerdo con la Asociación Científica Internacional de Probióticos y Prebióticos (ISAPP), es que son células microbianas inactivadas, con o sin sus metabolitos o componentes celulares que contribuye con la salud del hospedero (19). No necesariamente tienen que ser derivados de probióticos y tampoco se pueden clasificar como postbióticos, aquellos metabolitos microbianos purificados. A pesar de su inhabilidad para replicarse, los postbióticos pueden generar una modulación benéfica al microbioma. Los postbióticos pueden potenciar la función de la barrera epitelial, modular también la respuesta metabólica sistémica y la respuesta inmune tanto local como sistémica. Además, hay evidencia que sugiere que los postbióticos afectan el eje intestino-cerebro (20). Dicha categoría se está convirtiendo en una excelente alternativa cuando el uso de probióticos no es posible, ya que son bastante estables (temperatura, pH, etc), tienen larga vida de anaquel, y no pierden actividad cuando son administrados concomitantemente con antibióticos o antifúngicos (5). Los postbióticos son también especie específicos como los probióticos y no se requiere que sean derivados de especies de probióticos conocidas. Dentro de esta categoría se conoce los microorganismos no replicantes (NMR), los cuales consisten en microorganismos tratados con calor que influyen sobre el medio de cultivo, y que influyen positivamente en la salud, aun después de ser inactivados (10)

Mantener una población balanceada y diversa dentro de los microorganismos intestinales es esencial para mantener una buena salud (**Tabla 2**). La disbiosis, definida como el desbalance del microbioma, puede tener efectos adversos sobre la salud del hospedero. Además, se ha asociado con obesidad, alergias, enfermedades autoinmunes, fallas cognitivas, enteropatías crónicas, entre otras (21). Sin embargo, la gran pregunta que surge es si estas asociaciones son causa o consecuencia, ya que la mayoría de estas no demuestran una causalidad (22).

Tabla 2. Composición del microbioma

Phylum	Familias	Ejemplos
Firmicutes	Clostridiaceae	Especies de Clostridium
	Ruminococaceae	Especies de Eubacterium
	Lachnospiraceae	Especies de Faecalibacterium
	Streptococaceae	Especies de Lactobacillus
	Lactobacillaceae	<i>Enterococcus faecium</i>
	Bacillaceae	<i>Bacillus coagulans</i>
	Erysipelotrichaceae	
Bacteroidetes	Proveotellaceae	Especies de Prevotella
	Bacteroidaceae	Especies de Bacteroides
Actinobacteria	Coriobacteriaceae	
	Bifidobacteriaceae	
Proteobacteria	Enterobacteriaceae	<i>Escherichia coli</i>
	Sutterellaceae	<i>Salmonella enterica</i>
	Helicobacteriaceae	<i>Helicobacter pylori</i>
Fusobacteria	Fusobacteriaceae	<i>Fusobacterium mortiferum</i>
		<i>Fusobacterium perfoetens</i>

De manera general, el microbioma fecal felino es más diverso que el de los perros. El phylum Proteobacteria es el más diverso del microbioma e incluye varias bacterias oportunistas tales como *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Salmonella* y *Campylobacter* y otras de gran importancia para mantener la homeostasis intestinal (2). La genética también juega un papel importante en la composición del microbioma. Se ha demostrado que el microbioma en los mismos individuos de la camada permanece similar independiente de los cambios geográficos que puedan sufrir posterior al destete. La colonización microbiana del tracto gastrointestinal es influenciada por el microbioma materno, el ambiente

y la nutrición (23). El microbioma de los cachorros parece ser más similar al de sus madres 7 semanas post nacimiento que el de las primeras horas de vida. También, se ha evidenciado que los perros incrementan la diversidad microbiológica en el intestino entre los 2 y 56 días de edad quedando estable desde el día 42 aproximadamente. Contrariamente, los gatos muestran una diversidad disminuida entre las 4 y 8 semanas de edad (4)

Con la edad, las enfermedades, los tratamientos médicos y otros factores estresantes, el balance de las bacterias en el intestino cambia hacia una mayor frecuencia de bacterias patogénicas. De igual manera, el ambiente ejerce un papel funda-

mental, evidenciado por el hecho de que el microbioma de los perros que viven en hogares difiere considerablemente con respecto al de aquellos que viven en albergues, siendo estos últimos más diversos, así como en perros que viven en zonas rurales y ciudades grandes comparados con ciudades pequeñas (4)

Las medicaciones también afectan la composición y cantidad de microorganismos de la microbiota. Los antibióticos y antimicrobianos como metronidazol y tilosina, pueden afectar de manera significativa. Inhibidores de bomba de protones, como el omeprazol, ejerce un efecto negativo sobre el microbioma (24).

La obesidad igualmente está asociada con cambios importantes en el microbioma, pero no se conoce la relación causa efecto entre las dos. El microbioma de perros obesos responde de manera diferente a la dieta y es menos resiliente que el de aquellos perros con adecuada condición corporal (25)

La composición del microbioma está fuertemente afectada por la dieta. En especial por el perfil, concentración de nutrientes, materias primas (ingredientes), digestibilidad, y procesamiento de estos. La composición de los macronutrientes parece ser los que más afecta la composición del microbioma. Dietas altas en proteína incrementan la abundancia de microorganismos proteolíticos, mientras que aquellas dietas ricas en carbohidratos incrementan la abundancia de microorganismos sacarolíticos. El microbioma cambia y se adapta rápidamente a nuevas dietas, lo cual indica su gran flexibilidad. Sin embargo, estos cambios son reversibles y el microbioma volverá a su estado anterior una vez se reestablezca la dieta original.

Microbiota cutánea

La piel es el órgano más extenso, funcionando como una barrera contra agresiones físicas y químicas y manteniendo la homeostasis. Su superficie está densamente poblada por microorganismos, y a la fecha, se han descrito tanto bacterias como hongos en la piel de perros sanos. Aun no se conocen virus y protozoos, aunque el hecho de que *Papillomavirus* se haya identificado en la piel de perros sanos, sugiere que también se puedan alojar bajo

condiciones fisiológicas. Proteobacteria es el filo más dominante, seguido por Actinobacteria, Bacteroidetes y Firmicutes, aunque su abundancia relativa varía entre regiones (26). Fusobacteria también es uno de las cinco filas más abundantes, especialmente en la zona perianal. Otros Fila encontrados son Tenericutes, y en menor grado, Cyanobacteria. Se ha demostrado que la composición de las mucosas es bastante diferente a la encontrada en la región perianal. Contrario a esto, la región interdigital tiene una estructura bacteriana similar en abdomen y axila (26). Las muestras que fueron tomadas de mucosa (nasal y conjuntiva) tuvieron una riqueza y diversidad menor, comparadas con sitios de la piel como axilas, pabellón auricular y hocico dorsal. De hecho, la zona de mayor diversidad fue el pabellón auricular, junto con el mentón. Dichos resultados son probablemente explicados por la ubicación anatómica y la interacción con el ambiente (por ejemplo, el pabellón auricular es una zona aislada y que frecuentemente está en contacto con otros individuos). Aunque la región del cuerpo es una fuente importante de variabilidad para la composición y diversidad de los microorganismos de la piel, el individuo sigue siendo el más importante de todos y este es la consecuencia de la interacción entre genotipo, fenotipo y ambiente (26).

Algunos tratamientos pueden afectar los microorganismos comensales por facilitar la expansión de patógenos, aunque pueden existir algunas excepciones como la ciclosporina y la prednisona, los cuales son frecuentemente empleados para el tratamiento de dermatitis alérgicas. Fue reportado en un estudio que la diversidad y la composición de la microbiota en perros alérgicos no se afectó con la administración de los tratamientos mencionados (27).

Eje cerebro-intestino

El microbioma intestinal también regula el desarrollo y la función del cerebro a través del eje neuroendocrino y neural (vía sistema nervioso entérico y nervio vago) lo cual ha sido llamado el eje intestino-cerebro y se define como la comunicación bidireccional constante entre el tracto gastrointestinal y el cerebro (28). Esta vía juega un papel clave en

la función cognitiva, disbiosis, neuroinflamación, y un sinnúmero de trastornos como la ansiedad, falta cognitiva y la demencia (7). Al intestino frecuentemente se le conoce también como el segundo cerebro, en gran parte porque contiene cientos de millones de neuronas a lo largo de todo el tracto gastrointestinal. Dicho eje ha venido ganando popularidad en el medio y algunos lo llaman como "los sentimientos del intestino", "las mariposas del estómago" o el "gutsy". Sin embargo, aún existen muchos vacíos sobre cómo funciona esta importante interacción y recientemente se ha creado una nueva disciplina para estudiarlo que se conoce como la neurogastroenterología (28).

Los mensajeros que utiliza dicho eje son por ejemplo los SCFA (incluyendo lactato, propionato, butirato y acetato) producidos por la fermentación de la fibra por parte de la microbiota. Existe una relación entre las bacterias del intestino y algunos trastornos del comportamiento como la ansiedad, depresión, agresión, ladridos excesivos y alteraciones cognitivas (16).

¿Cómo poder reconocer y diferenciar un probiótico efectivo, estable y seguro que garantice la buena salud de las mascotas?

Lo primero que se debe verificar es que tengan la concentración adecuada que declaran. Se ha demostrado en estudios no reportados que el 60% de los probióticos no cumplen con este punto. Además, es importante encontrar en la etiqueta la descripción completa de la cepa, la dosis efectiva mínima y los efectos principales, para cruzarlos con los efectos deseados por especie, edad y estilo de vida. Otro aspecto importante es que los probióticos se mantengan vivos posterior a los procesos de extrusión del alimento, ya que son bastante agresivos para este tipo de microorganismos. Actualmente, hay una alta demanda por la incorporación de prebióticos y probióticos estables a la temperatura y a la humedad en nuevos tipos de alimentos y snacks para mascotas en combinaciones y matrices complejas (29) Esta tendencia ha obligado a desarrollar nuevas metodologías que garanticen la estabilidad, vida de anaquel, consistencia en cada uno de los

baches, e integridad funcional de los ingredientes bioactivos. En los últimos años, varios estudios han tocado este aspecto y han recalcado la importancia de la calidad y pureza de los probióticos (29) para tener evaluaciones estandarizadas y herramientas de certificación que mejoren la confianza del usuario final y otros grupos de interés (30). Lo mismo aplica para los prebióticos. Los cambios de pH afectan también a los probióticos ya que deben atravesar el tracto gastrointestinal antes de llegar a su sitio blanco de acción (intestino delgado y grueso, principalmente) y podrían ser también susceptibles a la destrucción por parte de las enzimas digestivas. Por último, pero no menos importante, la cepa debe estar adaptada a la especie para la cual se va a usar y al sitio anatómico de interés. Todo esto se puede verificar mediante la comprobación de los efectos deseados como la exclusión competitiva, reducción o prevención de la adherencia de patógenos, producción de moléculas que afecten negativamente los patógenos, promoción del ambiente para una microbiota adecuada y balanceada y mejora de la barrera intestinal (31-33). Adicionalmente, se deben evaluar los genes de resistencia a antibióticos, genes de toxicidad, elementos genéticos transferibles, factores de virulencia y pruebas de seguridad en modelos animales.

Usualmente los probióticos son explotados comercialmente mediante licencias de venta bajo regulaciones no tan "drásticas" como los medicamentos farmacológicos, ya que estos caen en la categoría, según la FDA, de "Generalmente reconocidos como seguros" o GRAS (generally recognized as safe) en Estados Unidos, la cual consiste en una sustancia reconocida por un grupo de expertos calificados, que han determinado como seguro su consumo para las condiciones o intenciones de uso. En Europa, por ejemplo, dichos productos entran en la categoría de especies de presunción cualificada de seguridad (QPS) por la autoridad de seguridad alimenticia Europea (EFSA).

Desafíos globales en el cuidado de la salud

Los prebióticos y probióticos son claves en los desafíos actuales de la salud como la resistencia

antimicrobiana. El surgimiento de cepas de patógenos multirresistentes es una prioridad de la organización mundial de la salud. En mascotas, el uso indiscriminado de antibióticos por no seguir la posología, ruta de administración y prescripción por el médico veterinario han favorecido el surgimiento de cepas multirresistentes (34). En la actualidad, los prebióticos, probióticos, y otras opciones naturales como monoglicéridos de SCFA y MCFA, se están convirtiendo en alternativas al uso de antibióticos, en especial como profilácticos. Adicionalmente, son usados como aditivos en el alimento para mejorar la salud de animales de producción y de compañía, debido a sus propiedades inmunomoduladoras, efectos en la microbiota y en el consumo de alimento y decolonización de patógenos multirresistentes (2,35,36)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pistone D, Meroni G, Panelli S, et al. A journey on the skin microbiome: Pitfalls and opportunities. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (18): 9846
2. Lee D, Goh TW, Kang MG, et al. Perspectives and advances in probiotics and the gut microbiome in companion animals. *J Anim Sci Technol.* 2022; 64:197–217.
3. Gómez L, Rojas W, Cano L, et al. Inmunidad organoespecífica. En: *Inmunología de Rojas*. 18a edición. Ed. CIB; 2017.
4. Pereira A, Clemente A. Dogs' Microbiome From Tip to Toe. *Top Companion Anim Med.* 2021; 45:100584.
5. Saetone V, Biasato I, Radice E, et al. State-of-the-art of the nutritional alternatives to the use of antibiotics in humans and monogastric animals. *Animals.* 2020; 10:1–36.
6. Manor O, Dai C, Kornilov S, et al. Health and disease markers correlate with gut microbiome composition across thousands of people. *Nat Commun.* 2020; 11:1–12.
7. Cunningham M, Azcarate-Peril M, Barnard A, et al. Shaping the Future of Probiotics and Prebiotics. *Trends Microbiol.* 2021; 29:667–685.
8. Morelli L, Capurso L. FAO/WHO guidelines on probiotics: 10 years later. *J Clin Gastroenterol.* 2012; 46:S1-1.
9. Gomez-Osorio LM, Rojas W. Nutrición y Respuesta Inmune. En: *Inmunología de Rojas*. 18a edición. Ed. CIB; 2017.
10. Vinderola G, Sanders ME, Salminen S. The Concept of Postbiotics. *Foods.* 2022; 11:1–10.
11. Gibson GR. Fibre and effects on probiotics (the prebiotic concept). *Clin Nutr Suppl.* 2004; 1:25–31.
12. Meijer K, De Vos P, Priebe MG. Butyrate and other short-chain fatty acids as modulators of immunity: What relevance for health? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010; 13:715–721.
13. Ríos-Covián D, Ruas-Madiedo P, Margolles A, et al. Intestinal short chain fatty acids and their link with diet and human health. *Front Microbiol.* 2016; 7:1–9.
14. Van Immerseel F, Russell JB, Flythe MD, et al. The use of organic acids to combat Salmonella in poultry: A mechanistic explanation of the efficacy. *Avian Pathol.* 2006; 35:182–188.
15. Roberfroid M. Probiotics: The concept revisited. *J Nutr.* 2007; 137
16. Weese J. Microbiologic evaluation of commercial probiotics. *J Am Vet Med Assoc.* 2002; 220:794–797.
17. Plaza-Díaz J. Mechanism of Actions of Probiotics. *Adv Nutr.* 2019; 10:S49–S66.
18. Idris M, Abbas RZ, Masood S, et al. Evaluation of probiotic administration on the immune response of coccidiosis-vaccinated broilers. *Poult Sci.* 2016; 2016:31–40.
19. International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics. <https://isappscience.org/>
20. Chudzik A, Orzyłowska A, Rola R, et al. Probiotics, prebiotics and postbiotics on mitigation of depression symptoms: Modulation of the brain–gut–microbiome axis. *Biomolecules.* 2021; 11: doi: 10.3390/biom11071000
21. Thompson JA, Oliveira RA, Djukovic A, et al. Manipulation of the quorum sensing signal AI-2 affects the antibiotic-treated gut microbiota. *Cell Rep.* 2015; 10:1861–1871.
22. Svoboda E. A gut feeling. *Nature.* 2021; 595:S54–5.

23. Gomez-Osorio L. Introducción a la Nutrición de Caninos y Felinos. *J Agric Anim Sci.* 2013; 2:52–67.
24. Fenimore A, Martin LL. Evaluation of metronidazole with and without *Enterococcus faecium* SF68 in shelter dogs with diarrhea. *Top Companion Anim Med.* 2017; 32:100–103.
25. Apper E, Privet L, Taminiau B, et al. Relationships between gut microbiota, metabolome, body weight, and glucose homeostasis of obese dogs fed with diets differing in prebiotic and protein content. *Microorganisms.* 2020; 8:1–24.
26. Cuscó A, Sánchez L, Altet L, et al. Individual signatures define canine skin microbiota composition and variability. *Front Vet Sci.* 2017; 4:6.
27. Widmer G, Ferrer L, Favrot C, et al. Glucocorticosteroids and ciclosporin do not significantly impact canine cutaneous microbiota. *BMC Vet Res.* 2018; 14:51.
28. Bohorquez D. Viscera affectum anno: the gut beyond eating behaviours. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020; 18:93–94.
29. Kolaček S, Hojsak I, Berni Canani R, et al. Commercial Probiotic Products: A Call for Improved Quality Control. A Position Paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 65:117–124.
30. Jackson SA, Schoeni JL, Vegge C, et al. Improving end-user trust in the quality of commercial probiotic products. *Front Microbiol.* 2019; 10:1–15.
31. Weese J, Martin H. Assessment of commercial probiotic bacterial contents and label accuracy. *Can Vet J.* 2011; 52:43–46.
32. Stringfellow K, Caldwell D, Lee J, et al. Evaluation of probiotic administration on the immune response of coccidiosis-vaccinated broilers. *Poult Sci.* 2011; 90:1652–1658.
33. Applegate TJ, Troche C. Influence of probiotics on intestinal structure and barrier functionality of poultry. In: Abdelrahman WHA, Mohlml M, editors. *Probiotics in Poultry Production.* Sheffield, England; 2014. p. 51–69
34. Rochegüe T, Haenni M, Mondot S, et al. Impact of antibiotic therapies on resistance genes dynamic and composition of the animal gut microbiota. *Animals.* 2021; 11:1–23.
35. Gomez-Osorio LM, Yepes-Medina V, Ballou A, et al. Short and Medium Chain Fatty Acids and Their Derivatives as a Natural Strategy in the Control of Necrotic Enteritis and Microbial Homeostasis in Broiler Chickens. *Front Vet Sci.* 2021; 8: doi: 10.3389/fvets.2021.773372
36. Applegate T. Influence of Phytochemicals on the Immunity of Livestock and Poultry. In: Steiner T, editor. *Phytochemicals in Animal Nutrition.* Nottingham, United Kingdom: Nottingham University Press; 2009. p. 39–59



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.

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.

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

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 ∇) 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.

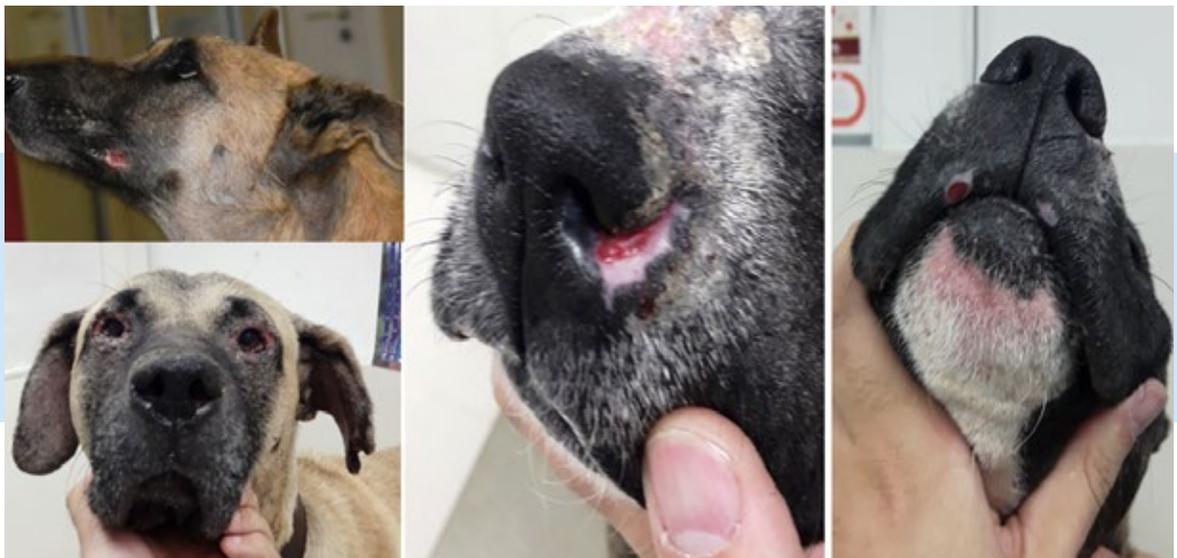


Figura 2B. Dermatitis ulcerativa en uniones mucocutáneas.



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).

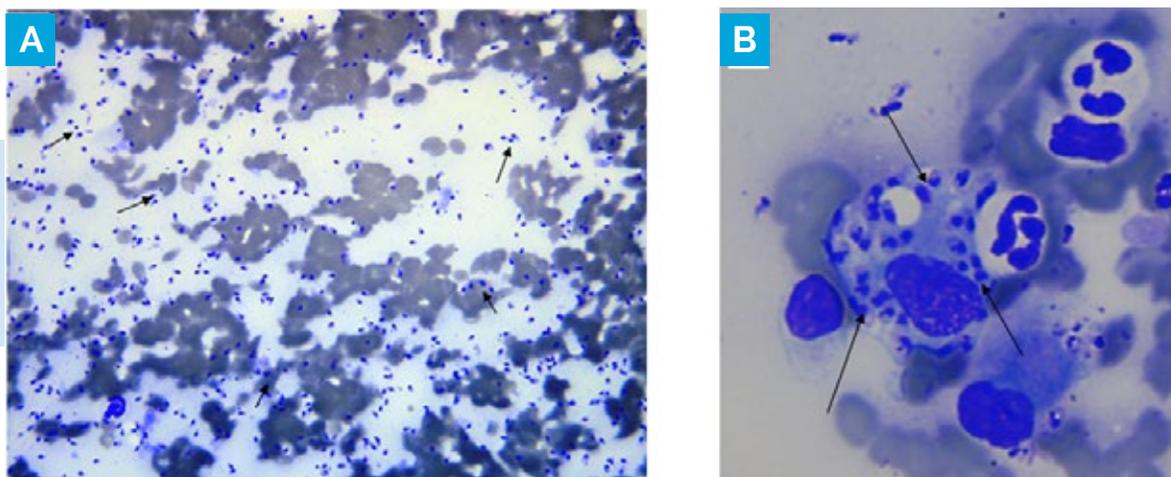


Figura 9. citología A: se observan numerosos amastigotes de *Leishmania sp.* extracelular, citología B: amastigotes de *Leishmania sp.* intracelular en macrófago, tinción Diff-quick 100x, (flechas).

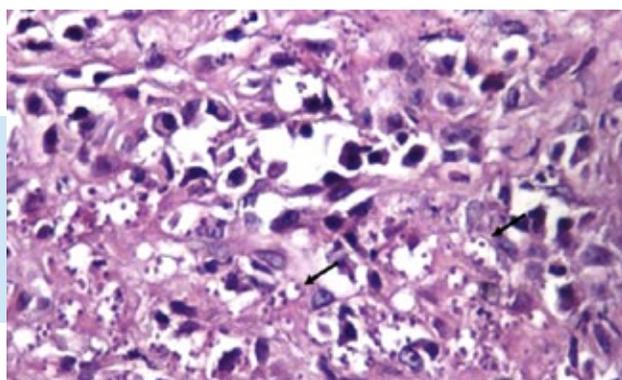


Figura 10. Imagen histológica de piel, se observa infiltrado inflamatorio difuso y con abundantes amastigotes (flechas), tinción H&E, 40x.

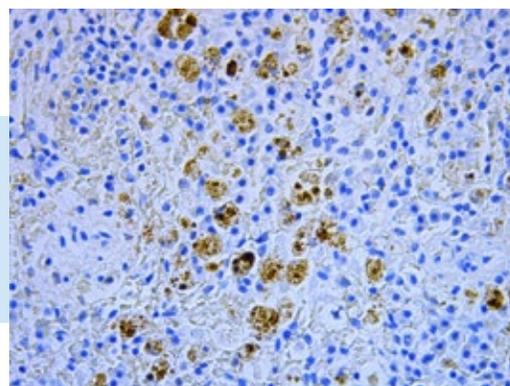


Figura 11. Inmunohistoquímica específica de *Leishmania* (linfonodo). La presencia del parásito se observa en forma de marcaje marrónceo.

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).

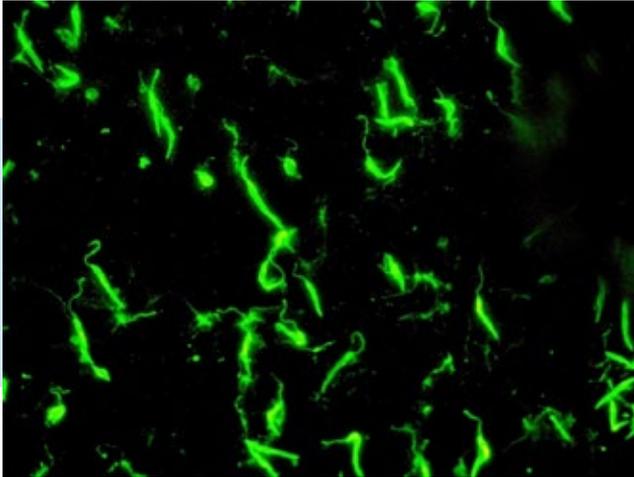


Figura 12. Técnica de inmunofluorescencia indirecta (IFI) marcate con FITC.

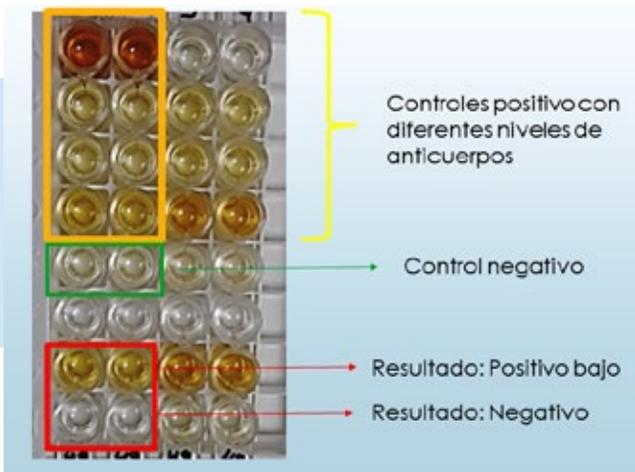


Figura 13. ELISA: La intensidad colorimétrica guarda relación directa con el nivel de anticuerpos anti-*Leishmania* presente en la muestra de suero.



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 leishmaniases 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. Leishmaniases 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-Bellon 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.

Revista de la
Sociedad Latinoamericana
de Dermatología Veterinaria 

JUNIO 2022 · Edición N° 7



Contacto

revistasldv@gmail.com

Página web

www.sldv.org

Redes sociales

 Sociedad Latinoamericana de Dermatología Veterinaria

 @sldvok